

Současný stav farmakoterapie extrapyramidových onemocnění

doc. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D.^{1*}, MUDr. Martin Nevrlý, Ph.D.^{1*}, MUDr. Lenka Hvizdošová¹,
MUDr. Michaela Kaiserová, Ph.D.¹, MUDr. Sandra Kurčová¹, MUDr. Miroslav Vašítek, Ph.D.¹, MUDr. Jan Bardoň¹,
MUDr. Tereza Bartoníková¹, MUDr. Zuzana Grambalová¹, MUDr. Aleš Grambal, Ph.D.²,
MUDr. Pavel Otruba, MBA¹, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN¹

¹Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

²Psychiatrická klinika LF UP a FN Olomouc

*Tito autoři přispěli stejným dílem ke vzniku práce

Farmakoterapie extrapyramidových onemocnění zažívala svůj boom v průběhu devadesátých let minulého století, spíše v jeho druhé polovině, kdy většina klinických hodnocení v neurologických indikacích zkoumala efekt různých molekul na Parkinsonovu nemoc (PN) a další extrapyramidová onemocnění. Další dekáda byla v této oblasti ve znamení pozvolného útlumu velkých klinických hodnocení a na významu nabývalo zavádění nákladných forem léčby pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci, spolu s rozšiřováním indikací léčby botulotoxinem (BoNT). Následná globální ekonomická krize zde v podstatě ukončila aktivity farmaceutického průmyslu a korporátní výzkum se soustředil na jiná odvětví medicíny či na jiné oblasti neurologie. Prakticky až posledních 5–7 let lze pozorovat jisté oživení farmakologického výzkumu, akademického i korporátního, na poli extrapyramidových onemocnění. Jsou zkoumány nové lékové formy L-DOPA, jsou zkoušeny nové molekuly ovlivňující u Parkinsonovy nemoci jiné systémy než dopaminergní; pozornost je věnována i non-motorické symptomatice nemoci, probíhá i intenzivní translační výzkum. Jsou zkoušeny nadějně molekuly v terapii neurodegenerativního atypického parkinsonismu. Léčba extrapyramidových dyskinezií (či „hyperkinezií“) se spíše pozvolna zbavuje starších, „folklorních“ stereotypů a standardizuje postupy na bázi „evidence-based medicine“ (EBM). Velký rozvoj zaznamenávají nové postupy v léčbě dyskinezií botulotoxinem, ať už se jedná o distribuci lokální terapie, inovaci dávkovacích schémat nebo cílenou implikaci centrálního efektu léčby. Jakkoliv nelze oblast extrapyramidových onemocnění nazvat jedním z nejdynamičtěji se rozvíjejících odvětví neurologické terapie, je situace mnohem méně stacionární, než byla před deseti lety.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, atypický parkinsonismus, dyskineze, botulotoxin.

The current state of pharmacotherapy for extrapyramidal diseases

The pharmacotherapy for extrapyramidal diseases experienced a boom during the 1990s, particularly in the second half of the decade, when most clinical trials in neurological indications investigated the effect of various molecules on Parkinson's disease and other extrapyramidal diseases. The following decade witnessed a slow decline in large clinical trials, and an issue of growing importance was the introduction of costly forms of treatment of advanced-stage Parkinson's disease as well as expansion of indications for the treatment with botulinum toxin. The subsequent global economic crisis essentially ended the activities of the pharmaceutical industry in this area, and corporate research focused on other branches of medicine or on other fields of neurology. Only in the last five to seven years, there has been some revival of pharmacological research, both academic and corporate, into the field of extrapyramidal diseases. Novel L-DOPA dosage forms are being investigated and new molecules targeting other than dopaminergic systems in Parkinson's disease are being tested; attention is being paid to non-motor symptomatology of the disease and intensive translational research is underway. Promising molecules are being tested in the treatment of neurodegenerative atypical parkinsonism. The treatment of extrapyramidal dyskinesias (or hyperkinesias) rather slowly abandons old, traditional stereotypes and standardizes evidence-based medicine strategies. There is a major development in novel strategies



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, petr.kanovsky@fnol.cz
Neurologická klinika LF UP a FN, I. P. Pavlova 6, 775 02 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(3): 183–193

Článek přijat redakcí: 22. 2. 2021

Článek přijat k publikaci: 11. 5. 2021

in treating dyskinesia with botulinum toxin, whether it be distribution of local therapy, innovation in dosing schedules, or targeted implication of central treatment effect. Even though the field of extrapyramidal diseases is not one of the most dynamically developing areas of neurological treatment, the situation is much less stationary than it was ten years ago.

Key words: Parkinson's disease, atypical parkinsonism, dyskinesia, botulinum toxin.

Extrapyramidová onemocnění, jak je dosud v češtině (i slovenštině) nazývána skupina chorob v angličtině označovaná „movement disorders“, jsou klasifikována na základě poměrně staré a tradiční fenomenologické nosologie na dvě hlavní kategorie, parkinsonský syndrom (dříve syndrom hypokineticko-rigidní) a extrapyramidové hyperkinéze (dříve syndrom hyperkineticko-dystonický). První skupina je fenomenologicky dělena na idiopatickou Parkinsonovu nemoc (PN), spolu s fenomenologickou variantou Parkinsonovy nemoci s demencí, a atypické parkinsonské syndromy. Atypické parkinsonské syndromy zahrnují multisystémovou atrofii a demenci s Lewyho tělísky ve skupině tzv. alfa-synukleinopatií a progresivní supranukleární paralýzu, kortikobazální degeneraci a parkinsonský fenotyp frontotemporální demence ve skupině tzv. tauopatií. Do druhé hlavní kategorie je dnes řazeno šest fenomenologických jednotek: dystonie, třes, chorea, myoklonus, tiky a balismus.

Výrazný boom praktické aplikace výsledků farmakologického výzkumu v oblasti extrapyramidových onemocnění byl přítomen od poloviny devadesátých let minulého století, a tato situace vydržela zhruba následujících patnáct let, přičemž s nástupem globální ekonomické krize byla řada výzkumných programů v oblasti farmakoterapie extrapyramidových onemocnění utlumena. Tento útlum trval (s určitými výjimkami) přibližně dalších deset let, a teprve poslední dva až tři roky před začátkem globální pandemie covid-19 bylo v této oblasti patrně určité oživení. Poslední rok je samozřejmě veškerá pozornost farmaceutického výzkumu věnována řešení výše zmíněné pandemie. Proto bude náš referát reflektovat situaci farmakoterapie extrapyramidových onemocnění, která více či méně odpovídá začátku roku 2020.

Idiopatická (sporadická) PN

L-DOPA

Tzv. „zlatým standardem“ v léčbě idiopatické (či sporadické) PN je L-DOPA, prekur-

sor dopaminu podávaný v preparátech obsahujících kromě základní účinné látky i inhibitory enzymů, které metabolizují L-DOPA před i za hematoencefalickou bariérou. V současné době existují preparáty, které jako inhibitor obsahují tzv. karbidopu, pravotočivý izomer L-DOPA; karbidopa je inhibitorem dopa-dekarboxylázy (DDC). Kromě toho jsou vyráběny preparáty, které obsahují karbidopu a entakapon, inhibitor katechol-O-metyl-transferázy (COMT). U nás je dostupný i jeden preparát s L-DOPA, který obsahuje i jiný inhibitor DDC, a sice benserazid. V posledních několika letech bylo zkoušeno (a v některých případech již bylo i dosaženo stadia klinického použití) několik nových forem L-DOPA terapie, včetně prekurzorů L-DOPA. Tato molekula, označovaná jako XP21279, dospěla i přes prokázanou účinnost pouze do stadia II klinického zkoušení (LeWitt et al., 2014). Byla zkoušena aplikace L-DOPA pomocí inhalační terapie (Farbman et al., 2020) či podávání L-DOPA ve formě roztoku (kódové označení produktu ND0612) aplikovaného subkutánně (Olanow et al., 2021). Jak inhalační, tak i subkutánní forma dospěly v klinickém zkoušení do stadia III, ale i přes prokázanou velmi dobrou účinnost do rutinní klinické praxe zatím nedosáhly. Dále byl zkoušen preparát L-DOPA s kontrolovaným uvolňováním a indukovanou žaludeční retencí (s kódovým označením DM-1992), který taktéž přes prokázanou dobrou účinnost dospěl pouze do stadia II klinického zkoušení (Verhagen Metman et al., 2015). „Optimalizovaná“ směs L-DOPA, karbidopy a entakaponu byla zkoušena ještě v roce 2018, ale klinické zkoušení bylo ukončeno bez zřejmější výsledků (Freitas et al., 2016). Zda tyto molekuly zůstávají v tzv. „pipelines“ farmaceutických společností, je těžké odhadnout. Každopádně, i přes veškerý výzkum v této oblasti, který proběhl v posledních pěti letech, je možno rutinně používat pouze výše zmíněné perorální „kombinované“ tablety L-DOPA a intestinální gel, podávaný pomocí perkutánní gastrostomické kanyly (viz dále).

Další nové způsoby farmakoterapie PN

V duchu současného trendu je jakýmsi „hot topic“ farmaceutického výzkumu oblast vývoje monoklonálních protilátek proti alfa-synukleinu, který je zatím považován za patologický produkt celulórního (nejspíše mitochondriálního) metabolismu a „startér“ zániku neuronálních populací, nejdříve v oblasti substantia nigra pars compacta (SNpc), a dále – v duchu Braakovy koncepce – v dalších oblastech mozku. Zhodnocení fází I a II obou zkoušených protilátek, PRX002 a BILB054, zřejmě rezultovalo v rozhodnutí o dalším pokračování klinických zkoušení, dokonce je další fáze klinického zkoušení jedné z výše uvedených protilátek plánována i v ČR (Schenk et al., 2017; Jankovic et al., 2018; Brys et al., 2019).

Potvrzením, že se úvahy o úloze oxidativního stresu v patofyziologii neurodegenerace stále ve vědeckém povědomí udržují, je vývoj a zkoušení inhibitoru tzv. NADPH-oxidázy (nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfátová oxidáza). Tato molekula byla nazvána „diphenyleneiodonium“ a již byla provedena preklinická hodnocení (Wang et al., 2015). Zkoumány jsou i látky, jež jsou agonisty nikotin-acetylcholinových receptorů, což je mezi jinými samozřejmě nikotin. Impulzem k tomuto výzkumu byly epidemiologické údaje o nižší prevalenci a incidenci PN u kuřáků až o 60 %. Uvažuje se spíše o profylaktickém užití syntetických antagonistů podávaných ve formě náplasti, podobně jako Nicorette (Villafane et al., 2018). Dále byly zkoušeny modulátory glutamátového metabolismu a nepochybně zajímavým směrem se jeví zkoumání možnosti léčby PN způsobené mutací genu glukocerebrosidázy-1 (GBA-1), patrně nejčastější příčiny hereditárního parkinsonismu. Aktuálně již do fáze II dospěla molekula amroxol (Mullin et al., 2020). Z dalších nadějných látek se jedná o antagonisty adenosinových receptorů, z nichž ve vývoji (studie fáze III) nejdále postoupil istradefyllin, aktuálně v posuzování Evropskou agenturou

pro léčivé přípravky (EMA), již dříve schválený k použití v Japonsku či USA. Je zkoušeno a plánováno jeho užití jako preparátu, který má „uspořít“ dávku L-DOPA (Jenner et al., 2021).

Je potřeba zde zdůraznit, že na preklinickém poli se vzhledem ke zcela odlišným mechanismům financování této oblasti práce fakticky nezastavily a nové, nadějně molekuly jsou „posouvány“ k dalším fázím translačního výzkumu prakticky kontinuálně (Gonzalez 2021 a, b; Zhang et al., 2021).

Poměrně aktuálním a především mezi pacienty hojně diskutovaným tématem je použití kanabinoidů, které je v ČR legalizováno vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR č. 236/2015Sb. Nicméně první dostupné odrůdy konopí měly vysoký obsah tetrahydrocannabinolu (THC) s minimem kanabidiolu (CBD), takovéto odrůdy jsou využívány především v algeziologii. Až v posledních dvou letech jsou dostupné i odrůdy konopí s vyšším obsahem CBD, které mohou mít pozitivní efekt na některé příznaky PN. Jsou známa data z animálních studií o možném neuroprotektivním efektu kanabinoidů, nicméně v humánních

studiích dosud tento efekt prokázán nebyl (Cooray et al., 2020). Z dostupných dat je známo, že efekt kanabinoidů na motorické příznaky PN, vyjma dyskinez indukovaných L-DOPA, je nevalný. Nicméně je popisován poměrně dobrý efekt na některé non-motorické projevy PN, jako jsou spánek, deprese, úzkost a vnímání nemoci (Junior et al., 2020). I přes nedostatečná klinická data lze ale konopí považovat za bezpečnou doplňkovou terapii nejen PN, ale i dystonie, dyskinez nebo tiků (Koppel, 2015).

Intestinální gel L-DOPA (LCIG)

Podávání L-DOPA přímo do vzdálenějších oblastí zažívacího traktu bylo zvažováno již téměř před 20 lety. Do klinické praxe bylo uvedeno zhruba na konci předminulé dekády a dnes je víceméně rutinním způsobem léčby pokročilých stadií PN (Antonini et al., 2017).

Terapie LCIG je indikována u pacientů s pokročilou PN, která je doprovázena motorickými fluktuacemi a dyskinezami, které již nelze uspokojivě korigovat perorálně podávanými antiparkinsoniky, nebo u pacientů s PN

a současnými výraznými polykacemi potížemi. EMEA byla tato léčba schválena roku 2004 a od té doby byla opakovaně prokázána její účinnost a bezpečnost. Do dosud největší provedené studie (v letech 2010–2015) s názvem GLORIA (global long-term registry on efficacy and safety of LCIG in patients with advanced Parkinson's disease in routine care) bylo zařazeno 375 pacientů (studii dokončilo 258 z nich), kteří byli sledováni po dobu 24 měsíců v 75 centrech 18 zemí světa. Byl posuzován vliv na motorické i non-motorické příznaky, kvalitu života a bezpečnost léčby (Antonini et al., 2017). U pacientů došlo k redukci „off“ stavů až o 50 % a zkrácení doby „on“ stavů se současnými obtěžujícími dyskinezami asi o 25 %. Došlo také ke snížení doby trvání a tíže dyskinez a zmírnění doprovodné bolesti u pacientů, kteří trpěli výraznými dyskinezami již před zahájením terapie LCIG (Poewe et al., 2019). Podle dalších studií dochází také k prodloužení „on“ stavů bez obtěžujících dyskinez (Wirdefeldt et al., 2016). Při srovnání léčby pomocí LCIG a hluboké mozkové stimulace subthalamického jádra (STN-DBS) byly u obou

INZERCE

metod zjištěny srovnatelné výsledky v ovlivnění motorických funkcí (Liu et al., 2019).

Léčba pomocí LCIG má vliv také na non-motorické příznaky PN (Honig et al., 2009; Antonini et al., 2017). V provedených studiích došlo u pacientů ke zlepšení v oblasti kardiovaskulárních funkcí, nálady, kognitivních a gastrointestinálních funkcí, zmírnění bolestí, nejvýraznější zlepšení pak bylo ve snížení únavy a zlepšení spánku, což jsou důležité faktory ovlivňující kvalitu života pacientů.

Mezi nejčastější komplikace léčby LCIG patří ty, jež jsou spojeny se zavedením perkutánní gastro-jejunostomie (PEG-J), jako jsou granulační tkáň v okolí PEG-J, prosakování nebo lokální zánět v oblasti gastrostomie; nebo technické problémy s vlastním pumpovým systémem, například obstrukce nebo dislokace vnitřního katétru (Antonini et al. 2017; Blaise et al., 2020). Většinu z těchto komplikací lze vyřešit ambulantní cestou bez nutnosti hospitalizace pacienta. Další popisovanou komplikací při léčbě je rozvoj polyneuropatie, ve většině případů chronické axonální formy, pravděpodobně metabolické etiologie, u které je indikována léčba vitaminy skupiny B, především vit. B₁₂ (Grofik et al., 2020).

Celkově lze shrnout, že léčba pomocí LCIG je považována za efektivní ke zmírnění motorických i non-motorických příznaků pokročilého stadia PN a zlepšení kvality života těchto pacientů (Wirdefeldt et al., 2016; Antonini et al., 2017).

Apomorfin

Subkutánní podávání apomorfinu představuje jednu z léčebných alternativ pokročilého stadia PN. Apomorfin lze podávat ve formě tzv. „rescue“ injekcí, tento způsob léčby ale nebyl dosud v ČR zaveden, jelikož se nepodařilo vyjednat podmínky pro úhradu preparátu. Standardně je používána léčba pomocí podkožních subkutánních infuzí, spočívající v kontinuálním podávání apomorfinu do podkoží na břicho prostřednictvím speciální přenosné pumpy. Infuze je aplikována po dobu 12–16 hodin v průběhu bdělého dne; pouze výjimečně může trvat 24 hodin. Denní dávka apomorfinu se pohybuje většinou v rozmezí 40–100 mg. Léčba probíhá buď v podobě monoterapie, nebo se doplňuje malou dávkou L-DOPA. Na noc se infuze odpojuje a noční

interval se překlenuje pomocí tzv. „bedtime“ dávky L-DOPA. V ČR je v současnosti používán nový typ pumpy (D-mine®), který je pro pacienty mnohem komfortnější nejenom svou velikostí, ale i způsobem ovládání. Kromě kontinuálního podávání apomorfinu umožňuje i využívání jednorázových bolusů v případě náhlých off stavů. Efekt apomorfinu na redukci off stavů a L-DOPA indukovaných dyskinez je znám od konce 80. let minulého století (Stibe et al., 1988; Colzi et al., 1998; Kanovsky et al., 2002). Pozitivní účinek apomorfinu lze však pozorovat i v některých doménách non-motorických příznaků PN, zahrnujících zlepšení nálady, kognice, vnímání, halucinací, poruch spánku, zácpy a poruchy polykání, jak ukázala recentní studie srovnávající všechny tři léčebné možnosti pokročilého PN (Dafsari et al., 2019). Nově bylo zjištěno, že apomorfin dokáže ovlivnit i příznaky jinými způsoby léčby neovlivnitelné, jako je kamptokormie (Mensíková et al., 2020). Léčbu apomorfinem lze úspěšně použít i u pacientů s již preexistující poruchou chůze nebo řeči, protože na rozdíl od STN-DBS nebylo zhoršení těchto příznaků v souvislosti s tímto druhem terapie pozorováno (Volkman et al., 2013). Vzdor dřívějším názorům je apomorfin považován za účinnou léčbu i u pacientů s přítomnou kognitivní dysfunkcí, zrakovými halucinacemi či ortostatickou hypotenzí (Borgemeester et al., 2016; Borgemeester et al., 2017), a dokonce se zdá, že by mohl představovat potenciální terapii schopnou redukovat rozvoj kognitivní poruchy u PN díky svému modifikačnímu efektu na tvorbu amyloidových depozit u non-dementních pacientů s PN (Yarnall et al., 2016). Spektrum nežádoucích účinků zůstává neměnné. K nejčastějším vedlejším účinkům patří tvorba podkožních rezistencí, kterým lze předcházet dostatečnou hygienou a pravidelným promasírováním kůže na břicho, střídáním místa vpichu a dodržováním správné techniky zavádění infuzní jehly, v těžších případech lze využít aplikace ultrazvuku (Poltawski et al., 2009). Pověšný útlum a nadměrná denní spavost se objevují při zahájení terapie a postupem času většinou odeznívají. Rozvoji ortostatické hypotenze a nevolnosti lze předcházet pomalou a postupnou titrací dávek a rovněž současným podáváním domperidonu. Riziko rozvoje zma-

tenosti a halucinací lze minimalizovat rovněž pomalou titrací dávek, a pokud se objeví, jsou poměrně dobře ovlivnitelné pomocí quetiapi- nu. Poruchy kontroly impulzů, podobně jako hemolytická anémie nebo kardiální abnormity zůstávají velmi vzácné (Moore et al., 2014; Perez et al., 2017). Apomorfinová podkožní infuze tak stále zůstává efektivní, bezpečnou, nejméně invazivní a většinou dobře snášenou léčbou pokročilého stadia PN.

Hluboká mozková stimulace (DBS)

DBS je již mnoho let zavedenou léčebnou metodou v pokročilém stadiu PN, třesu či dystonie (Krack et al., 2019). Indikační kritéria jsou již řadu let stanovená a dodržována (Baláž, 2013; Nevrlý et al., 2020). Obvyklým cílem pro stimulaci je u PN subthalamické jádro (STN). V posledních letech se u indikací pacientů s PN přihlíží ale i k výsledkům studie EARLYSTIM (Schuepbach et al., 2013), podle které lze v některých případech zvažovat indikaci k STN-DBS i u mladších pacientů již při počínajících motorických fluktuacích. DBS je prováděna ve vysoce specializovaných centrech, v České republice se jedná o centra ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, ve Fakultní nemocnici u svaté Anny v Brně a ve Fakultní nemocnici v Olomouci. Jednoznačně každý pacient, u kterého lze tuto léčbu zvažovat, by měl být konzultován se specialisty s bohatou zkušeností s DBS. V poslední době jsou v některých centrech využívány operační techniky bez nutnosti použití stereotaktického rámu, které umožňují zkrácení operačního času a poskytují pacientovi větší komfort po dobu operace, která většinou probíhá jen v lokální anestezii (Krahulík et al., 2020). Progresivní jsou i technologické novinky v oblasti DBS, jako například tzv. směrové elektrody, které umožňují další pokročilé možnosti nastavení stimulace k dosažení optimálního klinického efektu. U dostatečně kooperativních pacientů s dobrým sociálním zázemím je možnost využívat i stimulatory s dobíjitelnou baterií, s významně delší životností při srovnání s jednorázovými stimulatory. Na trhu jsou již několik let nabízeny i stimulační systémy plně kompatibilní s magnetickou rezonancí. Od roku 2020 jsou nově k dispozici i stimulatory s technologií umožňující současně při stimula-

ci i snímat a zaznamenávat mozkovou aktivitu, což by mohlo vést k další optimalizaci klinického efektu DBS, minimalizaci nežádoucích účinků a také k prodloužení životnosti baterie stimulatoru (Habets et al., 2018).

Atypický parkinsonismus

Atypické parkinsonské syndromy (APS), tvořící přibližně 10 % „neurodegenerativních parkinsonismů“, zahrnují několik klinických jednotek. Z těch nejčastějších je to multisystémová atrofie (MSA), progresivní supranukleární paralýza (PSP) a kortikobazální syndrom (CBS). Vzdor intenzivnímu výzkumu, který v této oblasti dlouhodobě probíhá, se stále jedná o devastující, neléčitelná a rychle progredující onemocnění. K dispozici je stále pouze léčba symptomatická, jejímž cílem je zmírnění příznaků a zlepšení kvality života pacientů. Zahrnuje farmakologické postupy, které nevychází z klinických studií, ale z klinických sledování sérií pacientů, a použití léků, které vykazovaly benefit u jiných neurodegenerativních onemocnění. Symptomatická léčba je ve skupině APS charakteristická svým nízkým efektem a řadou potenciálních nežádoucích účinků. V řadě případů je limitovaná zhoršením dalších příznaků onemocnění. Jediným preparátem, kterým lze do jisté míry ovlivnit parkinsonismus, hlavní příznak sdílený uvedenými jednotkami, je L-DOPA. Její efekt je však obecně slabý a přechodný, přítomný přibližně u 30–50 % případů, často doprovázený zhoršením ortostatické hypotenze, pádů, močové retence a obstipace (Stamelou et Höglinger, 2016). Zlepšení bradykineze a rovnováhy je popisováno u amantadinu podávaného v dávce 100–200 mg/den. Vyšší dávky (≥ 400 mg/den) byly špatně tolerovány, vedly k rozvoji gastrointestinálních potíží, nespavosti, zmatenosti, agitace a halucinací. U dopaminových agonistů nebo inhibitorů monoaminoxidázy (iMAO) nebyl žádný efekt na parkinsonské příznaky pozorován (Stamelou et Höglinger, 2016). Dystonické projevy, rovněž poměrně častý příznak této skupiny onemocnění, většinou dobře reagují na aplikaci botulotoxinu (Stamelou et Höglinger, 2016). K podávání benzodiazepinů je nutno přistupovat s opatrností pro možnost zhoršení dalších příznaků; zejména u pacientů s MSA mohou vést ke zhoršení re-

spiračních potíží a spánkové apnoe (Giagkou et Stamelou, 2018). Ataxii nelze ovlivnit žádnou farmakologickou léčbou, určitý prospěch mohou pacientům přinést nefarmakologické postupy, jako je fyzioterapie, ergoterapie či logopedie. V případě myoklonu byl pozorován větší prospěch při podávání levitiracetamu ve srovnání s clonazepamem, který, jakožto benzodiazepin (BZD), má velký potenciál vyvolávat již zmíněné nežádoucí účinky (Giagkou et Stamelou, 2018). V ovlivnění deprese a anxiety jsou preferovány selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) před tricyckými antidepresivy, která mohou vést k rozvoji zmatenosti, zhoršení kognice a ortostatické hypotenze. Pozitivní efekt je popisován rovněž u mirtazapinu (Giagkou et Stamelou, 2018). Specifická léčba schopna ovlivnit kognitivní a behaviorální poruchy není k dispozici. Efekt inhibitorů acetylcholinesterázy (iACHE) a antipsychotik je většinou nevýznamný a často doprovázený zhoršením motorické symptomatiky nebo rozvojem agitace a zmatenosti (Stamelou et Höglinger, 2016). Poruchy chování v REM spánku u MSA lze v případě nepřítomnosti respiračního stridoru či spánkové apnoe zkusit ovlivnit malou dávkou BZD, v opačném případě je doporučován melatonin (Giagkou et Stamelou, 2018). Léčebné možnosti urogenitálních poruch jsou dány jejich charakterem. U močové urgencye, častého močení a inkontinence jsou doporučována anticholinergika, samozřejmě s vědomím možného zhoršení kognitivních funkcí, obstipace či rozvoje zmatenosti. Jako alternativa anticholinergik je navrhována aplikace botulotoxinu (BoNT) do detruzoru močového měchýře. Řešení močové retence spočívá v podávání antagonistů $\alpha 1$ -adrenergních receptorů nebo cholinergik, v případě jejich neúspěchu je nutno přistoupit k autokatetrizaci. U nykturie je doporučován desmopresin a u erektilní dysfunkce inhibitory fosfodiesterázy-5 (Giagkou et Stamelou, 2018). Léčba ortostatické hypotenze začíná režimovými opatřeními (dostatečný přísun tekutin a soli, vyvarování se náhlých změn polohy, používání kompresivních punčoch, elevace hlavy ve spánku) společně s revizí farmakologické anamnézy a redukcí (případně vysazením) preparátů s potenciálně hypotenzním účinkem. Medikamentózní léčba pak zahrnuje

fludrokortison, midodrin a droxidopu. U všech tří je nutno mít na paměti, že mohou vést k rozvoji hypertenze v poloze vleže. V těžkých případech hypertenze večer po ulehnutí jsou doporučována krátkodobě působící antihypertenziva (Giagkou et Stamelou, 2018). Noční inspirační stridor a spánková apnoe doprovázející MSA se řeší pomocí přístrojů udržujících pozitivní tlak v dýchacích cestách (CPAP, BPAP), v případě těžkého stridoru se přistupuje k zavedení tracheostomie (Giagkou et Stamelou, 2018).

Velkou výzvu na poli neurodegenerativních onemocnění zejména v oblasti APS v současnosti představují terapeutické možnosti modifikující průběh onemocnění nebo cíleně zasahující buněčné mechanismy podílející se na tvorbě nebo degradaci patologických proteinů, procesů demyelinizace, mikroglialní aktivity či zánětu. Většina z nich však vzdor svému úspěchu v preklinických studiích v klinických hodnoceních zatím selhala (Valera et Masliah, 2016; Boxer et al., 2017; Brundin et Dave, 2017; Koga et Dickson, 2018).

Chorea

V léčbě chorey se jedná především o terapeutické ovlivnění chorey u Huntingtonovy nemoci (HD) a o léčbu chorey sekundární. Primárním přístupem k léčbě chorey u HD je léčba symptomatická; choreu lze ovlivnit incizivními i atypickými neuroleptiky a pomocí méně účinných BZD (za předpokladu, že lékař i pacient jsou si vědomi jejich nežádoucích účinků a akceptují je). Obecná terapeutická praxe v současnosti znamená podávání atypických neuroleptik, v Evropě nejčastěji tiapridu, risperidonu, welbutrinu nebo quetiapinu, v USA jsou častěji požívány klozapin a olanzapin (u klozapinu je nezbytné pravidelně kontrolovat hodnoty krevního obrazu pro riziko rozvoje pancytopenie). Jen výjimečně je nyní podáván kdysi jednotně užívaný dopaminergní depletor haloperidol. I přes řadu nežádoucích účinků má výrazný antichoreatický efekt, srovnatelný s tetrabenazinem. Téměř pravidlem je však indukce polékového parkinsonismu, nebo „vystřídání“ utlumené chorey nově indukovanými tardivními dyskinezemi. Ze skupiny BZD je nejčastěji podáván klonazepam, spíše pro „nejméně špatný“ profil nežádoucích účinků

než pro superioritu antidyskinetického účinku. Z ostatních antiepileptik jsou někdy pro léčbu chorey u HD voleny valproát, karbamazepin a levetiracetam, jejich antidyskinetický efekt je však malý. Patrně nejmodernějším přístupem v léčbě chorey u HD je použití inhibitorů vesikulárního transportu monoaminů typu 2 (VMAT-2). V současnosti je možno k léčbě chorey u HD použít dvě molekuly: tetrabenazin a deutetrabenazin. Třetí molekula, valpenazin (údajně s nejmohutnější selektivní afinitou k vesikulárním transportérům VMAT-2), se nachází ve fázi III klinického zkoušení (Gibson et Claassen, 2021). Existují spíše ojedinelá a nekontrolovaná data vztahující se k léčbě chorey u HD dalšími preparáty, jako např. amantadinem nebo riluzolem. Stejně tak není zatím ověřena evidence týkající se použití kanabinoidů, zejména nabilonu nebo směsi přírodních tetrahydrocannabinolu a cannabidiolu v preparátu Sativex® (tento preparát byl ovšem v posledních dvaceti letech zkoušen v patrně všech neurologických indikacích, včetně dětské mozkové obrny). Poměrně slibné se jeví poznatky již nejen preklinické, ale i z aktuálně běžících klinických studií fáze III v oblasti genové terapie k ovlivnění genu pro huntingtin. Mohly by být velmi slibné k zabránění rozvoje neurodegenerace především u rodinných příslušníků pacientů s HD, při jejich časném rozpoznání pomocí metod molekulární genetiky ještě v preklinickém stadiu nemoci.

Chorea v rámci paroxysmálních kinezigenních dyskinezí reaguje nejlépe na podávání karbamazepinu. U autoimunitně podmíněných choreatických syndromů lze vyzkoušet kortikoidy, plazmaferézu a intravenózní imunoglobuliny. U Sydenhamovy chorey je indikována dlouhodobá profylaktická terapie penicilinem (Feinsten et Walker, 2018). Toto doporučení je neměnné již po několik desítek let, terapie penicilinem tuto nosologickou jednotku de facto eradikovala; je málo českých lékařů mladších 80 let, kteří kdy takového nemocného viděli.

Tremor

Terapie třesu je v naprosté většině případů pouze symptomatická a neovlivňuje další průběh onemocnění. Kauzální terapii známe pouze u minima chorob, kde je třes jedním

z klinických projevů (např. Wilsonova nemoc, hypertyreóza). U ostatních onemocnění je léčba založena na preparátech známých na trhu již několik desetiletí, jejichž účinnost byla ověřena řadou studií, převážně zaměřených na nejčastější klinickou jednotku spojenou s třesem – esenciální tremor (Škorvánek, 2020). Základní principy terapie jsou platné i u ostatních klinických jednotek (mimo parkinsonských syndromů), odpovědavost na terapii však není tak výrazná.

V roce 2019 byly na základě evidence-based review iniciovaného International Parkinson and Movement Disorders Society vyhodnoceny jako efektivní preparáty v terapii třesu propranolol, primidon a topiramát, jejichž účinnost byla podpořena řadou randomizovaných studií (Ferreira et al., 2019). U ostatních preparátů běžně používaných v klinické praxi byla účinnost hodnocena jako pravděpodobná u alprazolamu, nepravděpodobná u progabidu a trazodonu. Levetiracetam a pregabalin byly přímo označeny za neúčinné. U řady dalších preparátů nejsou dostupná dostatečná data k vyhodnocení jejich klinické účinnosti (např. gabapentin, zonisamid, metoprolol, atenolol, phenobarbital, flunarizin, nimodipin, acetazolamid, amantadin, mirtazapin či olanzapin). Z ostatních benzodiazepinů mimo alprazolamu je v klinické praxi s oblibou často používán klonazepam, jehož hlavní limitací jsou nežádoucí sedativní účinky.

Specifickou kategorií ve farmakoterapii tremoru představuje lokální aplikace BoNT, jehož účinnost je na základě studií hodnocena jako pravděpodobně efektivní u esenciálního třesu nereagujícího na perorální terapii (Ferreira et al., 2019). Nezastupitelné místo má v terapii dystonického třesu a třesu asociovaného s dystonií. Přechodná slabost aplikovaných svalů jako potencionální riziko terapie je dobře ovlivnitelná cílenou aplikací pomocí elektromyografické nebo ultrasonografické kontroly a postupnou eskalací terapie s minimální úvodní dávkou (Hvizdošová, 2020).

Dalším, poněkud netradičním preparátem, využívaným převážně v potravinářském průmyslu, který se jeví jako potenciálně efektivní, je oktanol – alkohol, jehož krátkodobý efekt (90–120 minut) na zmírnění třesu je obdobný jako při všeobecně známé příznivé terape-

utické odpovědavosti esenciálního třesu na etylalkohol, avšak bez nežádoucích účinků plynoucích z rizika závislosti (Ondo, 2020). Jeho zařazení do rutinní praxe však bude předcházeno dalšími studiemi.

Podobně jako u třesu u PN (viz výše) lze u některých typů třesu, především u esenciálního tremoru, ale také u dystonického, neuropatického, mozečkového či v některých případech Holmesova tremoru, v případech, kdy není dosaženo dostatečného efektu farmakoterapie, zvážit i chirurgickou léčbu (Nevrlý et al., 2020). Již léta je znám velmi dobrý efekt lezionálních výkonů, thalamotomií či pallidotomií, v posledních letech pak je jednoznačně v popředí DBS, cílená ve většině případů do oblasti ventrointermediálního jádra thalamu. U pacientů s unilaterálním či výrazně asymetrickým tremorem jsou však i dnes lezionální výkony metodou volby. Za velice moderní jsou dnes považovány i neinvazivní lezionální techniky, ať již gamma nůž nebo, v ČR zatím nedostupný, vysokofrekvenční ultrazvuk.

Myoklonus

Terapie myoklonu reflektuje jeho klasifikaci (Caviness, 2019). V současné době je myoklonus nosologicky klasifikován podle lokalizace tzv. „generátoru“, tj. místa v nervové soustavě, kde jsou myoklonické „záškuby“ generovány. Takto je myoklonus klasifikován jako kortikální a subkortikální. Kategorie myoklonu subkortikálního zahrnuje myoklonus vlastní subkortikální, kmenový, reflexní retikulární a spinální; poslední kategorií je potom myoklonus periferní (v některých pramenech nazývaný paraspinální).

Terapie kortikálního myoklonu se de facto omezila na některá antikonvulziva: levetiracetam, valproát nebo klonazepam. V Evropě v zemích, kde je registrován, je určitou alternativou levetiracetamu příbuzná molekula, piracetam (mezi tyto země patří i Česká republika). Levetiracetam a piracetam jsou účinné i v léčbě myoklonu, který je manifestací nemoci s Laforovými tělisky (tzv. Unverricht-Lundborgova nemoc), i když v případě piracetamu se ukázaly jako účinné pouze velmi vysoké dávky preparátu, mnohdy překračující hranici deseti gramů denně. V terapii symptomatického myoklonu, manifestujícího se jako příznak progresiv-

Tab. 1. Antipsychotika v léčbě tikové poruchy (převzato z Martino et Pringsheim, 2017)

Název léku	Denní dávka	Počet studií, komparátor	Počet pacientů	Věkové rozmezí	Hlavní výsledky	Hlavní nežádoucí účinky
Pimozid	10–20 mg	6: placebo haloperidol risperidon	162	7–53	Výborná superiorita pimozidu při srovnání s placebem, superiorita haloperidolu a stejná efektivita risperidonu	Vyšší frekvence výskytu TD u pimozidu ve srovnání s placebem, ale méně než u haloperidolu, zvýšení hladiny prolaktinu
Haloperidol	10–12 mg	4: placebo haloperidol pimozid	221	8–65	Výborná superiorita haloperidolu ve srovnání s placebem	Vyšší frekvence výskytu TD než u pimozidu, zvýšení hladiny prolaktinu, sedace
Risperidon	0,50–6 mg	6: placebo pimozid clonidin	235	6–65	Superiorita risperidonu ve srovnání s placebem, stejná účinnost s pimozidem, clonidinem a aripiprazolem	Významné zvýšení tělesné hmotnosti, únava, somnolence, vyšší frekvence výskytu TD při srovnání s placebem
Aripiprazol	20–20 mg	3: placebo risperidon	254	6–18	Superiorita aripiprazolu při srovnání s placebem, srovnatelný efekt risperidonu	Významné zvýšení tělesné hmotnosti a BMI, výskyt TD srovnatelný s placebem
Ziprasidon	Do 40 mg	1: placebo	28	7–17	Významné zlepšení tiků při srovnání s placebem	Sedace, zvýšení hladiny prolaktinu
Metoclopramid	Do 40 mg	1: placebo	27	7–18	Významné zlepšení tiků při srovnání s placebem	Sedace, zvýšení hladiny prolaktinu
Tiaprid	200–400 mg	1: placebo	603	6–21	Významné zlepšení tiků při srovnání s placebem	Únava, poruchy spánku

Denní dávka – rozmezí dávek preparátu, použité v kontrolovaných studiích; počet pac. – celkový počet pacientů, zařazených do klinických studií daného preparátu; věkové rozmezí – rozmezí věku pacientů zařazených do klinických studií daného preparátu; TD – tardivní dyskineze

ní myoklonické epilepsie, byla s relativním úspěchem zkoušena další antikonvulziva, topiramát a zonisamid; efektivita a bezpečnost levetiracetamu však potřebu této léčby plně pokrývá. Nověji byl v indikaci symptomatického myoklonu zkoušen v malých kohortách perampanel. Ve většině těchto malých studií byla s úspěchem prokázána jeho dostatečná efektivita i bezpečnost (Michelucci et al., 2016).

Terapie subkortikálního myoklonu je poněkud problematičtější. Patrně nejčastější formou hemisferálního subkortikálního myoklonu je myoklonus v rámci myoklonické dystonie. Nejčastěji užívaným perorálním preparátem je klonazepam. Ovšem myoklonická dystonie je nejčastěji léčena lokálním intramuskulárním podáváním BoNT; suverénním terapeutickým řešením tohoto syndromu je potom DBS vnitřního pallida (Fearon et al., 2020). Dalším typem typicky subkortikálního myoklonu je palatální myoklonus, který většinou vzniká jako důsledek léze tzv. Guillain-Molaretova trojúhelníku. Terapií první volby je zde lokální aplikace BoNT přímo do svalů měkkého patra. Je-li myoklonus klasifikován jako spinální, tj. působený generátorem v oblasti míchy (nejčastěji míšní sedé hmoty), lze k jeho terapii použít klonazepam. Léčba periferního a paraspinalního myoklonu spočívá v lokální aplikaci BoNT. Obecně lze na závěr uvést, že myoklonus je natolik řídká porucha, že pat-

ně nikdy nebude subjektem významnějšího farmaceutického výzkumu.

Tiky a Touretteova nemoc

Terapie tikové poruchy, ať už v dětství, nebo v dospělosti, je většinou mezioborovou záležitostí a je vedena zároveň psychiatrem a neurologem. Tato skutečnost je reflektována i v EBM stratifikaci terapie této poruchy. Za terapeutický stupeň 1 je považována psychosociální intervence a sociální podpora. Terapeutický stupeň 2 zahrnuje aktivní intervence první linie: behaviorální intervence (de facto psychoterapie a kognitivně-behaviorální terapii) a v druhé linii farmakologické intervence.

Farmakologické intervence zahrnují léčbu pomocí antipsychotik (neuroleptik) a pomocí alfa-agonistů. Ze skupiny antipsychotik je používáno pouze jedno klasické, incizivní neuroleptikum, dopaminový depletor haloperidol. Ze skupiny atypických neuroleptik jsou používány pimozid, risperidon, aripiprazol, tiaprid a méně často ziprasidon a metoclopramid. Kdysi hojně užívaný sulpirid, oblíbený generacemi českých psychiatrů, pedopsychiatrů a neurologů, z terapie tikové poruchy prakticky vymizel, patrně pro neexistenci EBM dat (Drtilková, 2002). Přehled antipsychotik, používaných v léčbě tikové poruchy a Touretteova syndromu, pro která existují EBM data, uvádí tabulka 1 (Martino et Pringsheim, 2017).

Ze skupiny alfa-2-adrenergických agonistů je patrně nejčastěji užívaným preparátem klonidin, méně často je používán guanfacin (jeho použití by mělo být omezeno na dětské pacienty). Klonidin dobře skóroval v kontrolovaných studiích a má lepší profil nežádoucích účinků než neuroleptika, takže často je ordinován jako preparát první volby. Oba preparáty jsou podávány především v situaci, kdy tiková porucha koinciduje s projevy ADHD. Nejčastěji udávanými nežádoucími efekty alfa-2-adrenergických agonistů jsou bradykardie a hypotenze, pravidlem bývá sedace. Bohužel, guanfacin sice je v ČR registrován, ale není k nám distribuován; klonidin je u nás dostupný pouze v parenterální formě a je v praxi využíván pouze z kardiologické indikace.

U dospělých farmakorezistentních pacientů s těžkou formou tikové poruchy je možno zvažovat DBS, popřípadě neinvazivní repetitivně transkraniální magnetickou stimulaci. U DBS je stále poměrně nejednoznačné, který cíl preferovat. Existují zajímavá data pro subthalamické jádro, anteriorní i posteriorní část vnitřního pallida či centromediální thalamickou oblast (Martinez-Ramirez et al., 2018), v menší míře byla zkoušena DBS i několika dalších struktur. Podle aktuálních doporučení z roku 2019 není jednoznačně preferovaná cílová struktura pro DBS (Pringsheim et al., 2019).

Tab. 2. Vlastnosti jednotlivých poddruhů bakterie *Clostridium botulinum* (skupiny I–IV)

Vlastnosti	Skupina I	Skupina II	Skupina III	Skupina IV
Typy toxinu	A, B, F	B, E, F	C, D	G
Proteolýza	+	–	slabá	–
Sacharolýza	–	+	–	–
Substrát nemoci	lidský	lidský	zvířecí	–
Gen toxinu	chromozom/plazmid	chromozom/plazmid	bakteriofág	plazmid
Příbuzné bakterie	<i>C. sporogenes</i> , <i>C. putrificum</i>	<i>C. butyricum</i> , <i>C. beijerinckii</i>	<i>C. haemolyticum</i> , <i>C. novyi type A</i>	<i>C. subterminale</i> , <i>C. haemolyticum</i>

Dystonie

Fakt, že lékem první volby (a asi jediným používaným v první linii) léčby idiopatické – dnešní terminologií primární – dystonie je lokální aplikace BoNT, nejlépe dokazuje vyhledávač databáze PubMed.gov. Při zadání příslušných klíčových slov se první práce, týkající se farmakologického ovlivnění dystonie, objeví s vročením 2010, a jedná se o mutantní křečky (Haman et al., 2010). Humánní farmakoterapie se týká až práce z roku 2007, která zkoumala vliv podávání levetiracetamu na fokální a segmentální idiopatickou dystonii; překvapivě nebyla tato léčba účinná (Hering et al., 2007). Nicméně, pořád ještě zbývají indikace primární dystonie, kde je „klasická“ farmakoterapie používána. Zcela jistě je „klasická“ farmakoterapie lékem volby u dopa-responzivní dystonie (tzv. DYT5); několikátýdení systematická léčba L-DOPA dokáže téměř úplně odstranit příznaky onemocnění. Udává se, že u každé dystonie, která evidentně není „non-primární“ a vznikne v dětském, adolescentním a mladém dospělém věku, by měla být terapeutická kúra („trial“) v trvání několika týdnů indikována. Dostatečné dávky L-DOPA jsou většinou 0,5–6 mg/kg/den. Jiné formy dystonie L-DOPA neovlivňuje. Tradičními preparáty, před érou BoNT používanými v léčbě idiopatické (primární) dystonie, byla anticholinergika, baclofen a BZD, dnes prakticky opuštěné. Léčba tardivní dystonie tetrabenazinem je zatížena vysokou frekvencí výskytu nežádoucích efektů. A tak prakticky pouze karbamazepin a valproát jsou dnes rutinně užívány k léčbě dystonie, zcela specifické, a to dystonie v rámci paroxysmálních kineziogenických dyskinezí (Khan et Fernandez, 2015).

Léčba idiopatické (primární) dystonie pomocí BoNT má asi pětaticetiletou tradici, rutinně je preparát v této indikaci podáván zhruba od roku 1990. BoNT typu A je dnes mikrobiologie považován za jeden ze sedmi

sérotypů botulotoxinu produkovaného gram-pozitivní, tyčinkovitou anaerobní a sporující bakterii. Termín *Clostridium botulinum* se v současnosti používá pro popis různorodé skupiny patogenních bakterií, které byly původně sdruženy do jedné skupiny pro svou schopnost produkovat botulotoxin; v současnosti jsou popisovány jako čtyři odlišné skupiny: *C. botulinum* I–IV, *C. butyricum* a *C. baratii*; všechny produkují botulotoxin různých sérotypů. Vlastnosti všech čtyř skupin botulotoxinu A jsou shrnuty v tabulce 2.

Botulotoxiny jsou bakteriemi secernovány jako multimerické komplexy spolu se skupinou netoxických proteinů, jejichž struktura je kódována geny nacházejícími se v blízkosti neurotoxinového genu. Molekulová hmotnost těchto komplexů kolísá od 300 kDa do 900 kDa; existují tedy ve střední (medium M), velké (large L) a extra velké (extra large LL) formě. Všechny tyto varianty jsou složeny z neurotoxinu (150kDa), netoxického „neurotoxin-binding“ proteinu (NBP) nebo netoxického nonhemaglutininového komponentu (NTNH). L a LL formy jsou složeny z 150 kDa neurotoxinové poloviny a skupiny NBP/NTHN proteinového komplexu a několika hemaglutininových (HA) proteinů, nazývaných „neurotoxin-associated proteins“ (NAP); tyto tvoří až 70% celkové hmoty botulotoxinového komplexu. Kompletní struktura bimodulárního 760 kDa BoNT/A velkého progenitorového toxinového komplexu (LPTC) je složena z botulotoxinu a čtyř netoxických bakteriálních proteinů (Lee et al., 2013) Architektura této bakteriální mašinerie připomíná lunární modul Iodi Apollo, kde tzv. „startovací stupeň“ (290 kDa modul) chrání botulotoxin před destrukcí v GI traktu a čtyřramenný „přistávací stupeň“ (470 kDa modul) řídí absorpci botulotoxinu vazbou na příslušné karbohydrátové receptory. BoNT A se váže na axonální membránu svým tzv. C-terminal – Hc fragmentem, a to na intralu-

minální „domain-4-human synaptic vesicle glycoprotein“, který je součástí membrány. Vrcholek translokační domény proniká membránou, zatímco katalytický lehký řetězec je fixován pásem obepínajícím aktivní místo. Po vazbě je celý toxinový komplex internalizován do cytoplazmy, a to mechanismem endocytózy. Uvnitř vezikuly jsou těžký řetězec (HC) a lehký řetězec (LC) odděleny ATPázou. Botulotoxin je protonován, což rezultuje v translokaci LC přes membránu vezikuly do cytosolu. LC je poté uvolněn od vazebné HN domény díky působení thioredoxin-reduktažového systému, který rozpouští disulfidový můstek mezi oběma řetězci (LC a HC). V tomto okamžiku se lehký řetězec stává aktivním – toxickým. Translokovaný a uvolněný LC „stříhá“ na specifických místech proteiny vazebného komplexu SNARE, které váží acetylcholinové vezikuly k presynaptické membráně: synaptobrevin (VAMP), syntaxin (SYX) a „synaptosomal associate protein of 25 kDa“ (SNAP 25). Výsledkem je blokáda uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrbiny. Tato blokáda je ireverzibilní ve smyslu molekulárním. Ve smyslu biologickém je reverzibilní, neboť axon je schopen mechanismem „pučení“ („axonal sprouting“), který je aktivován již za 48 hodin po blokadě, přenos do 10–12 týdnů obnovit, principem je „podrůstání“ zablokované nervosvalové ploténky novými „výhonky“ axonálního zakončení. „Sprouting“ je biologickým pokladem i klinické reverzibility léčby lokálními aplikacemi BoNT.

V klinických podmínkách je systémovým efektem mnohonásobné blokády uvolnění acetylcholinu blokáda neuromuskulární junce v celé injikované doméně, což rezultuje v částečnou nebo kompletní paralýzu svalů; za standardních podmínek se tento efekt objeví během 5–7 dnů po injekci (Dressler et Kaňovský, 2015; Bareš et al., 2015; Dressler et al., 2016). Je nutno mít na paměti, že lokální aplikace BoNT A do identifikovaných aktivních svalů jsou jednoznačně a prokazatelně pouze symptomatickou terapií. Nicméně, spolu se schopností rychle navodit periferní blokádu uvolnění acetylcholinu má BoNT pravděpodobně i (relativně rychlý) přímý efekt centrální. Patrně díky mechanismu retrogradního axonálního transportu je schopen dosáhnout příslušného míšního segmentu, šířit se pro-

středím šedé hmoty míšni včetně předních a zadních rohů na opačnou stranu, a to mechanismem zvaným „transcytóza“. Následně je transportován neurálními cestami do svalů opačné poloviny těla, kde je opět schopen způsobit blokádu uvolnění acetylcholinu (Koizumi et al., 2014). Nepřímý centrální efekt je způsoben patrně přímým ovlivněním intrafusálních vláken svalových vřetének. Paralyza intrafusálních vláken způsobí změnu propriocepce a její modulace v senzomotorickém kortexu; toto následně působí změnu aktivace řady struktur v celé senzomotorické síti (Nevrlý et al., 2018; Hok et al., 2021).

BoNT A pro léčbu neurologických poruch, tedy včetně dystonie, je v současné době v Evropě dostupný ve formě tří komerčně

vyráběných a ve většině evropských zemí distribuovaných preparátů, které byly relativně recentně zásluhou FDA a EMEA pojmenovány i genericky: abobotulinumtoxin A (Dysport, Ipsen, Francie), onabotulinumtoxin A (Botox, Irvine, CA, USA) a incobotulinumtoxin A (Xeomin, Merz, Německo). Je důležité zde poznamenat, že biologickou ekvivalenci těchto preparátů se nikdy nepodařilo validně porovnat, a je třeba se při dávkování řídit doporučeními platnými pro každý preparát zvlášť. Různé preparáty obsahující BoNT A je tedy jednoznačně nutno považovat za odlišné léky, které mají rozdílné vlastnosti a rozdílnou historii klinického vývoje a rutinního použití. I přes (stále mnohými autory nesprávně posilované) obecné mínění jsou velmi obtížně

zaměnitelné: mají totiž každý zcela unikátní antigenní profil, biologickou potenci a klinická data (Brin et al., 2014).

Závěr

Jak je patrné, terapeutický přístup u pacientů s extrapyramidovými onemocněními by měl být komplexní a často je nutná mezioborová spolupráce, především s psychiatrem, neurochirurgem, urologem, sexuologem či gastroenterologem. Doufejme, že výsledky progresivně se rozvíjejícího výzkumu na poli biologických prekursorů neurodegenerativních procesů nám brzy otevrou další terapeutické možnosti, které by nemusely nutně být pouze symptomatickými, ale i potenciálně ovlivňujícími průběh nemoci.

LITERATURA

- Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, Jech R, Pickut B, Pirtošek Z, Szasz J, Valdeoriola F, Winkler F, Bergmann L, Yegin A, Onuk K, Barch D, Odin P, GLORIA study co-investigators. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 45: 13–20.
- Baláž M. Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. *Neurol. praxi* 2013; 14: 229–231.
- Bareš M, Baláž M, Filip P. Long-term treatment of focal dystonias (cervical and writer's cramp): clinical and quality of life impact. In: Kanovsky P, Bhatia K, Rosales R. *Dystonia and dystonic syndromes*. Springer, Wien 2015, ISBN 978-3-7091-1515-2.
- Bianchini S, Bellantoni G, Albergati A, et al. Postsurgical cortical myoclonus responsive to perampanel. *Neurol Clin Pract*. 2018; 8: 159–161.
- Blaise AS, Baille G, Carrière N, Devos D, Dujardin K, Grolez G, Kreisler A, Kyheng M, Moreau C, Mutez E, Seguy D, Defebvre L. Safety and effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel for advanced Parkinson's disease: A large single-center study. *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176: 268–276.
- Borgemeester RWK, Lees AJ, van Laar T. Parkinson's disease, visual hallucinations and apomorphine: A review of the available evidence. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 27: 35–40.

INZERCE

7. Borgemeester RWK, van Laar T. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with cognitive dysfunction: A retrospective long-term follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 45: 33–38.
8. Boxer AL, Yu JT, Golbe LJ, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2017; 16: 552–563.
9. Brin MF, James C, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics* 2014; 8: 227–41.
10. Brundin P, Dave KD, Kordower JH. Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology. *Exp Neurol* 2017; 298: 225–235.
11. Brys M, Fanning L, Hung S, Ellenbogen A, Penner N, Yang M, Welch M, Koenig E, David E, Fox T, Makh S, Aldred J, Goodman I, Pepinsky B, Liu Y, Graham D, Weihofen A, Cedarbaum JM. Randomized phase I clinical trial of anti- α -synuclein antibody BLB054. *Mov Disord*. 2019; 34: 1154–1163.
12. Caviness JN. Myoclonus. *Continuum (Minneapolis)* 2019; 25(4): 1055–1080.
13. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 573–6.
14. Crespel A, Gelisse P, Tang NP, Genton P. Perampanel in 12 patients with Unverricht Lundborg disease. *Epilepsia*. 2017; 58: 543–547.
15. Cooray R, Gupta V, Suphioglu C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Mol Neurobiol* 2020; 57: 4878–4890.
16. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, Trost M, Dos Santos Ghilardi MG, Reddy P, Sauerbier A, Petry-Schmelzer JN, Kramberger M, Borgemeester RWK, Barbe MT, Ashkan K, Silverdale M, Evans J, Odin P, Fonoff ET, Fink GR, Henriksen T, Ebersbach G, Pirtošek Z, Visser-Vandewalle V, Antonini A, Timmermann L, Ray Chaudhuri K, EUROPAR and the International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group. *EuroIntf* 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; 34: 353–365.
17. Dressler D, Kanovsky P. Botulinum toxin therapy of dystonia. In: Kanovsky P, Bhatia K, Rosales R. *Dystonia and dystonic syndromes*. Springer, Wien 2015, ISBN 978–3-7091–1515–2.
18. Dressler D, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chang TM, Frucht S, Garcia-Ruiz PJ, Kaelin A, Kaji R, Kanovsky P, Laskawi R, Micheli F, Orlova O, Relja M, Rosales R, Slawek J, Timerbaeva S, Warner TT, Saberi FA. Strategies for treatment of dystonia. *J Neural Transm* 2016; 123: 251–8.
19. Drtílková I. Léčba tikových poruch v dětské psychiatrii. *Neurol. prax* 2002; 4: 193–197.
20. Farbman ES, Waters CH, LeWitt PA, Rudzińska M, Klingler M, Lee A, Qian J, Oh C, Hauser RA. A 12-month, dose-level blinded safety and efficacy study of levodopa inhalation powder (CVT-301, Inbrija) in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020; 81: 144–150.
21. Fearon C, Peall KJ, Vidailhet M, Fasano A. Medical management of myoclonus-dystonia and implications for underlying pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 77: 48–56.
22. Feinstein E, Walker R. An update on the treatment of chorea. *Curr Treat Options Neurol* 2018; 20: 44.
23. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan EK, Abbruzzese G, Hallett M, Hauenberger D, Elble R, Deuschl G, MDS Task Force on Tremor and the MDS Evidence Based Medicine Committee. MDS Evidence-based review of treatments for Essential tremor. *Mov Disord* 2019; 34: 950–958.
24. Freitas ME, Ruiz-Lopez M, Fox SH. Novel Levodopa Formulations for Parkinson's Disease. *CNS Drugs* 2016; 30: 1079–1095.
25. Giagkou N, Stamelou M. Therapeutic Management of the Overlapping Syndromes of Atypical Parkinsonism. *CNS Drugs* 2018; 32: 827–837.
26. Gibson JS, Claassen DO. State-of-the-art pharmacological approaches to reduce chorea in Huntington's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2021 Feb 8: 1–10.
27. Gil-Lopez FJ, Montoya J, Falip M, et al. Retrospective study of perampanel efficacy and tolerability in myoclonic seizures. *Acta Neurol Scand* 2018; 138: 122–129.
28. Goldsmith D, Minassian BA. Efficacy and tolerability of perampanel in ten patients with Lafora disease. *Epilepsy Behav* 2016; 62: 132–5.
29. Gonzalez G, Grúz J, D'Acunto CW, Kaňovský P, Strnad M. Cytokinin plant hormones have neuroprotective activity in in vitro models of Parkinson's disease. *Molecules* 2021; 26: 361(a).
30. Gonzalez G, Hodoň J, Kazakova A, D'Acunto CW, Kaňovský P, Urban M, Strnad M. Novel pentacyclic triterpenes exhibiting strong neuroprotective activity in SH-SY5Y cells in salsolinol – and glutamate-induced neurodegeneration models. *Eur J Med Chem*. 2021(16); 213: 113168(b).
31. Grofik M, Turčanová Koprušáková M, Kurča E. Polyneuropatia pri liečbe LČIG (levodopa/karbidopa intestinálny gél). *Neurol. praxi* 2020; 21: 46–49.
32. Habets JGV, Heijmans M, Kuijff ML, Janssen MLF, Temel Y, Kubben PL. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33: 1834–1843.
33. Hainque E, Vidailhet M, Cozic N, Charbonnier-Beaupel CH, Thobois S, Tranchant CH, Brochard Y, Glibert G, Drapier S, Mutez E, De Maingreville AD, Lebouvier T, Hubsch C, Degos B, Bonnet C, Grabli D, Legrand AP, Méneret A, Azulay JP, Bissery A, Zahr N, Clot F, Mallet A, Dupont S, Apartis E, Corvol JCH, Roze E. A randomized, controlled, double-blind, crossover trial of zonisamide in myoclonus-dystonia. *Neurology* 2016; 86: 1729–35.
34. Hamann M, Sander SE, Kreil A, Richter A. Effects of pharmacological entopeduncular manipulations on idiopathic dystonia in the mutant hamster. *J Neural Transm* 2010; 117: 747–57.
35. Hering S, Wenning GK, Seppi K, Poewe W, Mueller J. An open trial of levetiracetam for segmental and generalized dystonia. *Mov Disord* 2007; 22: 1649–51.
36. Hok P, Hvizdošová L, Otruba P, Kaiserová M, Trnečková M, Tüdös Z, Hluštík P, Kaňovský P, Nevrlý M. Botulinum toxin injection changes resting state cerebellar connectivity in cervical dystonia. *Sci Rep* 2021; in press.
37. Hvizdošová L, Otruba P, Nevrlý M, Kaňovský P. Botulotoxin A v léčbě dystonie. *Neurol. praxi* 2020; 21: 21–26.
38. Jankovic J, Goodman I, Safirstein B, Marmon TK, Schenk DB, Koller M, Zago W, Ness DK, Griffith SG, Grundman M, Soto J, Ostrowitzki S, Boess FG, Martin-Facklam M, Quinn JF, Isaacson SH, Omidvar O, Ellenbogen A, Kinney GG. Safety and tolerability of multiple ascending doses of PRX002/RG7935, an anti- α -synuclein monoclonal antibody, in patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1206–1214.
39. Jenner P, Mori A, Aradi SD, Hauser RA. Istradefylline – a first generation adenosine A2A/ antagonist for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2021 Jan 28. doi: 10.1080/14737175.2021.1880896. Epub ahead of print. PMID: 33507105.
40. Junior NCF, Dos-Santos-Pereira M, Guimarães FS, Del Bel E. Cannabidiol and Cannabinoid Compounds as Potential Strategies for Treating Parkinson's Disease and L-DOPA-Induced Dyskinesia. *Neurotox Res* 2020; 37: 12–29.
41. Kanovsky P, Kubova D, Bares M, Hortova H, Streitova H, Rektor I, Znojil V. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002; 17: 188–91.
42. Khan TS, Fernandez H. Traditional pharmacotherapeutic approaches to dystonia: mode of action of currently used drugs for the treatment of dystonia. In: In: Kanovsky P, Bhatia K, Rosales R. *Dystonia and dystonic syndromes*. Springer, Wien 2015, ISBN 978–3-7091–1515–2.
43. Koga S, Dickson DW. Recent advances in neuropathology, biomarkers and therapeutic approach of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 175–184.
44. Koizumi H, Goto S, Okita S, Morigaki R, Akaike N, Torii Y, Harakawa T, Ginnaga A, Kaji R. Spinal central effects of peripherally applied botulinum neurotoxin A in comparison between its subtypes A1 and A2. *Front Neurol* 2014; 23:5:98
45. Koppel BS. Cannabis in the Treatment of Dystonia, Dyskinesias, and Tics. *Neurotherapeutics* 2015;12:788–92.
46. Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Mov Disord* 2019; 34: 1795–1810.
47. Krahulík D, Nevrlý M, Otruba P, Bardoň J, Hrabálek L, Pohlodek D, Kaňovský P, Valošek J. O-Arm Navigated Frameless and Fiducial-Less Deep Brain Stimulation. *Brain Sci* 2020; 10: 683.
48. Lee K, Gu S, Jin L, Le TT, Cheng LW, Strotmeier J, Kruegel AM, Yao G, Perry K, Rummel A, Jin R. Structure of a bimodular botulinum neurotoxin complex provides insights into its oral toxicity. *PLoS Pathog* 2013; 9(10): e1003690.
49. LeWitt PA, Huff FJ, Hauser RA, Chen D, Lissin D, Zomorodi K, Cundy KC. Double-blind study of the actively transported levodopa prodrug XP21279 in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 75–82.
50. LeWitt PA, Giladi N, Navon N. Pharmacokinetics and efficacy of a novel formulation of carbidopa-levodopa (Accordion Pill®) in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 65: 131–138.
51. Liu XD, Bao Y, Liu GJ. Comparison between levodopa-carbidopa intestinal gel infusion and subthalamic nucleus deep-brain stimulation for advanced Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2019; 10: 934.
52. Martinez-Ramirez D, Jimenez-Shahed J, Leckman JF, Porta M, Servello D, Meng FG, Kuhn J, Huys D, Baldermann JC, Foltyniye T, Hariz MI, Joyce EM, Zrinzo L, Kefalopoulou Z, Silburn P, Coyne T, Mogilner AY, Pourfar MH, Khandhar SM, Auyeung M, Ostrem JL, Visser-Vandewalle V, Welter ML, Mallet L, Karachi C, Houeto JL, Klassen BT, Ackermans L, Kaido T, Temel Y, Gross RE, Walker HG, Lozano AM, Walter BL, Mari Z, Anderson WS, Changizi BK, Moro E, Zuber SE, Schrock LE, Zhang JG, Hu W, Rizer K, Monari EH, Foote KD, Malaty IA, Deeb W, Gunduz A, Okun MS. Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome: The International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry. *JAMA Neurol* 2018; 75(3): 353–359.
53. Martino D, Pringsheim TM. Tourette syndrome and other chronic tic disorders: an update on clinical management. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2018; 18(2): 125–137.
54. Menšíková K, Kaiserová M, Vašík M, Nevrlý M, Kurčová S, Kaňovský P, Colosimo C. The long-term effect of continuous subcutaneous apomorphine infusions on camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 75: 14–16.
55. Michelucci R, Pasini E, Riguzzi P, Andermann E, Kälviäinen R, Genton P. Myoclonus and seizures in progressive myoclonus epilepsies: pharmacology and therapeutic trials. *Epileptic Disord* 2016; 18(S2): 145–153.
56. Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1930–3.
57. Mullin S, Smith L, Lee K, D'Souza G, Woodgate P, Elflein J, Hällqvist J, Toffoli M, Streeter A, Hosking J, Heywood WE, Khengar R, Campbell P, Hehir J, Cable S, Mills K, Zetterberg H, Limousin P, Libri V, Foltyniye T, Schapira AHV. Ambroxol for the Treatment of Patients With Parkinson Disease With and Without Glucocerebrosidase Gene Mutations: A Nonrandomized, Noncontrolled Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 427–434.
58. Nevrlý M, Hluštík P, Hok P, Otruba P, Tüdös Z, Kaňovský P. Changes in sensorimotor network activation after botulinum toxin type A injections in patients with cervical dystonia: a functional MRI study. *Exp Brain Res* 2018; 236: 2627–2637
59. Nevrlý M, Bardoň J, Krahulík D, Otruba P, Kaňovský P. Chirurgická léčba třesu. *Neurol. praxi* 2020; 21: 444–446.
60. Olanow CW, Espay AJ, Stocchi F, Ellenbogen AL, Leinonen M, Adar L, Case RJ, Orenbach SF, Yardeni T, Oren S, Poewe W;

- 006 study group. Continuous subcutaneous levodopa delivery for Parkinson's Disease: a randomized study. *J Parkinsons Dis* 2021; 11: 177–186.
61. Ondo WG. Current and Emerging Treatments of Essential Tremor. *Neurol Clin* 2020; 38: 309–323.
62. Perez BV, Portero TA, Fernandez MS, Feliz CF, Garcia-Ruiz PJ. Apomorphine-induced imine hemolytic anemia. *Mov Disord Clin Pract* 2017; 4: 145–147.
63. Poewe W, Chaudhuri KR, Bergmann L, Antonini A. Levodopa-carbidopa intestinal gel in a subgroup of patients with dyskinesia at baseline from the GLORIA Registry. *Neurodegener Dis Manag* 2019; 9: 39–46.
64. Poltawski L, Edwards H, Todd A, Watson T, Lees AJ, James CHA. Ultrasound treatment of cutaneous side-effects of infused apomorphine: a randomized controlled pilot study. *Mov Disord* 2009; 24: 115–118.
65. Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl K, Martino D, Jankovic J, Cavanna AE, Woods D, W., Robinson M., Jarvie E, Roessner V, Oskoui M, Holler-Managan Y, Piacentini J. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology* 2019; 92(19), 896–906.
66. Schenk DB, Koller M, Ness DK, Griffith SG, Grundman M, Zago W, Soto J, Atiee G, Ostrowitzki S, Kinney GG. First-in-human assessment of PRX002, an anti- α -synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers. *Mov Disord* 2017; 32: 211–218.
67. Schüpbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368: 610–22.
68. Stamelou M, Höglinger G. A review of treatment options for progressive supranuclear palsy. *CNS Drugs* 2016; 30: 629–636.
69. Stibe CM, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1988; 1(8582): 403–6.
70. Škorvánek M. Farmakologická liečba tremoru. *Neurol. praxi* 2020; 21: 439–442.
71. Valera E, Masliah E. Therapeutic approaches in Parkinson's disease and related disorders. *J Neurochem* 2016; 39(Suppl 1): 346–352.
72. Verhagen Metman L, Stover N, Chen C, Cowles VE, Sweeney M. Gastroretentive carbidopa/levodopa, DM-1992, for the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1222–8.
73. Villafane G, Thiriez C, Audureau E, Straczek C, Kerschen P, Cormier-Dequaire F, Van Der Gucht A, Gurruchaga JM, Quéré-Carne M, Evangelista E, Paul M, Defer G, Damier P, Remy P, Itti E, Fénelon G. High-dose transdermal nicotine in Parkinson's disease patients: a randomized, open-label, blinded-endpoint evaluation phase 2 study. *Eur J Neurol* 2018; 25: 120–127.
74. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol* 2013; 260: 2701–14.
75. Wang Q, Qian L, Chen SH, Chu CH, Wilson B, Oyarzabal E, Ali S, Robinson B, Rao D, Hong JS. Post-treatment with an ultra-low dose of NADPH-oxidase inhibitor diphenyleioidonium attenuates disease progression in multiple Parkinson's disease models. *Brain* 2015; 138: 1247–62.
76. Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D. Levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *CNS Drugs* 2016; 30: 381–404.
77. Yarnall AJ, Lashley T, Ling H, et al. Apomorphine: A potential modifier of amyloid deposition in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2016; 31: 668–75.
78. Zhang CL, Han QW, Chen NH, Yuan YH. Research on developing drugs for Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2021; 168: 100–109.