

Edarawon (inne nazwy: Edaravone, Radicut, Radicava, MCI-186, Norphenazone)

Skąd wziął się pomysł:

Ludzie są organizmami wspaniale przygotowanymi do życia w środowisku tlenowym. Potrafiliśmy zmienić pierwiastek, który dla wielu pierwszych organizmów żywych był toksyczny, w potężnego sprzymierzeńca. Tlen obecnie jest cząsteczką, bez której nie potrafimy żyć. Jednak w trakcie przemian metabolicznych związanych z oddychaniem komórkowym są wytwarzane bardzo niebezpieczne związki: reaktywne formy tlenu (ROS - Reactive Oxygen Species). Innymi związkami utleniającymi, które również stanowią niebezpieczeństwo dla komórek, są reaktywne formy azotu (RNS - reactive nitrogen species). Do obu grup zaliczają się niektóre wolne rodniki. W normalnych warunkach produkcja obu typów związków jest stosunkowo niewielka i może spełniać funkcje sygnalizacyjne¹. Dodatkowo komórki posiadają mechanizmy obronne przeciw zniszczeniom dokonany przez te cząsteczki. W naturze występuje kilka naturalnych antyoksydantów, na przykład niektóre witaminy (np. A, E i C) flawonoidy, kreatynina, glutation oraz enzymy takie jak SOD (dysmutaza ponadtlenkowa), katalaza, peroksydaza glutationu, dehydrogenaza aldehydowa, reduktaza tioredoksyny czy sulfiredoksyna¹⁻³. W związku z tym szkodliwość cząsteczek ROS i RNS w zdrowych komórkach jest stosunkowo niewielka, a wszelkie uszkodzenia mogą być szybko naprawiane. W sytuacjach patologicznych równowaga pomiędzy produkcją a utylizacją tych bardzo reaktywnych cząsteczek może zostać zaburzona i doprowadzić do tak zwanego stresu oksydacyjnego. Mogą one reagować z innymi cząsteczkami, w tym białkami, tłuszczami, kwasami nukleinowymi (DNA i RNA). Te zmiany mogą powodować zaburzenia w normalnym funkcjonowaniu komórek i ewentualnie doprowadzić do ich śmierci. Stres oksydacyjny może być zarówno główną przyczyną choroby, jak i objawem innego procesu patologicznego.

W przypadku SLA (stwardnienie zanikowe boczne) znaleziono wiele dowodów na występowanie stresu oksydacyjnego i podejrzewa się, że ten konkretny mechanizm jest w znacznym stopniu odpowiedzialny za proces neurodegeneracyjny^{1,3-5}. W związku z tą teorią liczne badania skupiły się na lekach mających za zadanie przeciwdziałać temu mechanizmowi.

Proponowane mechanizmy działania:

Edaravon zalicza się do tak zwanych zmiataczy wolnych rodników. Są to substancje, które poprzez reakcje z reaktywnymi formami tlenu i azotu, dezaktywują je. Lek ten od 2001 roku jest stosowany w Japonii w leczeniu niedokrwiennego udaru mózgu⁶⁻⁸. Dodatkowo, poza eliminowaniem rodników, lek ten wpływa pozytywnie na procesy zapalne, blokuje nadtlenki lipidów, metaloproteinazy, produkcję NO (cząsteczka sygnalizacyjna) oraz apoptozę (rodzaj śmierci komórkowej)⁹⁻¹³. Mechanizmy te przyczyniły się do neuro-ochronnych efektów tego leku w zwierzęcych modelach takich chorób jak: udar, urazy rdzenia kręgowego, guzy mózgu, choroby neurodegeneracyjne, urazowe uszkodzenia mózgu⁶. Przeprowadzono również próby na gryzoniach chorujących na ALS, które potwierdziły pozytywny wpływ tego leku na przebieg choroby¹⁴.

Próby kliniczne:

W Japonii przeprowadzono kilka prób klinicznych dotyczących Edarawonu^{8,15,16}. Postęp choroby był mierzony za pomocą zmian w ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w ALS), a lek był dobrze tolerowany przez większość pacjentów. W przypadku jednego badania, mimo iż pacjenci przyjmujący Edarawon mieli niższy spadek w ALSFRS-R niż grupa kontrolna, to naukowcy przeprowadzający daną próbę kliniczną nie mogli ostatecznie potwierdzić efektywność tego leku w leczeniu pacjentów z SLA¹⁵. W dwóch badaniach poziomy znaczników stresu oksydacyjnego zmniejszyły się u pacjentów przyjmujących lek^{8,16}. W przypadku jednego z tych badań zaobserwowano również wolniejsze postępy choroby mierzone za pomocą ALSFRS-R¹⁶.

Dodatkowa, późniejsza analiza poprzedniej próby również wykazała znaczące spowolnienie postępów choroby w przypadku pacjentów przyjmujących lek. Grupę porównywano z osobami przyjmującymi placebo. Efekty uboczne występowały z podobną częstotliwością w obu grupach. Badanie obejmowało sumarycznie 137 pacjentów, którzy dożylnie przyjmowali 60 mg Edarawonu lub placebo w sześciu cyklach. Pojedynczy cykl obejmował 2 tygodnie terapii i 2 tygodnie przerwy w pierwszym cyklu, a następnie 10 dni terapii i 2 tygodnie przerwy w cyklach 2-6. Analiza obejmowała osoby z wczesnym SLA lub podejrzeniem tej choroby¹⁷.

Obecnie Edarawon jest dopuszczony do leczenia ALS a Japonii (stan na maj 2015 roku)¹⁸. Ponadto na przełomie 2014/2015 roku FDA (Food and Drug Administration; USA) oraz Unia Europejska przyznała Edarawonowi status leku sierocego¹⁹⁻²¹. Leki sieroce są to preparaty, które mogą pomóc pacjentom chorującym na choroby rzadkie. Badania nad tymi lekami i ich produkcja są zbyt kosztowne, a rynek zbytu jest zbyt mały, aby inwestycje w te specyfiki były opłacalne dla firm farmaceutycznych. Wiele rządów (w tym Unia Europejska) wprowadziło bodźce motywujące przypisane do leków sierocych (na przykład zwolnienia podatkowe, regulację konkurencji dotyczącej tego konkretnego specyfiku), aby zachęcić przemysł biotechnologiczny i farmaceutyczny do zajmowania się chorobami rzadkimi i pracami nad lekami sierocymi²².

Ostatecznie w maju 2017 roku FDA dopuściła Edarawon do leczenia pacjentów cierpiących na SLA w Stanach Zjednoczonych. W maju 2017 roku lek wciąż nie był zaaprobowany w Unii Europejskiej^{20, 21}.

Bibliografia:

1. Li, J., O, W., Li, W., Jiang, Z.-G. & Ghanbari, H. A. Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 24438–24475 (2013).
2. Arkadiusz Czajka. Wolne Rodniki Tlenowe a Mechanizmy Obronne Organizmu. *Now. Lek.* **75**, 582–586 (2006).
3. Shukla, V., Mishra, S. K. & Pant, H. C. Oxidative Stress in Neurodegeneration. *Adv.*

Pharmacol. Sci. **2011**, (2011).

4. D'Amico, E., Factor-Litvak, P., Santella, R. M. & Mitsumoto, H. Clinical Perspective of Oxidative Stress in Sporadic ALS. *Free Radic. Biol. Med.* **65**, (2013).
5. Parakh, S., Spencer, D. M., Halloran, M. A., Soo, K. Y. & Atkin, J. D. Redox Regulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2013**, (2013).
6. KIKUCHI, K. *et al.* Potential of edaravone for neuroprotection in neurologic diseases that do not involve cerebral infarction. *Exp. Ther. Med.* **2**, 771–775 (2011).
7. Yoshida, H. *et al.* Neuroprotective effects of edaravone: a novel free radical scavenger in cerebrovascular injury. *CNS Drug Rev.* **12**, 9–20 (2006).
8. Yoshino, H. & Kimura, A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *Amyotroph. Lateral Scler.* **7**, 247–251 (2006).
9. Tabrizchi, R. Edaravone Mitsubishi-Tokyo. *Curr. Opin. Investig. Drugs Lond. Engl.* **2000** **1**, 347–354 (2000).
10. KIKUCHI, K. *et al.* Potential of edaravone for neuroprotection in neurologic diseases that do not involve cerebral infarction. *Exp. Ther. Med.* **2**, 771–775 (2011).
11. Higashi, Y. *et al.* Suppression of Oxidative Stress and 5-Lipoxygenase Activation by Edaravone Improves Depressive-Like Behavior after Concussion. *J. Neurotrauma* **31**, 1689–1699 (2014).
12. Yuan, Y., Zha, H., Rangarajan, P., Ling, E.-A. & Wu, C. Anti-inflammatory effects of Edaravone and Scutellarin in activated microglia in experimentally induced ischemia injury in rats and in BV-2 microglia. *BMC Neurosci.* **15**, (2014).
13. Wang, G.-H. *et al.* Free-Radical Scavenger Edaravone Treatment Confers Neuroprotection Against Traumatic Brain Injury in Rats. *J. Neurotrauma* **28**, 2123–2134 (2011).
14. Ito, H. *et al.* Treatment with edaravone, initiated at symptom onset, slows motor decline and decreases SOD1 deposition in ALS mice. *Exp. Neurol.* **213**, 448–455 (2008).
15. Abe, K. *et al.* Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **15**, 610–617 (2014).
16. Nagase, M., Yamamoto, Y., Miyazaki, Y. & Yoshino, H. Increased oxidative stress in patients with amyotrophic lateral sclerosis and the effect of edaravone administration. *Redox Rep.*

Commun. Free Radic. Res. (2016). doi:10.1179/1351000215Y.0000000026

17. Edaravone (MCL-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *A Lancet Neurol.* (2017). doi: 10.1016/S1474-4422(17)30115-1.
18. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation receives approval for additional indication for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Japan. (2015).
19. <http://www.alstdi.org/>.
20. <http://www.ema.europa.eu/>.
21. <http://www.accessdata.fda.gov>.
22. <http://ec.europa.eu/>.
23. <http://www.fda.gov>