

NEUROLOGIA

Przełom w sposobie
leczenia miastenii

Rozmawiała Monika Stelmach

Lubelscy neurologi po raz pierwszy na świecie zastosowali kladrybinę w ciężkiej postaci miastenii. Okazało się, że terapia daje nadzieję na uwolnienie pacjentów od tej nieuleczalnej dotychczas choroby. O odkryciu opowiada prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, kierownik Kliniki Neurologii Szpitala Klinicznego nr 4 w Lublinie, prezes elekt Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.

Po publikacji w „European Journal of Neurology” waszymi badaniami zainteresował się cały neurologiczny świat, czego dowodem jest komentarz w czasopiśmie „Nature”. Zespół, któremu pan przewodniczy, pierwszy na świecie we wskazaniu *miastenia gravis* zastosował kladrybinę – substancję znaną od 30 lat, wykorzystywaną m.in. w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Rzeczywiście, cząsteczka jest znana od dawna. Udział w jej wynalezieniu i badaniach nad zastosowaniem mają polscy naukowcy. Kladrybina została zsyntetyzowana w USA w 1972 r. Początkowo nie zyskała zainteresowania środowiska lekarskiego, synteza cząsteczki była bardzo trudna i droga. Polski chemik prof. Zygmunt Kazimierz opracował ją na nowo, uprościł i przywiózł do Polski. To dało podstawy, aby podjąć badania kliniczne z zastosowaniem kladrybiny u polskich pacjentów, najpierw z chorobami hematologicznymi, ale wkrótce również ze stwardnieniem rozsianym. Wielki wkład w badania dotyczące stwardnienia rozsianego mieli prof. Paweł Grieb oraz neurologi prof. Zbigniew Stelmasiak i prof. Andrzej Wajgt. Obecnie substancja czynna i zawierający ją lek Biodribin są produkowane przez Instytut Biotechnologii i Antybiotyków w Warsza-



fot. Jakub Orzechowski / Agencja Gazeta

wie. Biorąc pod uwagę immunologiczne podłoże miastenii, uznałem, że zastosowanie kladrybiny może przynieść efekty w leczeniu tej choroby. Nasze badania trwały kilka lat i dotyczyły kilkunastoosobowej grupy pacjentów, ale faktycznie wzbudziły duże zainteresowanie. Tuż po publikacji napłynęły liczne komentarze i pytania z całego świata. Naszą pracę opisało medyczne „Nature”, podkreślając, że wyniki są bardzo ciekawe, a zastosowanie leku w miastenii, w której mamy dziś duże trudności terapeutyczne, jest obiecujące.

Od lat poszukiwana jest przyczyna miastenii. Czy dziś wiemy więcej o etiopatogenezie tej choroby?

Wciąż nie udało się nam poznać w pełni patogenety. Wiemy, że to choroba obwodowego układu nerwowego, w której zaburzone jest działanie układu immunologicznego. Limfocyty produkują przeciwciała skierowane przeciwko własnemu strukturalnemu, które uszkodzają receptory dla neuroprzekaznika – acetylocholiny w złączu nerwowo-mięśniowym. W efekcie dochodzi

do zaburzeń w przekazywaniu impulsów zakończeń nerwów ruchowych do mięśni. Charakterystycznym objawem jest apokamnoza, czyli nużliwość mięśni w trakcie powtarzalnych czynności, kiedy zaczyna wygasać siła mięśniowa, opadają powieki, występują zaburzenia mięśni twarzy, problemy z mówieniem, dwojenie widzenia. Obraz kliniczny miastenii jest zmienny, objawy mogą częściowo ustępować i nasi-

A epidemiologia?

Szacuje się, że w Polsce jest ok. 10 tys. pacjentów. Choroba może zacząć się w każdym wieku, są przypadki miastenii wrodzonej u dzieci, wywołanej zaburzeniami w budowie receptorów mięśni, co ma uwarunkowanie genetyczne. Najczęściej jednak mówimy o podłożu autoimmunologicznym indukowanym uwarunkowaniami środowiskowymi, m.in. ekspozycją na zanieczyszczenia i inne bliżej nieokreślone czynniki. Obserwujemy zwiększoną zachorowalność w każdym wieku, ale ostatnio zwraca się uwagę na wzrost zachorowań u osób starszych. Chorych przybywa z powodu wydłużenia średniej życia populacji ogólnej. Dzięki lepszej wykrywalności i opiece nad pacjentami znacznie poprawiły się parametry przeżywalności, ale nadal miastenia jest groźna w skutkach. Po diagnozie często jest to choroba na resztę życia, która znacznie obniża jej jakość, a może też prowadzić do śmierci. Wiąże się z koniecznością długoletniego leczenia, które dodatkowo osłabia układ odpornościowy i powoduje skutki uboczne.

Jakie mamy dziś metody leczenia miastenii?

Zasadniczo istnieją dwa kierunki terapii. Jeden to leczenie objawowe z użyciem inhibitorów cholinesterazy, czyli enzymu rozkładającego acetylocholiny. Leki te stanowią pierwszą linię postępowania. Cząsteczka nie powoduje jednak zatrzymania procesu chorobowego, a jedynie poprawia funkcję mięśni. Może też wywoływać przełom cholinergiczny, czyli zatrucie lekami. Dlatego bardzo ważne jest równoległe stosowanie supresji hamującej działanie układu immunologicznego. Jako leki z wyboru stosowane są sterydy, które niestety mają liczne działania uboczne. Większość pacjentów musi przerywać leczenie z powodu nadciśnienia, nadwagi, cukrzycy, zaburzenia gojenia ran czy osteoporozy. Dlatego od lat trwają poszukiwania nowych, skuteczniejszych i bez-

”

Marzyłbym o przeprowadzeniu badań klinicznych, które pozwoliłyby opracować protokół leczenia, czyli dobrać odpowiednio dawkę i sposób podawania. Na badania kliniczne spełniające kryteria agencji rejestracyjnych potrzebujemy ok. 30 mln zł

do zaburzeń w przekazywaniu impulsów zakończeń nerwów ruchowych do mięśni. Charakterystycznym objawem jest apokamnoza, czyli nużliwość mięśni w trakcie powtarzalnych czynności, kiedy zaczyna wygasać siła mięśniowa, opadają powieki, występują zaburzenia mięśni twarzy, problemy z mówieniem, dwojenie widzenia. Obraz kliniczny miastenii jest zmienny, objawy mogą częściowo ustępować i nasi-

piecniejszych opcji terapeutycznych. Z różnymi efektami prowadzone były badania nad azatiopryną, endoksanem, metotrexatem, cyklosporyną czy mykofenolanem mofetylu. Analizy kliniczne nie dostarczyły jednak dowodów klasy I dotyczących ich skuteczności. Mimo to leki te weszły do praktyki, na bazie kazuistyki i małych badań klinicznych. Efekt kliniczny ich stosowania pojawia się późno, po kilku miesiącach, dlatego zwykle lekarze decydują się na połączenie terapii steroidowej z lekami immunosupresyjnymi. Dużym problemem są jednak powikłania, a jednocześnie rzadko uzyskuje się spodziewane efekty kliniczne, czyli pełną remisję choroby.

W ostatnim czasie podjęto próby z użyciem leków nowej generacji – przeciwciał monoklonalnych.

Przeciwciała monoklonalne działają w sposób wybiórczy na elementy układu odpornościowego. Leczenie to zalicza się do terapii ratunkowych, stosowanych w bardzo opornych przypadkach miastenii, mimo że po raz kolejny nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu klinicznym, a jedynie w analizach dodatkowych, gdzie pewne podgrupy pacjentów odpowiadały na leczenie, co było podstawą rejestracji. Drugą wadą to konieczność ciągłego podawania tych leków, ponieważ odstawienie grozi efektem z odbicia, czyli ciężkim nawrotem objawów. A koszty leczenia są bardzo wysokie.

Jakie są optymalne cele terapeutyczne?

Obecnie celem terapii jest uzyskanie możliwie długiego czasu remisji. Ideałem byłoby natomiast przebudowa układu immunologicznego, uwolnienie pacjenta od patologicznego mechanizmu – wówczas można by mówić o „wyleczeniu”, ale na razie w przypadku *miastonii gravis* jest to niemożliwe.

Na czym polega koncepcja leczenia, nad którą pan pracuje?

Lek w sposób wybiórczy eliminuje limfocyty B i T, a przez to uwalnia pacjenta od mechanizmu choroby. Kladrybina jest syntetycznym analogiem deoksyadenozyny, a więc nukleozydu purynowego wchodzącego w skład DNA. Ma wybiórcze działanie w stosunku do limfocytów ze względu na specyficzne proporcje enzymów aktywujących (kinazy) do tych, które degradują nukleozyd (deaminaza adenozynowa) w komórce. Lek wnika przy tym zarówno do limfocytów ulegających podziałowi, jak i będących w fazie spoczynkowej. W pierwszym etapie dochodzi do zaburzenia funkcji komórek, dlatego uzyskuje się wczesny efekt terapeutyczny. Potem eliminujemy nieprawidłowe limfocyty. Ważne jest to, że nie obserwuje się toksyczności w stosunku do innych komórek organizmu. Możemy więc mówić o selektywnym mechanizmie eliminowania nieprawidłowych limfocytów. W kolejnej fazie następuje odbudowa komórek, które wykazują inne właściwości, co jest istotne dla efektu terapeutycznego oraz przywrócenia u pacjenta prawidłowej odporności. Mówi

się o efekcie rekonstrukcji immunologicznej, czyli odbudowie układu immunologicznego, kiedy limfocyty nie atakują własnego organizmu. Dlatego możliwe jest podawanie tylko cykli leczenia, bez konieczności stosowania terapii przewlekłej. Jak długo utrzymuje się ten efekt? To będzie przedmiotem dalszych badań u pacjentów z miastenią. Niemniej pamiętajmy, że cząsteczka nie jest nowa i sporo o niej wiemy.

Co możemy powiedzieć o skuteczności kladrybiny w terapii miastonii gravis?

Uzyskaliśmy dość wysoką skuteczność. Stosując nawet bardzo małe dawki, czyli podając jeden cykl terapii, można uzyskać dość długą remisję choroby – 2–3-dniowe cykle lecznicze pozwalają uwolnić pacjenta od objawów na całe miesiące. Oczywiście to nie jest lek, który rozwiąże wszystkie problemy związane z leczeniem tej choroby, ale z pewnością jest nadzieja, że będzie jedną ze skuteczniejszych opcji terapeutycznych. Daje bardzo obiecujące efekty jako terapia ratunkowa, ale też u osób z nowo rozpoznaną chorobą, ponieważ uwalnia pacjenta od konieczności wieloletniej terapii. Pamiętajmy, że długoletni proces miastonii i leczenia immunosupresyjnego prowadzi do nieodwracalnych skutków w zakresie złącza nerwowo-mięśniowego, a tym samym osłabia się efekt terapeutyczny. Mamy nadzieję, że opracowany przez nas sposób leczenia będzie zapobiegał skutkom eskalacji choroby trwającej latami.

Czy znany jest profil bezpieczeństwa?

Mamy dość dobrze określony profil bezpieczeństwa, ponieważ kladrybina jest stosowana w terapii innych chorób. Każdy lek immunosupresyjny obniża odporność, dlatego należy zachować zasady bezpieczeństwa i wykluczyć takie choroby, jak gruźlica, AIDS i inne aktywne infekcje wirusowe. Ważne jest też przeprowadzenie diagnostyki w kierunku nowotworów, ponieważ ta grupa leków niesie pewne ryzyko nowotworzenia. Kladrybina po latach obserwacji okazała się bezpieczniejsza w tym zakresie dawkowania od innych leków stosowanych w chorobach immunologicznych. Nie obserwuje się wpływu na inne układy komórkowe, co zwiększa bezpieczeństwo kuracji.

Co dalej z waszym odkryciem?

Najlepszym scenariuszem byłaby rejestracja i dopuszczenie leku do praktyki klinicznej we wskazaniu *miastonii gravis*. Marzyłbym o przeprowadzeniu badań klinicznych, które pozwoliłyby opracować protokół leczenia, czyli dobrać odpowiednio dawkę i sposób podawania. Na badania kliniczne spełniające kryteria agencji rejestracyjnych potrzebujemy ok. 30 mln zł. Złożyliśmy wniosek o grant w konkursie Agencji Badań Medycznych. Projekt ma charakter badań niekomercyjnych, ale zgromadzenie doświadczeń i wyników z badania fazy III będzie z pewnością podstawą do dalszych etapów komercjalizacji leku w przyszłości. ■



Nawilżenie i stabilizacja filmu łzowego
0,05% kwas hialuronowy i 2% ektoina



HYLO DUAL®

- ✓ **Wsparcie dla naturalnej bariery organizmu chroniącej przed substancjami, które wywołują alergię i podrażnienie**
- ✓ **Nawilżenie suchych i podrażnionych oczu oraz przedłużona ochrona przeciwko ponownemu wysychaniu dzięki stabilizacji filmu łzowego**
- ✓ **Nie zawierają środków konserwujących ani fosforanów**

6 miesięcy
stosowania po
pierwszym otwarciu

URSAPHARM

URSAPHARM Poland sp. z o.o. 05-092 Łomianki ul. Malarska 6 www.ursapharm.pl HD/RP/01/2020
Wyrób medyczny oznaczony znakiem CE