

## Terapie wspomagające:

SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica) jest chorobą przewlekłą. Oznacza to, że pacjentów zdiagnozowanych przez lekarzy czekają miesiące i lata walki z postępującym schorzeniem. Wielu naukowców pracuje nad poznaniem mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój choroby i opracowaniem skutecznej terapii. Jednocześnie co roku dziesiątki osób jest informowanych o diagnozie. Zmierzenie się z samą diagnozą jest ogromnym wyzwaniem dla nowych pacjentów. Do tego dochodzą pojawiające się w czasie kolejne efekty uboczne schorzenia. Zanik siły mięśniowej, bolesne skurcze mięśni, utrata apetytu, problemy z połykaniem i zmęczenie to tylko kilka z listy problemów, z którymi ewentualnie będą się mierzyć osoby chorujące na SLA. Jako, że pacjenci będą doświadczać tych efektów przez długie miesiące, niezwykle ważną staje się potrzeba opracowania terapii wspomagających. Pomimo iż tego typu leczenie nie ratuje życia, to może znacznie poprawić jego jakość. Taka terapia może realnie wspomóc leczenie podstawowe<sup>1</sup>.

### Bibliografia:

1. Zarei, S. *et al.* A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg. Neurol. Int.* **6**, 171 (2015),

## Olanzapina, Zyprexa

Poprawne odżywianie ma kluczowe znaczenie dla każdego żywego organizmu. Staje się ono jeszcze ważniejsze w przypadku, gdy w ciele rozwija się choroba przewlekła. W przypadku SLA, znaczna utrata wagi jest często obserwowanym zjawiskiem. Co niezmiernie ważne, parametr ten ma bardzo duży wpływ na ocenę jakości życia przez pacjentów. Z kolei negatywna ocena jakości życia jest powiązana z krótszym czasem życia pacjentów<sup>1</sup>. Z tego względu utrzymanie odpowiedniej diety i masy ciała osób chorujących na SLA może znacząco wpłynąć na czas ich życia.

Olanzapine jest zaliczany do grupy leków o nazwie neuroleptyki. Ma on autoryzację w leczeniu schizofrenii. W porównaniu do innych podobnych leków, ma mniej efektów ubocznych, a dodatkowo jednym z nich jest przyrost masy ciała. Spowodowane jest to między innymi poprzez tendencję tego związku do deregulacji glukozy i wytworzeniu odporności na insulinę<sup>2-4</sup>. I właśnie tą właściwość Olanzapinu do podnoszenia masy ciała ma być wykorzystywana we wspomaganiu terapii SLA.

W Niemczech odbyła się próba kliniczna z Olanzapinem na pacjentach chorujących na SLA. W badaniu miało wziąć udział 40 osób, które przyjmowałyby lek lub placebo w połączeniu z terapią Rilutekiem w dawce 100 mg dziennie. Przez pierwszy tydzień pacjenci mieli przyjmować 5 mg leku na dzień. Po tym okresie dawka miała wzrosnąć do 10 mg dziennie. Badanie miało zakończyć się w lipcu 2012 roku, jednak zostało przedwcześnie zakończone. Wyniki badania nie zostały do tej pory opublikowane w żadnym czasopiśmie naukowym<sup>5-6</sup>.

### Bibliografia:

1. Körner, S. *et al.* Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): impact on quality of life and therapeutic options. *BMC Neurol.* **13**, 84 (2013).
2. Olanzapine. Keep an eye on this neuroleptic. *Can. Fam. Physician.* **46**, 330-336 (2000).
3. Boyda, HN. *et al.* Differential effects of 3 classes of antidiabetic drugs on olanzapine-induced glucose dysregulation and insulin resistance in female rats. *J. Psychiatry Neurosci.* **37**, 407-415 (2012).
4. Albaugh, VL. *et al.* A Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Crossover Study of the Acute Metabolic Effects of Olanzapine in Healthy Volunteers. *PLoS One.* **6**, e22662 (2011).

5. <https://clinicaltrials.gov/>

6. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

## **Meksyletyna, Mexiletine, Mexitil, Mexicord**

Skurcze w wielu przypadkach są jednymi z pierwszych objawów SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica). Często poprzedzają zauważalne obniżenie siły mięśniowej o miesiące lub nawet lata. Są one uważane za jedną z reprezentatywnych cech hiperekscytacji obwodowych neuronów ruchowych (LMN – lower motor neurons) i choć są powiązane z SLA, nie występują u wszystkich zdiagnozowanych pacjentów. Na przykład jedynie około 63% pacjentów informowało o wstępowaniu skurczy mięśni zainicjowanych ruchem. Mimo iż nie wszystkie badane osoby doświadczały skurczy, to stanowiły one znaczący odsetek doświadczeń bólowych i około 41% osób, które informowały o tych wydarzeniach, przyjmowało jakąś formę terapii na nie<sup>1-3</sup>. Tak więc pomimo iż nie są to symptomy zagrażające życiu pacjentów, to przyczyniają się znacząco do obniżenia ich poziomu życia.

Jedną z możliwych terapii przeciw skurczom, będących obecnie w trakcie badań, jest Metaksyletyna. Związek ten jest lekiem stosowanym w przypadku arytmii serca. Jego główną funkcją jest blokowanie szybkich kanałów sodowych, które są również odpowiedzialne za przekazywanie sygnałów elektrycznych w neuronach<sup>4-5</sup>.

Do tej pory odbyły się trzy próby kliniczne na Metaksyletynie z udziałem osób chorujących na SLA. Pierwsze badanie odbyło się w Japonii i jego wyniki zostały opublikowane w 2015 roku. Celem terapii w tym wypadku nie były jednak skurcze. Naukowcy prowadzący badanie zdecydowali się sprawdzić, czy blokowanie kanałów sodowych, w celu zmniejszenia poziomu hiperekscytacji łączonej z SLA, może opóźnić postępy choroby. W badaniu wzięło udział 60 osób, które brały Rilutek (100 mg) lub Rilutek z Meksyletyną (300 mg). W czasie badania porównywano ze sobą wyniki obu grup za pomocą ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA) i przepływu trwałego prądu sodowego, występującego w aksonach neuronów. Badanie nie wykazało skuteczności terapii lecz naukowcy sugerowali powtórzenie eksperymentu z większymi dawkami Meksyletyny. Było to jedyne badanie mające na celu wykorzystanie Meksyletyny jako terapii przeciw samej SLA<sup>6</sup>.

Zakończone zostały jeszcze dwie kolejne próby z lekiem, które odbyły się w Stanach Zjednoczonych Ameryki. Sześćdziesięciu uczestników zostało podzielonych na trzy grupy: przyjmującą placebo oraz przyjmującą Meksyletynę w dawkach 300 i 900 mg na dobę. Analizowano właściwości farmakokinetyczne leku, zmiany w ALSFRS-R oraz badaniach spirometrycznych, a także częstość i intensywność skurczy. W przypadku większych dawek leku efekty uboczne doprowadziły do przerwania terapii przez wielu pacjentów. Mniejsze dawki były dobrze tolerowane. Udało się zaobserwować spadek w liczbie i intensywności skurczy, który był zależny od dawki. Nie zaobserwowano zmian w postępach choroby pomiędzy badanymi grupami<sup>7-8</sup>.

Ostatnie badanie z Meksyletyną zakończyło się w maju 2016 roku i zostało przeprowadzone na Uniwersytecie Kalifornijskim w Ameryce. Wyniki badania nie zostały jeszcze opublikowane (stan na czerwiec 2016 roku). W badaniu miało wziąć udział 30 pacjentów, którzy mieli przyjmować po 150 mg Meksyletyny dwa razy dziennie przez dwa tygodnie lub placebo. Głównym celem badania była ocena skuteczności leku w walce ze skurczami u pacjentów cierpiących na SLA<sup>8</sup>.

Obecnie trwają przygotowania do kolejnej próby klinicznej z Meksyletyną, która odbędzie się na Uniwersytecie w Waszyngtonie (Stany Zjednoczone Ameryki). Rekrutacja jeszcze się nie rozpoczęła (stan na czerwiec 2016 roku). Planuje się przyjęcie 60 uczestników, którzy będą przyjmować 300 lub 600 mg leku lub placebo przed okres 4 tygodni. Link do strony internetowej zawierającej dodatkowe informacje znajduje się poniżej (strona w języku angielskim)<sup>8</sup>.

### **Próba kliniczna z Meksyletyną (strona w języku angielskim):**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781454?term=Mexiletine+als&rank=3>

## Bibliografia:

1. Wijesekera, LC. & Leigh, NP. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet. J. Rare Dis.* **4**, 3 (2009).
2. Bae, JS. *et al.* The Puzzling Case of Hyperexcitability in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Clin. Neurol.* **9**, 65-74 (2013).
3. Hanisch, F. *et al.* Characteristics of pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Behav.* **5**, e00296 (2015).
4. Monk, JP. & Brogden, RN. Mexiletine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in the treatment of arrhythmias. *Drugs.* **40**, 374-411 (1990).
5. Wang, Y. Comparison of Gating Properties and Use-Dependent Block of Nav1.5 and Nav1.7 Channels by Anti-Arrhythmics Mexiletine and Lidocaine. *PLoS One.* **10**, e0128653 (2015).
6. Shibuya, K. *et al.* A single blind randomized controlled clinical trial of mexiletine in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and safety of sodium channel blocker phase II trial. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* **16**, 353-358 (2015).
7. Weiss, MD. *et al.* A randomized trial of mexiletine in ALS: Safety and effects on muscle cramps and progression. *Neurology.* **86**, 1474-1481 (2016).
8. <https://clinicaltrials.gov/>

## **Nuedexta, AVP-923, dextromethorphan hydrobromide and quinidine sulfate**

Efekty pseudoopuszkowe są to dysfunkcje ekspresji emocjonalnej (na przykład wybuchy niekontrolowanego śmiechu lub płaczu), które są dysproporcjonalne lub nawet niezależne od nastroju. Uważa się, że są one wywołane przez zaburzenia w sieciach neuronalnych odpowiedzialnych za kontrolę generacji i regulacji motorycznych elementów emocji. Są one powiązane z wieloma chorobami neurodegeneracyjnymi, w tym SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica). U pacjentów chorujących na tę chorobę efekty pseudoopuszkowe występują u około 50% osób. Duży procent osób, które wykazują symptomy pseudoopuszkowe ostatecznie zaczyna również wykazywać symptomy opuszkowe (na przykład problemy z mową i połykaniem) <sup>1-3</sup>. Oba zespoły symptomów są stresujące dla pacjentów i znacząco obniżają poziom ich życia.

Nuedexta jest mieszanką dwóch związków aktywnych: dekstrometorfanu i chinidyny (DM/Q). Chinidyna jest specyficznym inhibitorem cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). CYP2D6 jest katalizatorem głównego szlaku biotransformacji dekstrometorfanu. Jego hamowanie skutkuje więc zwiększeniem biodostępności tego związku w płazmie, dzięki czemu można uniknąć podawania większych dawek leku i znacznej części jego efektów ubocznych. O dekstrometorfanie wiadomo z kolei, że jest agonistą (aktywatorem) receptora sigma-1 (wpływa na sygnalizację wapniową) i antagonistą (blokerem) receptora NMDA (receptor N-metylo-D-asparaginowy - receptor glutaminianu). Zauważono również, że mieszanka tego leku najprawdopodobniej ma zdolność do hamowania usuwania serotoniny i norepinefryny. Jednak jego dokładny mechanizm działania w przypadku terapii symptomów pseudoopuszkowych nie jest dokładnie poznany <sup>3-5</sup>.

Odbyło się kilka prób klinicznych z Nuedextą na pacjentach cierpiących na SLA <sup>6</sup>. Obecnie w Stanach Zjednoczonych Ameryki Agencja Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration) dopuściła Neudextę do leczenia symptomów pseudoopuszkowych w SLA i stwardnieniu rozsianym w dawkach DM/Q 20/10 mg, z kolei w Europie lek jest dostępny w dwóch wariantach: DM/Q 20/10 i 30/10 mg <sup>7-8</sup>. Do najczęściej występujących efektów ubocznych leku należą: zawroty głowy, zmęczenie, biegunka, nudności i senność <sup>8</sup>.

Wyniki pierwszej próby klinicznej z udziałem pacjentów chorujących na SLA zostały opublikowane w 2004 roku. Badanie trwało 29 dni, a pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy: przyjmujących dekstrometorfan (33 osoby), chinidynę (37 osób) i oba leki jednocześnie (70 osób). Dawki leków w każdym przypadku wynosiły po 30 mg i były przyjmowane dwa razy dziennie. U

pacjentów przyjmujących oba leki zaobserwowano spadek liczby epizodów pojawienia się symptomów pseudoopuszkowych, poprawienie się jakości życia i interakcji międzyludzkich, a terapia była w większości przypadków dobrze tolerowana<sup>9</sup>.

Druga próba odbyła się w Stanach Zjednoczonych Ameryki, a jej wyniki zostały opublikowane w 2010 roku. W tym wypadku pacjenci (łącznie 326 osób) chorujący na SLA albo stwardnienie rozsiane zostali podzieleni na grupę przyjmującą placebo, DM/Q w stężeniach 30/10 lub 20/10 mg dwa razy dziennie. Badanie trwało łącznie 12 tygodni. W obu stężeniach leki były dobrze tolerowane i wykazały znaczący efekt terapeutyczny, obniżając liczbę epizodów pseudoopuszkowych i poprawiając generalny stan psychiczny pacjentów<sup>10</sup>.

Odbyła się jeszcze jedna próba kliniczna z Nuedextą, również w Stanach Zjednoczonych Ameryki. Miała się ona zakończyć w marcu 2015 roku, lecz jej wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Próba miała zostać przeprowadzona na 60-ciu pacjentach cierpiących na SLA podzielonych na przyjmujących lek lub placebo. W odróżnieniu do poprzednich prób, badanie miało ocenić wpływ terapii na symptomy opuszkowe (trudności z mową, przetykaniem, kontrolą śliny)<sup>6</sup>.

#### Bibliografia:

1. Pioro, EP. Review of Dextromethorphan 20 mg/Quinidine 10 mg (NUEDEXTA®) for Pseudobulbar Affect. *Neurol. Ther.* **3**, 15-28 (2014).
2. Gallagher, JP. Pathologic laughter and crying in ALS: a search for their origin. *Acta. Neurol. Scand.* **80**, 114-117 (1989).
3. Cruz, MP. Nuedexta for the Treatment Of Pseudobulbar Affect. A Condition of Involuntary Crying or Laughing. *P. T.* **38**, 325-328 (2013).
4. <http://ec.europa.eu/>
5. Taylor, CP. *et al.* Pharmacology of dextromethorphan: Relevance to dextromethorphan/quinidine (Nuedexta®) clinical use. *Pharmacol. Ther.* **pii**: S0163-7258(16)30056-0 (2016).
6. <https://clinicaltrials.gov/>
7. Dextromethorphan/quinidine (Nuedexta) for pseudobulbar affect. *Med. Lett. Drugs Ther.* **53**, 46-47 (2011).
8. Schoedel, KA. *et al.* Evaluating the safety and efficacy of dextromethorphan/quinidine in the treatment of pseudobulbar affect. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **10**, 1161-1174 (2014).
9. Brooks, BR. *et al.* Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial. *Neurology.* **63**, 1364-1370 (2004).