

Dlaczego nie ma skutecznego leczenia neuroprotektynowego?

Why neuroprotective treatment fails?

Anna Członkowska

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny mózgu, leczenie neuroprotektynowe, badania eksperymentalne, badania kliniczne

Key words: ischemic stroke, neuroprotection, experimental studies, clinical trials

Postępowanie farmakologiczne w udarze niedokrwiennym obejmuje kilka elementów: terapię ostrej fazy udaru, zapobiegającą stopniowemu pogarszaniu się stanu neurologicznego; pierwotną i wtórną profilaktykę oraz leczenie objawowe prowadzone w celu zmniejszenia ryzyka powikłań.

Badania nowych leków w udarze niedokrwiennym prowadzone są w dwóch kierunkach. Pierwszy z nich to działania mające na celu przywrócenie krążenia w miejscu niedokrwienia (reperfuzja), drugi — zapobieganie niekorzystnym zmianom biochemicznym związanym z kaskadą niedokrwienną (neuroprotekcja) [1].

Przez wiele lat jedynym lekiem o udokumentowanym w badaniach klinicznych działaniu oraz powszechnie stosowanym w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu był kwas acetylosalicylowy. Znaczącą zmianą w farmakoterapii udaru niedokrwiennego mózgu było zarejestrowanie w 1996 roku przez *Food and Drug Administration* (FDA) alteplazy — preparatu rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA); jest to lek bezpieczny i w okresie do 3 godzin od wystąpienia objawów udaru może być rutynowo stosowany nawet przez mniej doświadczonych ośrodków [2], choć jest to nadal możliwe w przypadku niewielkiego odsetka chorych (w zależności od ośrodka 1–20%). Ograniczenia są wynikiem głównie wąskiego okna terapeutycznego. Trwają więc poszukiwania skutecznych, bezpiecznych i możliwych do powszechnego stosowania metod farmakoterapii. Szczególne nadzieje budzi wciąż neuroprotekcja.

Leczenie neuroprotektynowe

Badania nad substancjami o działaniu neuroprotektynowym w udarze niedokrwiennym mózgu rozpoczęły się już w latach 50. XX w. i są nadal kontynuowane. W ostatnich latach liczba badań eksperymentalnych lawinowo wzrosła od kilkudziesięciu przeprowadzonych w latach 70. XX w. do 800–900 pod koniec lat 90. XX w. W tym czasie liczba badań klinicznych prowadzonych w ciągu roku wyniosła około kilkunastu [3]. Przykłady substancji o różnych mechanizmach działania neuroprotektynowego przedstawiono w tabeli 1. Okazało się jednak, że w badaniach klinicznych nie udaje się wykazać skuteczności, co więcej, często dawki stosowane u ludzi okazują się toksycz-

Tabela 1. Przykłady substancji o różnych mechanizmach działania neuroprotektynowego

Mechanizm działania	Przykłady substancji
Modulacja czynności kanałów jonowych	Riluzol, lubeluzol, Nimodypina, fosfentoina
Agoniści receptora 5-HT _{1A}	Repinotan
Antagoniści receptorów NMDA	Aptiganel, selfotel
Agoniści GABA	Diazepam, kłometiazol
Antagoniści receptorów AMPA	NBQX, YM872
Zmianianie wolnych rodników	PBN, NXY-059, edarawon
Stabilizacja błon komórkowych	Citikolina
Działanie przeciwzapalne	Enlimomab, rekombinowany czynnik hamujący neutrofile, LeukArrest
Zmniejszenie obrzęku mózgu	Mannitol, glicerol

ne. Żadnego z badanych leków nie udało się wprowadzić na rynek. W związku z tym, podejmuje się wysiłki w celu wyjaśnienia tego zjawiska i poprawienia metodologii prowadzonych badań na zwierzętach. Dlaczego badania eksperymentalne zawodzą? Należy pamiętać, że pacjenci z udarem niedokrwiennym mózgu stanowią bardzo różnorodną grupę w aspekcie mechanizmów prowadzących do niedokrwienia (zakrzep, zator) i lokalizacji ogniska (półkula mózgu, mózdzek, pień mózgu). Ponadto, chorzy z udarem to zwykle osoby w starszym wieku, dodatkowo obciążone wieloma czynnikami ryzyka, między innymi: cukrzyca, nadciśnieniem, chorobą niedokrwienną serca. Wydaje się, że doświadczalne modele niedokrwienia, których istnieje przynajmniej kilka, w tym trzy podstawowe: model niedokrwienia ogniskowego i globalnego oraz niedokrwienie uzyskiwane w modelach hodowli komórkowej nie odzwierciedlają niedokrwienia w ośrodkowym układzie nerwowym u człowieka. Bardzo istotnym ograniczeniem wyników badań doświadczalnych jest fakt, że w badaniach klinicznych najistotniejszym punktem końcowym jest stan neurologiczny i funkcjonalny chorych, podczas gdy ocena wyników badań doświadczalnych jest oparta jest głównie na zmniejszeniu ogniska niedokrwienia [2]. W celu poprawy metodologii badań już na etapie przedklinicznym grupa *Stroke Therapy Academic Industry Roundtable* (STAIR) opublikowała wytyczne w 1999 roku, których spełnianie ma na celu przybliżenie modeli doświadczalnych do warunków klinicznych [4]. Zgodnie z zawartymi wskazówkami, substancja kandydująca na lek neuroprotektynowy powinna zostać przebadana zarówno na gryzoniach, jak i na naczelnych (np. marmosetach) w modelu ogniskowego niedokrwienia, a punktem końcowym, oprócz pomiaru wielkości samego ogniska, powinien być stan funkcjonalny zwierząt. Wymagane jest określenie najlepszej, a jednocześnie łatwej drogi podawania leku (nie dokomorowo czy dokanałowo), przeprowadzenie badań toksykologicznych, badań określających minimalną i optymalną skuteczną dawkę oraz określenie okna terapeutycznego. Podsumowanie wytycznych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Jakość danych w Udarowej Skali Doświadczalnej [3]

Dane	Opis
Wymogi laboratoryjne	Model ogniskowego niedokrwienia przebadany co najmniej w dwóch niezależnych laboratoriach
Gatunki zwierząt	Model niedokrwienia ogniskowego przebadany na dwóch lub więcej gatunkach zwierząt
Warunki zdrowotne zwierząt doświadczalnych	Model niedokrwienia ogniskowego przebadany u zwierząt starych lub dodatkowo obciążonych (np. cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym)
Płeć zwierząt doświadczalnych	Model niedokrwienia ogniskowego przebadany u samców i samic
Reperfuza	Modele czasowego i trwałego ogniskowego niedokrwienia
Okno terapeutyczne	Podanie leku co najmniej godzinę po wywołaniu niedokrwienia
Dawka	Co najmniej dwie dawki leku przebadane w modelu ogniskowego niedokrwienia
Droga podania	Optymalna, a jednocześnie łatwa do wykorzystania w warunkach klinicznych
Punkty końcowe	Ocena danych histologicznych (wielkość ogniska) i czynnościowych
Efekt odległy	Efekty oceniane co najmniej 4 tygodnie po wywołaniu ogniskowego niedokrwienia

Piśmiennictwo

1. Green A.R., Shuaib A. Therapeutic strategies for the treatment of stroke. *Drug Discov. Today* 2006; 11: 681–693.
2. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. i wsp. for the SITS-MOST Investigators: thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275–282.
3. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A. i wsp. 1,026 Experimental treatments in acute stroke. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 467–477.
4. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable II (STAIR-II): Recommendations for clinical trial evaluation of acute stroke therapies. *Stroke* 2001; 32: 1598–1606.
5. Savitz S.J., Fisher M. Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. *Ann. Neurol.* 2007; 61: 396–402.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Anna Członkowska
 II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii
 ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
 tel.: 0 22 842 76 83, faks: 0 22 842 40 23
 e-mail: czlonkow@ipin.edu.pl