

pustnosti ve vodě. Při hledání vhodného typu dobře rozpustného proléčiva přišla řada na vysoce rozpustné fosforylované formy levodopy – foslevodopy a foskarbidopy, které při téměř fyziologickém pH umožňují podávání koncentrovaného roztoku léčiva v neiritující subkutánní formě. Naopak klasická levodopa a karbidopa je nejlépe rozpustná při kyselém pH a při pH 7,4 je její rozpustnost významně nižší (Rosebraugh et al., 2021).

Kromě rozpustnosti byla testována také stabilita produktu a míra konverze fosfátové formy na aktivní léčivo (levodopa/karbidopa). Byla zjištěna velmi dobrá stabilita látky s dekompozicí menší než 2 % v průběhu jednoho roku. V průběhu preklinického testování byla prokázána vysoká rozpustnost, akceptovatelná stabilita a vhodná farmakokinetika foslevodopy a foskarbidopy. Klinické studie nejdříve u zdravých dobrovolníků a poté u pacientů potvrdily příznivý bezpečnostní profil a farmakokinetické vlastnosti u zkoušených infuzních režimů. Zpočátku byly zkoumány různé poměry foslevodopy a foskarbidopy – 4 : 1, 10 : 1 a 20 : 1, než došlo díky farmakokinetickým studiím u zdravých dobrovolníků ke stanovení poměru použitého v nynějším přípravku Duodopa SC, tedy 20 : 1, který stran biologické dostupnosti nejvíc odpovídá poměru 4 : 1 levodopy a karbidopy v perorální formě (Rosebraugh et al., 2021).

V počátcích klinického výzkumného programu dostávali zdraví dobrovolníci infuzi s. c. foslevodopy/foskarbidopy po dobu až 72 hodin, přičemž byla zjištěna stabilní dávka po cca 12 hodinách (Rosebraugh et al., 2021). U pacientů s Parkinsonovou nemocí s motorickými fluktuacemi je žádoucí dosáhnout rychlé úlevy od motorických příznaků, proto bylo přistoupeno k podávání nasycovací dávky v úvodu léčby, která je plánovaná jako 24hodinová infuze. Nasycovací dávka následovaná kontinuálním podáním foslevodopy/foskarbidopy umožnila dosáhnout stabilních hodnot levodopy/karbidopy už po dvou hodinách jak u zdravých dobrovolníků, tak i ve skupině pacientů s Parkinsonovou nemocí. Stabilní farmakokinetický profil hladiny levodopy byl konzistentní s profilem hladin levodopy, která byla dosažena po podání levodopa/karbidopa intestinálního gelu (Rosebraugh et al., 2021);

Rosebraugh et al., 2021 b; Rosebraugh et al., 2022; Othman et al., 2017).

Nežádoucí účinky byly srovnatelné ve skupinách užívajících perorální tabletovou formu levodopy/karbidopy nebo levodopa/karbidopa intestinální gel a subkutánní foslevodopy/foskarbidopy s výjimkou nežádoucích účinků subkutánní formy, které zahrnovaly navíc hlavně reakce v místě infuze. Tyto kožní reakce, projevující se většinou dobře rozpoznatelnými známkami zánětu (tj. zarudnutí, otok a méně často bolest a zblednutí), byly však hodnoceny jako mírné závažnosti (Rosebraugh, 2022). Mírná bolest v místě infuze při podání nasycovací dávky byla hlášena do 30 minut po zahájení. Vzhledem k již zmiňovanému 24hodinovému podávání subkutánní infuze foslevodopy/foskarbidopy se neočekává, že tento nežádoucí účinek bude omezovat použití této terapie (Rosebraugh, 2021). Je však třeba vyzdvihnout důležitost edukace o aseptických technikách a správném použití infuzní soupravy, což je zásadní pro zajištění celkově pozitivní zkušenosti pacienta s léčbou a minimalizaci kožních reakcí. Nutno je také dodat, že uvedená data pocházejí z farmakokinetických studií fáze 1 na zdravých dobrovolnících a pacientech s Parkinsonovou nemocí. Detailní hodnocení bezpečnostního profilu subkutánní foslevodopy/foskarbidopy jde nad rámec tohoto článku a čtenáře odkazujeme na aktuální znění souhrnu údajů o přípravku Duodopa SC.

Očekávaný klinický přínos subkutánně podávané foslevodopy

Přínos tohoto způsobu terapie očekáváme u pacientů v pokročilé fázi PN, jejichž příznaky dobře odpovídají na dopaminergní terapii, nicméně jsou ve fázi motorických fluktuací, které významně ovlivňují kvalitu jejich života a které již není možné optimálně kompenzovat úpravami dávkovacích schémat perorální léčby (Wright et Waters, 2013). Na rozdíl od jiných léčebných alternativ pokročilého stadia PN není tento způsob léčby omezen věkem pacienta a lze ji použít i u pacientů s lehkým nebo mírným kognitivním deficitem, lehkou psychotickou symptomatikou a lehkou nebo středně těžkou depresivní symptomatikou. Jedná se o faktory, které

ostatní způsoby terapie limitují, případně jsou jejich jednoznačnými kontraindikacemi. Podávání levodopy, resp. foslevodopy pomocí podkožní infuze navíc představuje minimálně invazivní metodu, z čehož plyne významně nižší riziko závažnějších komplikací. Zahájení terapie je snadné, nevyžaduje žádný neurochirurgický nebo gastroenterologický zákrok a v případě potřeby lze tuto léčbu snadno a okamžitě ukončit. Velkou výhodou je možnost 24hodinového podávání preparátu umožňujícího kontrolu nočních akinezí, které jsou jedním z faktorů významně limitujících kvalitu spánku pacienta.

Léčba kontinuální subkutánní infuzí proléčiv levodopy/karbidopy je tak určena pro každého pacienta v pokročilé fázi PN s výjimkou těch s těžkým kognitivním deficitem, a to z důvodu zvýšeného rizika nechtěné manipulace s pumpou případně jehlou v místě inzerce. Významnějšími kontraindikacemi mimo již známé kontraindikace levodopy/karbidopy by pak mohlo být závažnější kožní onemocnění postihující kožní kryt (Soileau et al., 2022) na břiše v oblasti zavádění infuze či chronická antikoagulační terapie nebo závažnější poruchy krevní srážlivosti, které s sebou nesou riziko tvorby podkožních hematomů. Pacient, u něhož je zvažován tento způsob léčby, by měl mít samozřejmě motivované rodinné zázemí, případně možnost pečovatелů, kteří zajistí dohled nad obsluhou pumpy a zaváděním infuze a budou v kontaktu s pracovníky specializovaného centra, které bude léčbu pacientovi zajišťovat. Očekává se, že bude stačit jeden vpich injekčního subkutánního vstupu každé tři dny. Tekutina s obsahem foslevodopa/foskarbidopa není citlivá na světlo a při pokojové teplotě vydrží přípravek až 28 dní.

Orientační výpočet dávky subkutánní foslevodopy/foskarbidopy

Jeden mililitr podkožně podávaného roztoku bude obsahovat 240 mg foslevodopy a 12 mg foskarbidopy. Jedna lahvička přípravku obsahuje 10 ml roztoku. Foslevodopa má odlišnou molekulovou hmotnost oproti levodopě, jejich poměr je přibližně 1,41 : 1, proto dávka foslevodopy není ekvivalentem