

Vážené a milé čtenářky, vážení a milí čtenáři, držte v rukou číslo věnované farmakoterapii neurodegenerativních onemocnění a je mi ctí se s vámi podělit o úvodní slovo k této problematice pohledem neurologa. Jak mnoho z vás jistě ví, neurodegenerativní onemocnění jsou nevléčitelné nemoci působící pacientům i jejich rodinám velké trápení. Pečovat o takto nemocné je tak pro všechny velkou výzvou a vyžaduje komplexní přístup s důrazem na individuální potřeby nemocného. Farmakoterapie má v tomto procesu zásadní a nezastupitelné místo.

Stále však panují přetrvávající názorové stereotypy, že neurodegenerativní nemoci mnohdy nelze terapeuticky ovlivnit, a tak jejich včasná diagnostika a léčbě bohužel někdy není věnována dostatečná pozornost. Je nutno zdůraznit, že právě v časných stádiích těchto nemocí, kdy proces neurodegenerace ještě není příliš pokročilý, je léčba nejúčinnější. Ve chvíli, kdy nemocný přichází pozdě, v pokročilém stadiu, se do popředí dostává potřeba řešení komplikací, i zde však farmakoterapie má významný přínos.

Když se podíváme do historie léčby dvou nejčastějších neurodegenerativních onemocnění – Alzheimerovy a Parkinsonovy nemoci, tak první lék na Alzheimerovu nemoc (AN) byl schválen teprve v roce 1993 v USA a tímto lékem byl takrin (Cognex). Jednalo se o prototyp inhibitorů acetylcholinesterázy (iAChE), zatím stále nejdůležitější a nejčastěji používanou skupinu léků u AN. V průběhu následujícího desetiletí byly uvedeny do praxe další tři iAChE, které postupně takrin nahradily pro menší výskyt nežádoucích účinků, a dále také memantin, inhibitor NMDA, vhodný pro terapii i pokročilejších stadií AN. Tato léčiva také často označujeme jako kognitiva pro předpokládaný pozitivní vliv na kognitivní funkce, přesněji řečeno na zpomalení progresu kognitivní dysfunkce, čímž pomáhají zlepšit kvalitu života pacientů.

V případě Parkinsonovy nemoci (PN) došlo k zavedení první farmakoterapie o něco dříve – v roce 1970 byla schválena levodopa. Objevena byla již v 50. letech minulého století a tento důležitý objev přinesl švédskému vědci Carlssonovi nakonec v roce 2000 i Nobelovu cenu. Levodopa je dodnes „zlatým standardem“ v léčbě PN a přestože následně došlo k zavedení dopaminových agonistů či adjuvantních léčiv a také pokročilých moderních metod včetně hluboké mozkové stimu-

lace, což zcela jistě pro pacienty s PN znamenalo významný pokrok a zlepšení léčby jejich nemoci, tak žádné další léčebné postupy levodopu nedokázaly zcela nahradit.

Levodopu lze s určitým efektem použít i pro léčbu dalších neurodegenerativních nemocí spojených s parkinsonismem. Stejně kognitiva mohou mít přínos i u některých jiných typů neurodegenerativních demencí, především v případech kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci nebo u demence s Lewyho tělisky. Stále se však bavíme o lécích symptomatických, tedy mírnících příznaky nemocí. Pro naše pacienty to tedy znamená, že pomocí této farmakoterapie můžeme poněkud zmírnit nepříjemné projevy neurodegenerativních onemocnění a zlepšit tak jejich kvalitu života. Vyléčit nebo alespoň zpomalit tato onemocnění však zatím bohužel neumíme. To by se ale mohlo v relativně blízké budoucnosti změnit. S prohlubováním znalostí o příčinách a patofyziologii neurodegenerativních onemocnění a s příchodem nejmodernějších sofistikovaných diagnostických metod a biomarkerů se otevírají také nové možnosti léčby cílící na konkrétní patologické mechanismy.

Nejdál je v tomto ohledu vývoj léčiv na Alzheimerovu nemoc, kdy i mnozí z vás nejspíš zaznamenali opakované zprávy z médií hovořící o objevu „nového léku na Alzheimeru“. Nyní jsou tomu už 3 roky, co byl v USA tzv. podmíněně schválen první biologický lék na AN – aducanumab. I když toto schválení provázely kontroverze a k rozšíření jeho používání nakonec nedošlo, bez nadsázky se dá říct, že to znamenalo přelomový milník v terapii AN, který odstartoval novou éru biologické či nemoc modifikující léčby AN. Jedná se o monoklonální protilátku proti beta-amyloidu, hlavnímu patologickému proteinu, jenž je charakteristický pro AN.

Vývoj protilátek proti beta-amyloidu má přitom poměrně dlouhou historii čítající 25 let – v roce 1999 byla úspěšně vyzkoušena první vakcína proti beta-amyloidu na myších. Následné klinické zkoušky u lidí však nespĺnily očekávání a navíc byly zatíženy závažnými nežádoucími účinky, což další vývoj těchto léků zpomalilo. Trvalo tak nějakou dobu, než se tyto problémy podařilo překonat prostřednictvím další generace imunoterapie proti beta-amyloidu.

V této chvíli slaví již rok od zavedení další protilátky proti beta-amyloidu a nástupce aducanu-

mabu – lecanemab, který byl v USA standardně schválen právě loni touto dobou, v červenci 2023, a jeho používání v běžné klinické praxi dalo zeleň i Japonsko a Čína. Na pozitivní verdikt od Evropské lékové agentury k používání v Evropě lecanemab zatím stále čeká. A nakročeno k úspěšnému schválení zatím opět pouze v USA má i další kandidát z této skupiny – donanemab.

Nicméně v klinickém zkoušení, a to i pokračujícím, je řada dalších látek zaměřených nejen na beta-amyloid, ale i s jinými mechanismy účinku, a v současnosti je vývoj nemoc modifikujících léků na AN velmi dynamickou a rychle se rozvíjející oblastí. Budeme tedy s napětím a nadějí očekávat příchod dalších a možná dokonalejších léků, protože přece jenom protilátky proti beta-amyloidu mají také svá omezení. A zatím stále neznáme odpovědi na mnoho otázek ohledně jejich používání, zejména zda v dlouhodobém horizontu budou schopny neurodegeneraci zpomalit či zastavit pouze na podkladě snížení beta-amyloidové nálože, jak dlouho je nakonec bude nutné u pacienta podávat, aby k tomu došlo, nebo do jaké míry budou při takto dlouhodobém užívání bezpečná a účinná.

Je tedy možné, že k dosažení tohoto cíle bude potřeba kombinace nemoc modifikujících léků zacílených na vícero patofyziologických mechanismů, především pak na tvorbu a diseminaci proteinu tau, hlavního viníka neurodegenerace u AN. Toto ostatně platí pro všechny typy neurodegenerací vzhledem ke komplexnosti jejich patofyziologického pozadí a ukazuje se, že ovlivnění jedné části skládačky nemusí nutně znamenat, že se celý proces zastaví. Se stejnou nadějí se tak vyhlíží lék na další typy neurodegenerací a patologických proteinů, zejména pak synuklein, jenž je příčinou PN či dalších onemocnění z okruhu synukleinopatií. I zde však jde vývoj kupředu, a proto věřím, že mohu s určitou dávkou optimismu říct, že pro všechny naše pacienty, nejenom ty s AN, svítí ono pomyslné světlo na konci tunelu. Je spíše otázkou času, kdy ke konci tunelu dojdeme.

*Příjemné a podnětné čtení přeje*

MUDr. Lenka Krajčovičová, Ph.D.

Centrum pro kognitivní poruchy,

I. neurologická klinika

FN u sv. Anny v Brně