ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ антиоксидантом із властивостями скевенджера у пацієнтів із бічним аміоторофічним склерозом

Бічний аміотрофічний склероз — тяжке прогресуюче нейродегенеративне захворювання з дегенерацією рухових нейронів кори, стовбура головного мозку та передніх рогів спинного мозку. Нині, на жаль, бракує ефективних ліків, які сприяли б одужанню пацієнтів із бічним аміотрофічним склерозом. До вашої уваги представлено огляд статті J. Shefner et al. «Long-term edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis: Post-hoc analyses of Study 19 (MCI186-19)», опублікованої у виданні *Muscle Nerve* (2020; 61: 218–242), яка містить аналіз даних про ефективність тривалої терапії антиоксидантом едаравоном для зменшення прогресування цього тяжкого захворювання.

Бічний аміотрофічний склероз (БАС) — це прогресуюче та летальне нервово-м'язове захворювання, яке вражає приблизно 5 осіб із 100 тис. (Brown Jr and Al-Chalabi, 2017; Mehta et al., 2018). Хвороба характеризується дегенерацією рухових нейронів у головному та спинному мозку (Brown Jr and Al-Chalabi, 2017). До половини хворих на БАС помирають упродовж 30 місяців від появи симптомів, більшість — протягом п'яти років (Talbot, 2009).

Єдиними сьогодні схваленими Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) препаратами для лікування БАС є рилузол та едаравон (FDA, 2017; 2019). Решту мультидисциплінарних терапевтичних стратегій застосовують для надання паліативної допомоги, подовження виживання, поліпшення якості життя та збереження незалежності пацієнтів якомога довше. Нині активно триває пошук додаткових варіантів лікування, які демонстрували б довгострокові переваги та результативність (Zarei et al., 2015).

Едаравон функціонує як поглинач вільних радикалів (скевенджер), завдяки такому механізму дії він захищає рухові нейрони від пошкодження окиснювальним стресом (Brooks et al., 2019). Дані рандомізованого подвійного сліпого дослідження 3-ї фази (Study 19; MCI186-19) підтвердили, що в пацієнтів із БАС терапія едаравоном сприяла значущо меншому зниженню показників за переглянутою функціональною шкалою неврологічного дефіциту (ALSFRS-R), ніж у тих, хто отримував плацебо (Edaravone ALS19 Study Group, 2017).

Результати продовженого дослідження з 24-тижневим періодом відкритого застосування едаравону (його мета — вивчити довгострокову ефективність і безпеку препарату) засвідчили, що пацієнти мали користь такої терапії протягом 48 тижнів, без нових або кумулятивних проблем щодо безпеки (Edaravone ALS19 Study Group, 2017a).

Вторинні кінцеві точки, що містили показники за шкалою оцінювання БАС (ALSAQ-40) та модифікованою шкалою Норріса, а також форсовану життєву ємність легень, демонстрували значущі переваги застосування едаравону порівняно з плацебо. Автори зазначають, що, попри доведену результативність і комерційну доступність едаравону, практичні та етичні питання обмежують можливість проведення проспективного рандомізованого контрольованого плацебо дослідження для оцінювання ефективності вказаного препарату протягом 48 тижнів. Попередні дані ефективності едаравону впродовж тривалішого періоду обмежені відомостями пацієнтів, які продовжували його застосування 48 або 24 тижні після переходу з плацебо, що унеможливлює порівняння з плацебо протягом додаткових 24 тижнів. Для кращого розуміння довгострокової ефективності терапії едаравоном у пацієнтів із БАС автори здійснили ретроспективний аналіз результатів відкритого дослідження, у якому порівнювали ефект препарату (протягом 48 тижнів) із дією плацебо (протягом 24 тижнів) та подальшого переходу на терапію едаравоном (упродовж 24 тижнів) або з прогнозованим результатом для плацебо (від початкового рівня до 48-го тижня).

Матеріали та методи дослідження

Дизайн дослідження Study 19 (MCI186-19)

Дослідження Study 19 було рандомізованим подвійним сліпим у паралельних групах із контролем плацебо. Пацієнтів рандомізували для терапії едаравоном (60 мг) або плацебо протягом 24 тижнів і подальшим 24-тижневим

продовженням із відкритим прийманням едаравону. Основна кінцева точка ефективності — зміна показника за ALSFRS-R порівняно з вихідним рівнем до кінця 24-го тижня.

Ретроспективна оцінка

Як зазначають автори, аналіз проведено за домогою методу багатофакторної лінійної регресії для прогнозування результатів подвійної сліпої фази з контролем плацебо від вихідного рівня до 48-го тижня для всіх груп лікування. Швидкість прогресування БАС у групі терапії, яку спочатку рандомізували для застосування едаравону, оцінювали протягом перших 24 тижнів і використовували для прогнозу прогресування хвороби протягом наступних 24 тижнів.

Ці дані порівнювали з фактичною зміною показників за ALSFRS-R у пацієнтів, які спочатку отримували едаравон протягом 24 тижнів і продовжували приймати препарат у відкритий період (із 24-го до 48-го тижня; група «едаравон–едаравон»).

Для прогнозу прогресування БАС протягом наступних 24 тижнів використовували швидкість розвитку хвороби впродовж перших 24 тижнів. Ці дані зіставляли з фактичним прогресуванням у вказаній групі, яка перейшла до застосування едаравону з 24-го до 48-го тижня (група «плацебо–едаравон»).

У 48-тижневий період прогнозований рівень прогресування БАС у разі приймання плацебо можливо порівняти з отриманими показниками цього процесу в групах «плацебо–едаравон» і «едаравон–едаравон», а також із прогнозованим прогресом у групі «едаравон–едаравон» проти фактичного.

Ретроспективний статистичний аналіз

Вчені візуалізували зв'язок між зміною показників за ALSFRS-R і часом лікування за допомогою лінійного регресійного аналізу для кожної групи.

Для оцінювання різниці ефекту терапії відповідно до зміни показників за ALSFRS-R на 48-му тижні використовували лінійну змішану модель із коваріатами лінійного нахилу графіків щодо часу, типу лікування, вихідного значення та взаємодії часу й терапії, а також за допомогою випадкового вільного коефіцієнта.

Результати дослідження

Вихідні характеристики пацієнтів

Загалом 137 пацієнтів рандомізували для отримання едаравону (n = 69) або плацебо (n = 68) у подвійній сліпій фазі. Демографічні показники та вихідні характеристики були добре збалансовані між групами лікування на вихідному рівні, за винятком наявності представників чоловічої статі та показників тяжкості БАС згідно з японською класифікацією (Edaravone ALS19 Study Group, 2017; 2017a).

Середній вік учасників становив приблизно 60 років, а середня тривалість захворювання на момент залучення до дослідження — 1 рік. Так, середні показники (стандартні відхилення) на вихідному рівні за шкалою ALSFRS-R для пацієнтів у групах застосування едаравону та плацебо становили 41,9 (2,4) і 41,8 (2,2) відповідно.

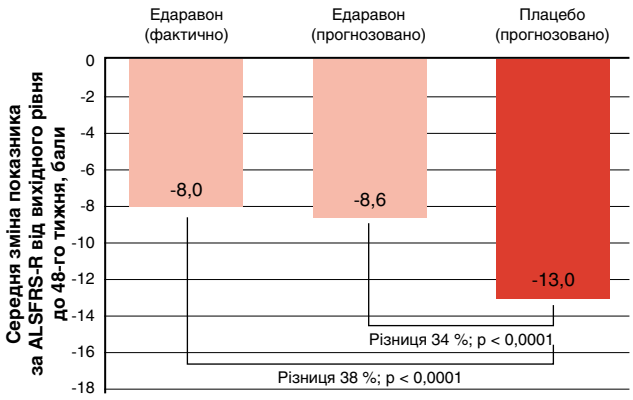


Рисунок 1. Середня зміна показників за ALSFRS-R (прогнозованих і фактичних) проти вихідного рівня до 48-го тижня

Адаптовано згідно з Shefner J. et al. Long-term edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis: Post-hoc analyses of Study 19 (MCI186-19). *Muscle Nerve*. 2020. Vol. 61. P. 218–242.

Як відомо, 127 пацієнтів завершили подвійний сліпий період і 123 пацієнти (65 пацієнтів із групи едаравону [«едаравон–едаравон»] і 58 пацієнтів із групи плацебо [«плацебо–едаравон»]) продовжили участь упродовж періоду активного лікування.

Із цих груп 53 пацієнти з групи «едаравон–едаравон» та 40 осіб із групи «плацебо–едаравон» завершили відкритий період лікування (Edaravone ALS19 Study Group, 2017a).

Шість пацієнтів померли під час дослідження; причини смерті не пов'язували з досліджуваними препаратами (Edaravone ALS19 Study Group, 2017a).

Ретроспективний аналіз

Прогнозована зміна показників за ALSFRS-R від вихідного рівня до 48-го тижня була значно більшою для представників групи приймання плацебо, ніж пацієнтів групи терапії едаравоном (рис. 1).

Це підтверджують дані вимірювання швидкості зниження показника за ALSFRS-R через 48 тижнів (нахил графіків), який був значуще більшим для прогнозованого впливу плацебо, ніж для прогнозованої дії едаравону.

Для групи з прогнозованим впливом плацебо також продемонстровано значущо більшу зміну (зниження) показника за ALSFRS-R від вихідного рівня до 48-го тижня, ніж для фактичної групи лікування «едаравон–едаравон», зокрема пацієнти, яких спочатку рандомізували в групу терапії едаравоном і брали участь у відкритому періоді.

Відповідні темпи зниження показників за ALSFRS-R зображено на рисунку 2. Швидкість зниження цього показника для групи «плацебо–едаравон» (спочатку рандомізовані для отримання плацебо з подальшою участю у відкритому 24-тижневому періоді терапії едаравоном) була значно меншою, ніж прогнозована для продовження приймання плацебо, нагадуючи таку для пацієнтів, які отримували едаравон.

Порівняння фактичних показників для групи «едаравон–едаравон» із прогнозованою оцінкою підтвердило відсутність різниці і щодо зміни показників за ALSFRS-R від вихідного рівня до 48-го тижня, і щодо швидкості зниження показників за ALSFRS-R.

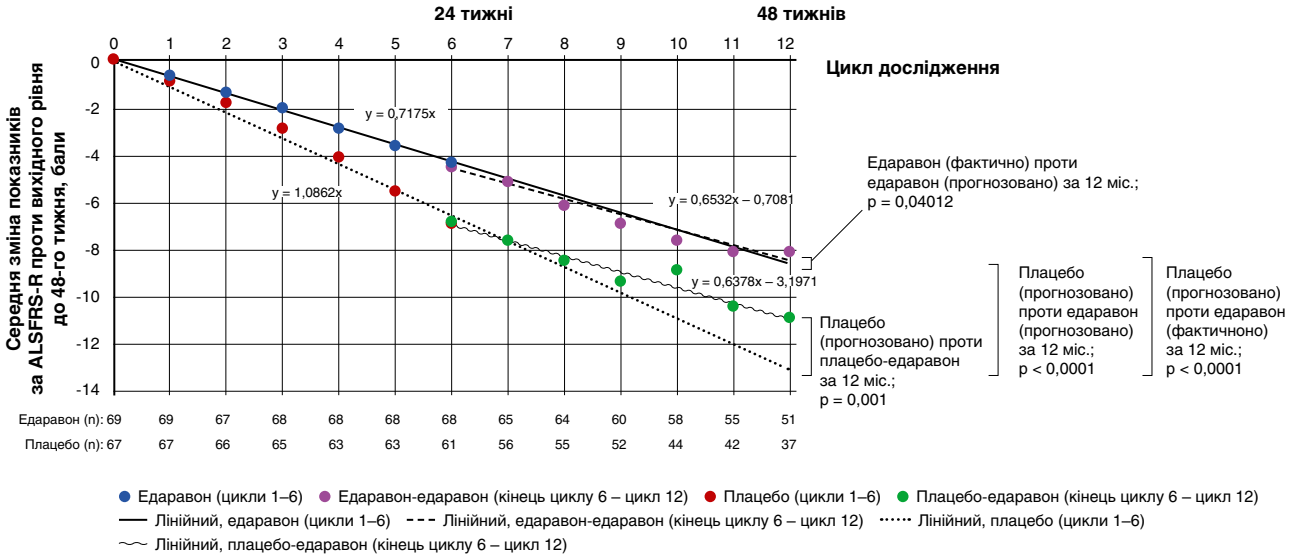


Рисунок 2. Зміна показників за ALSFRS-R для фактичного лікування та прогнозованої оцінки проти вихідного рівня до 48-го тижня

Адаптовано згідно з Shefner J. et al. Long-term edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis: Post-hoc analyses of Study 19 (MCI186-19). *Muscle Nerve*. 2020. Vol. 61. P. 218–242.

Обговорення

За даними проведеного ретроспективного аналізу, зміна показника за ALSFRS-R є значуще нижчою для групи пацієнтів лікування едаравоном, ніж для плацебо до 48-го тижня, незалежно від того, проводили порівняння між прогнозованими оцінками (різниця 34 %) або між фактичними для групи «едаравон–едаравон» і прогнозованими для плацебо (різниця 38 %).

Автори наголошують, що значуща різниця між фактичними оцінками для застосування едаравону та плацебо, яку спостерігали вже на 24-му тижні (-5,0 проти -7,5; найменша середня квадратична різниця дорівнювала 2,5; p = 0,0013; різниця33 %), свідчить про ефект збереження переваг терапії едаравоном над плацебо протягом 48 тижнів лікування пацієнтів із БАС (Edaravone ALS19 Study Group, 2017).

Тобто показники функціонального зниження виявилися меншими у пацієнтів із БАС групи приймання плацебо, які перейшли на терапію едаравоном протягом 24 тижнів, аніж у тих, хто продовжив використання плацебо до 48-го тижня: -10,9 проти -13,0 (Edaravone ALS19 Study Group, 2017a).

За неопублікованими даними, лише до 15 % пацієнтів, які отримували плацебо, відповідали початковим критеріям включення (показник за ALSFRS-R > 2 балів, форсована життєва ємність легень > 80 % і тривалість захворювання < 2 років) перед тим, як розпочати відкритий 24-тижневий період терапії едаравоном.

На думку авторів, це може свідчити про потенційні переваги застосування едаравону в пацієнтів зі значнішим прогресуванням хвороби. Нахил зниження графіка протягом 24–48 тижнів для групи приймання «плацебо–едаравон» також виявився подібним до тих пацієнтів, яких спочатку рандомізували для терапії едаравоном і продовжили застосовувати препарат у відкритому періоді з 24-го до 48-го тижня («едаравон–едаравон»).

Представлені дані демонструють переваги раннього початку лікування едаравоном над пізнішим у пацієнтів із БАС (Takei et al., 2017).

Обмеження дослідження

Для вивчення довгострокової ефективності та безпеки едаравону автори використовували модель лінійної регресії та лінійну змішану модель. Хоча цей підхід підтвердив узгоджені результати між фактичними та прогнозованими показниками лікування, на їхню думку, необхідний ретельний розгляд при інтерпретації клінічних аспектів даних цих ретроспективних аналізів. Лінійна регресія та лінійна змішана модель передбачали, що зміна базового рівня показників за ALSFRS-R лінійно зменшується із часом. Відповідно до попередніх результатів відкритого 24-тижневого розширеного дослідження, показники за ALSFRS-R майже лінійно змінювалися від вихідного рівня через 48 тижнів у групі лікування «едаравон–едаравон» (Edaravone ALS19 Study Group, 2017a).

Зважаючи на припущення про лінійність, зміна показників за ALSFRS-R від базового рівня між 24 і 48-м тижнями була передбачена через екстраполяцію результатів із 4-го до 24-го тижня. Хоча таке припущення є обґрунтованим, наявні деякі докази на користь того, що функціональне зниження може не бути лінійним, оскільки на ранній і пізній фазах фіксують різні темпи спаду (Gordon et al., 2010; Proudfoot et al., 2016; Thakore et al., 2018). Для з'ясування цього аспекту потрібні подальші вивчення даних програми клінічного розвитку, зокрема інших кінцевих точок.

Висновки

Отримані результати ретроспективних аналізів, як зауважують автори, демонструють можливий тривалий результат лікування едаравоном і підтримання ефективності такої терапії протягом року. Поточні та планові подальші дослідження сприятимуть глибшому розумінню довгострокової безпеки та дієвості едаравону в пацієнтів, які страждають на бічний аміотрофічний склероз.

Підготувала ***Наталія Купко***

Перше: *не забувайте дивитися на зірки, а не під ноги.*

Друге: ніколи не здавайтеся. *Робота дає вам сенс і мету, і життя без неї порожнє.*

Третє: *якщо вам пощастило знайти любов, пам'ятайте, що вона у вас є, і не кидайте її.*

Стівен Гокінґ,

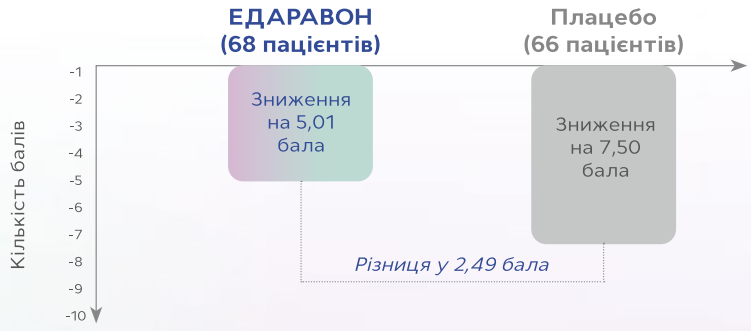
англійський фізик-теоретик, космолог, професор математики, який страждав на бічний аміотрофічний склероз, відомий також як захворювання мотонейронів

КСАВРОН: КОЖНИЙ РУХ МАЄ ЗНАЧЕННЯ

Показання: препарат Ксаврон (едаравон) показаний як лікарський засіб, що сповільнює прогресування функціональних розладів у хворих на бічний аміотрофічний склероз (далі БАС). Застосування едаравону для лікування пацієнтів із БАС схвалено Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA).

ФІЗИЧНА ФУНКЦІЯ У ПОВСЯКДЕННІЙ ДІЯЛЬНОСТІ[a]

Розраховано за середнім загальним балом, отриманим з допомогою Розширеної переглянутої шкали оцінки БАС (ALSFRS-R[b]) за підсумками 24 тижнів



На 24-му тижні різниця між бальними оцінками фізичної функції становить

33% [1]

На 24-му тижні в учасників випробовування, які отримували лікування едаравоном, спостерігалося більш повільне зниження фізичної функції за шкалою ALSFRS-R у порівнянні з пацієнтами у групі плацебо.

[b] ALSFRS-R – це 48-бальна шкала, яка дозволяє оцінити втрату фізичної функції. Середній показник зниження за відсутності лікування становить 1 бал на місяць

[a] Дізнайтеся більше про ALSFRS-R

1. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group https://xavron.com.ua/publications/edarowon-als/

Склад: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. Фармакотерапевтична група. Інші препарати для лікування захворювань центральної нервової системи. **Фармакодинаміка**. Етіологія початку і розвитку бічного аміотрофічного склерозу (БАС) на теперішній час остаточно не визначені. Проте було висловлене припущення, що оксидативний стрес, спричинений вільними радикалами, може бути етіологічним фактором для даної патології. Едаравон, завдяки своєму пригнічувальному впливові на перекисне окислення ліпідів шляхом зв'язування вільних радикалів, демонструє гальмування розвитку захворювання шляхом зменшення окисного пошкодження клітин мозку (судинні ендотеліальні клітини/нервові клітини). **Показання.** Полегшення неврологічних симптомів, проявів порушень діяльності у повсякденному житті та функціональних розладів, пов'язаних з гострим ішемічним інсультом. Сповільнення прогресування функціональних розладів у хворих на бічний аміотрофічний склероз. **Спосіб застосування та дози.** Інгібувальний вплив на прогресування дисфункції при бічному аміотрофічному склерозі (БАС): призначати 60 мг едаравону (2 ампули), шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 60 хвилин, 1 раз на добу. Перед введенням вміст ампули слід розчинити в достатньому об'ємі натрію хлориду 0,9 %. Як правило, період введення препарату і період спокою у сумі становлять 28 днів і вважаються одним курсом, такі курси повторюються. Перший курс складається з 14 днів прийому препарату, після чого йде 14 днів перерви і спокою, другий курс і наступні складаються з 10 днів введення препарату протягом 14 днів, після чого починається період спокою протягом 14 днів. **Протипоказання.** Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП МОЗ України: № UA/16780/01/01, зміни внесено 27.02.2020№577.

* Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтесь до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua
03038, м. Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: (044) 275-01-08, 275-92-42