

Nový lék v symptomatické terapii roztroušené sklerózy mozkomíšní: 4-aminopyridin (FAMPRIDINE – SR)

Pavel Štourač

Neurologická klinika FN a MU v Brně

FAMPRIDINE – SR (4-aminopyridin) je farmakologicky postupně uvolňovaný blokátor draslíkových kanálů v centrálním nervovém systému působící na internodální membráně demyelinizovaných axonů, čímž zlepšuje vedení elektrického impulsu. FAMPRIDINE – SR (4-aminopyridin) je podáván dvakrát denně perorálně v jednotlivé dávce 10 mg. Zlepšuje rychlost chůze u některých pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Zlepšení je statisticky významné a má klinicky významný terapeutický efekt.

Klíčová slova: 4-aminopyridin, FAMPRIDINE – SR, sclerosis multiplex.

New drug in the symptomatic treatment of multiple sclerosis: 4-aminopyridin (FAMPRIDINE – SR)

FAMPRIDINE – SR, a sustained – release formulation of fampridine (4-aminopyridine), is a potassium channel blocker in central nervous system acting on internodal membrane of demyelinated axons thus improving conduction of electrical impulse. FAMPRIDINE – SR is administered perorally twice daily in single dose of 10 milligrams. FAMPRIDINE – SR demonstrated improvement of walking ability in some patients with multiple sclerosis. The improvement is statistically significant and has a clinical meaningful therapeutic benefit.

Key words: 4-aminopyridine, FAMPRIDINE – SR, multiple sclerosis.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(1): 33–34

Roztroušená skleróza mozkomíšní je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému s významnou imunologickou komponentou v patogenezi onemocnění. Chronicky probíhající zánětlivé a neurodegenerativní změny vedou postupně k nárůstu neurologického postižení v řadě funkčních systémů a k invalidizaci pacienta. Kromě v současnosti používané imunomodulační léčby (interferon – beta 1b, 1a, glatiramer acetát a monoklonální protilátka natalizumab) zaměřené na redukcii počtu atak a zpomalení progresu onemocnění máme k dispozici řadu léků ovlivňujících jednotlivé symptomy onemocnění, které mohou významně zlepšit kvalitu života nemocných. Jedním z hlavních příznaků onemocnění je porucha chůze způsobená postižením motorických drah centrálního nervového systému, zvláště pyramidové dráhy. Schopnost, resp. omezení chůze je jedním z klíčových parametrů různých hodnotících škál u roztroušené sklerózy, jako jsou EDSS (Expanded Disability Status Scale), tzv. Kurtzkeho škála nebo Time – foot walk test (T25 FW) v rámci baterie testů (Multiple Sclerosis Functional Composite). V případě EDSS je mimo jiné měřena a skórována vzdálenost, kterou je pacient samostatně či s oporou schopen ujít, v případě T25FW testu je měřen čas, za který pacient ujde vzdálenost 7,62 m (25 feet) v sekundách, tedy je hodnocena rychlost chůze. Mezi oběma parametry existuje významná

korelace. Rychlost chůze tedy dobře koreluje s délkou chůze (Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, et al., 2004; Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al., 2001). Zlepšení o více jak 20 % v T25FW testu je hodnoceno jako signifikantní zlepšení chůze (Kaufman M, Moyer D, Norton J, 2000).

Dosud nebyl k dispozici lék přímo ovlivňující poruchu chůze u pacientů s roztroušenou sklerózou.

FAMPRIDINE – SR (sustained release), (4-aminopyridin) je postupně uvolňovaný, perorálně podávaný blokátor draslíkových kanálů v centrálním nervovém systému působící na internodální membráně demyelinizovaných axonů, čímž prodlužuje trvání akčního potenciálu a zlepšuje vedení elektrického impulsu v ložiskově demyelinizovaných axonech. U intaktních axonů FAMPRIDINE – SR zvyšuje influx vápníku v presynaptických lokalizacích a zvyšuje uvolňování neurotransmiteru, čímž zesiluje neuronální transmissi (Targ EF, Kocsis JD, 1985). Dosavadní klinické studie s FAMPRIDINE u roztroušené sklerózy prokazovaly zlepšení několika funkcí nervového systému včetně zraku, únavy, chůze, svalové síly a výkonnosti (Stefoski D, Davis FA, Fitzsimmons WE, et al., 1991; Diemen HA, Polman CH, van Dongen TM, et al., 1992), jednalo se však o menší studie vyžadující potvrzení na větším souboru. Další 2 studie byly provedeny s FAMPRIDINE – SR, v těchto případech se jednalo o tablety obsahující 10 mg 4-aminopyridinu

podávané perorálně dvakrát denně s postupným uvolňováním účinné látky zabezpečujícím stabilní koncentraci v plazmě (Hayes KC, Katz MA, Devane JG, et al., 2003; Hayes KC, Potter PJ, Hsieh JT, et al., 2004). Fampridine je z hlediska farmakokinetického vylučován v nezměněné formě ledvinami během 24 hodin.

Poslední z významných studií s FAMPRIDINEM – SR prokázala klinicky signifikantní zlepšení motorických funkcí (chůze) u pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní (Goodman DA, Brown RT, Krupp B, 2009).

Uvedená studie zahrnovala 301 pacientů s roztroušenou sklerózou léčených po dobu 14 týdnů FAMPRIDINEM – SR v dávce dvakrát 10 mg denně perorálně. Jednalo se u multicentrickou, randomizovanou, dvojité slepou studii fáze 3. Studie měla kontrolní placebovou skupinu. Z hlediska základních demografických dat zahrnovala ženy i muže v poměru 2:1 a všechny typy klinického průběhu roztroušené sklerózy, tj. relabující-remitentní, sekundárně i primárně progresivní průběh a progresivně relabující průběh, vstupní EDSS bylo v rozsahu od 2,5–7,0. K hodnocení účinnosti léku byl využit test T25FW, kterým byla měřena rychlost chůze. Pacienti byli v průběhu studie v rámci jednotlivé návštěvy hodnoceni dvakrát a hodnoty byly zprůměrněny.

Dále byla použita Ashworthova škála k posouzení změn spasticity a svalový test dolních končetin se zhodnocením flexorů kyčle, flexorů

a extenzorů kolene a dorziflexe nohy. Navíc byl v hodnocení využit i speciální 12 – položkový dotazník (MSWS 12 = 12 item multiple sclerosis walking scale) zahrnující subjektivní hodnocení účinnosti pacientem i klinikem.

Počet pacientů, kteří splnili požadovaná kritéria účinnosti hodnocená T25FW testem byl 78 z 224 (35 %), zatímco v placebo skupině se jednalo o 6 pacientů (8 %). Průměrná změna v rychlosti chůze u respondentů v průběhu léčby byla 25,2 %. U non-respondentů průměrná změna v rychlosti chůze byla vyjádřena 7,5 %. Obdobně pozitivní změny byly zaznamenány i v sekundárních cílech studie, tj. v dotazníku zahrnujícím subjektivní i objektivní hodnocení léčby a ve svalovém testu. Pouze v Ashworthově škále ke zhodnocení spasticity pozitivní změny ve prospěch respondentů léčby FAMPRIDINEM – SR nedosáhly statisticky významného rozdílu. Většina pacientů byla současně na dlouhodobé imunomodulační terapii, což se však nijak neodrazilo v rozložení respondentů či non-respondentů uvedené terapie (2).

Nejčastější nežádoucí účinky při léčbě FAMPRIDINEM – SR zahrnovaly pády, uroinfekce, závrať, insomnii, únavu, nauzeu, úzkost, bolest hlavy a jedenkrát fokální epileptické záchvaty v průběhu pneumonie. Žádný z nežádoucích účinků nebyl fatální a vždy se jednalo o reverzibilní změny. Průměrná koncentrace 4-aminopyridinu v plazmě byla 27,6–29,2 ng/ml.

Základním cílem uvedené studie bylo zhodnocení účinnosti a bezpečnosti perorálně podávaného FAMPRIDINE – SR v léčbě poruchy chůze. Porucha byla charakterizována zpomalením chůze a schopností ujít kratší vzdálenost v důsledku paraparézy dolních končetin i s podílem dalších funkčních systémů koordinujících a ovlivňujících motoriku u roztroušené sklerózy. Základním testem pro zhodnocení efektu léčby byl T25FW hodnotící rychlost chůze. Výsledky uvedené studie vykazují zřetelný klinický efekt u části léčených pacientů (35 %) v důsledku zlepšeného

vedení akčního potenciálu v demyelinizovaných vláknech bloádou napětových draslíkových kanálů v centrálním nervovém systému pacientů. Respondenti terapie FAMPRIDINEM – SR představovali 35 % (n=78) ze souboru léčených pacientů v počtu 224 (n=224) a stupeň jejich zlepšení v rychlosti chůze ve srovnání s výchozí hodnotou byl 25 %. Tímto oba parametry dosáhly statistické významnosti a praktického klinického efektu vyjádřeného i v dalších testech a subjektivním hodnocením účinnosti pacienty. Pouze 5 % (n=11) léčených pacientů přerušilo studii z důvodu nežádoucích účinků, avšak pouze v 0,9 % (n=2) případech se jednalo o podezření na nežádoucí účinky vyvolané působením léku:

- a) paroxysmy generalizované úzkosti
- b) bronchopneumonie a sepsy s fokálními epileptickými paroxysmy.

Riziko epileptických paroxysmů je obecně v populaci pacientů s roztroušenou sklerózou zvýšené (Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, 2008). I když riziko křečí při léčbě FAMPRIDINEM se zvyšuje s dávkou, při uvedeném dávkování 10 miligramů dvakrát denně toto riziko nebylo potvrzeno i přes ojedinělý případ v kontextu výše uvedené patologie.

Z výše uvedeného lze uzavřít, že FAMPRIDINE – SR vede ke klinicky významnému zlepšení chůze u některých pacientů s roztroušenou sklerózou bez ohledu na typ průběhu a souběžnou medikaci imunomodulačními léky. Na rozdíl od imunomodulačních léků, zaměřených na snížení relapsů, kde je účinnost hodnocena ve skupinách pacientů, účinek FAMPRIDINE – SR je rychlý a reverzibilní, což umožňuje zhodnotit účinek léčby individuálně.

FAMPRIDINE – SR zlepšuje motorické funkce u pacientů s roztroušenou sklerózou a vykazuje klinicky významný efekt v terapii symptomů RS.

V současnosti je lék FAMPRIDINE – SR dostupný ve Spojených státech, kde byl schválen organizací FDA v lednu 2010 k symptomatické léčbě u roztroušené sklerózy mozkomíšní. Obdobný

schvalovací proces provádí EMEA v Evropské unii. V závislosti na tomto schvalovacím procesu lze očekávat uvedení léku na trh i v České republice pravděpodobně v roce 2011.

Literatura

1. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Jak AJ, Kniker JE, Kooijmans MF, Lull JM, Sandrock AW, Simon JH, Simonian NA, Whitaker JN. Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Arch Neurol* 2001; 58(6): 961–967.
2. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Swid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR. Sustained – release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double – blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 732–738.
3. Hayes KC, Katz MA, Devane JG, Hsieh JT, Wolfe DL, Potter PJ, Blight AR. Pharmacokinetics of an immediate – release oral formulation of Fampridine (4-aminopyridine) in normal subjects and patients with spinal cord injury. *J Clin Pharmacol* 2003; 42: 379–385.
4. Hayes KC, Potter PJ, Hsieh JT, Katz MA, Blight AR, Cohen R. Pharmacokinetics and safety of multiple oral doses of sustained – release 4 – aminopyridine (Fampridine – SR) in subjects with chronic, incomplete spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 29–34.
5. Kaufman M, Moyer D, Norton J. The significant change for the Timed 25 – Foot Walk in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2000; 4: 286–290.
6. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2008; 49: 948–953.
7. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 218: 3–7.
8. Stefanski D, Davis FA, Fitzsimmons WE, Luskin SS, Rush J, Parkhurst GW. 4 – amidopyridine in multiple sclerosis: prolonged administration. *Neurology* 1991; 41: 1344–1348.
9. Targ EF, Kocsis JD. 4 – Aminopyridine leads to restoration of conduction in demyelinated rat sciatic nerve. *Brain Res* 1985; 328(2): 358–361.
10. van Diemen HA, Polman CH, van Dongen TM, van Loenen AC, Nauta JJ, Taphoorn MJ, van Walbeek HK, Koetsier JC. The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double – blind, cross-over study. *Ann Neurol* 1992; 32: 123–130.

doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.

Neurologická klinika FN a MU v Brně
Jihlavská 20, 625 00 Brno
pstourac@fnbrno.cz