СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ РИЛУЗОЛА ПРИ БОКОВОМ АМИОТРОФИЧЕСКОМ СКЛЕРОЗЕ

Глеб Николаевич Левицкий. Невролог, врач ФД, кандидат медицинских наук. Главный врач Клиники Глеба Левицкого с частным центром БАС, Москва

БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ

- Нейродегенерация центральных и периферических мотонейронов с развитием дизартрии, дисфагии , алиментарной и дыхательной недостаточности
- Распространенность 2 чел на 100 000 населения
- 5-10% генетическая причина (СОД1, c9orf 72, FUS и т.д.)
- 35-50% - есть когнитивные и поведенческие нарушения
- От момента начала до постановки диагноза проходит в среднем год (отсутствие четких факторов риска, биомаркеров, Ограниченный опыт неврологов)

Corcia t al. 2024

РИЛУЗОЛ

- Препарат первой линии при БАС, рекомендованный Европейской академией неврологии и Европейским сообществом по НМЗ (Mead et al., 2023; Tseplaeff et al., 2023)
- Таблетки (но при дисфагии измельчение таблеток ведет к снижению активности препарата) (Feldmann et al., 2023)
- Суспензия Теглютик (вводится как на начальном этапе болезни, так и удобная для введения в гастростому)(Dyer et al., 2017)
- Оральная диспергируемая форма Эмифликс (Wymer et al., 2023)
- Прочие препараты (эдаравон, ибудиласт, тауродезоксихолевая кислота . тоферсен) применяются по схеме «рилузол +» (Corcia et al., 2024)

РИЛУЗОЛ- МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Блокада NMDA и AMPA рецепторов и предотвращение поступления избытка кальция в мотонейроны, однако есть и другие механизмы, поскольку габапентин и ламотриджин с данным механизмом не работают при БАС (Diana et al., 2017)
- Связывание свободных радикалов (Daverey et al. 2020)
- Ингибирование каспазы -9 и апоптоза (Daverey et al., 2020)
- Ингибирование изоформы протеинкаиназы дельта, участвующей в фосфорилировании TDP43, мигрирующего из ядра в цитоплазму при БАС и ЛВД (Bissara et al. 2019; Nonaka et al., 2016)

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РИЛУЗОЛА ПРИ БАС

- 2 РКИ 1994 м 1996 года показали, что рилузол замедляет прогрессирование БАС на 2-3 мес (13,2 на плацебо и 15,5 мес на рилузоле) с наилучшим соотношением риск/польза в дозе 50 мг два раза в день за час до еды или через 2 часа после еды (Bensimon et al. 1994, Lacomblez et al. 1996)
- В дальнейшем проведены новые и ретроспективные исследования на большем количестве пациентов, с исследованием приема препарата более года и с включением пациентов на начальной стадии болезни – рилузол продлевает жизнь при БАС на 6-19 месяцев (Hinchcliff et al., 2017, Andrews et al., 2020)

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РИЛУЗОЛА ПРИ БАС

Обзор Andrews et al., 2020:

1) NICE, Великобритания , 327 пациентов, ретроспективное. 23 года наблюдения. HR 0,20 (0,089-0.46), p<0,001, **9.8 мес**

2) Ретроспективное исследование, Сербия , 264 пациента, HR 0,57 (0.41-0.79), p <0,01, **10,8 мес**

3) Проспективное, Китай. 1125 пациента, наблюдение 6 лет, HR 0,49 (0,32-0,75), p=0.001 при применении рилузола более 6 мес. **27 мес**

4) Ретроспективное исследование, Италия, 73 пациента, наблюдение 8 лет, HR 0,51 (0,25-1.03) , p=0,06, **5,9 мес (нет достоверности)**

Мультивариантный анализ 5 исследований показал значимую ассоциацию между применением рилузола и снижением риска смерти HR 0.203 (0,085 – 0,482). P<0,001)

СТАДИИ БАС (Rosche et al., 2012)

- 1я - поражение одного уровня пирамидного тракта
- 2я- поражение двух уровней пирамидного тракта
- 3-я – поражение трех уровней пирамидного тракта
- 4А – показания к гастростоме
- 4Б - показание к НИВЛ

- Рука /нога - фасцикуляции, гипотрофии, снижение или повышение мышечного тонуса, снижение или повышение рефлексов
- Бульбарные нарушения – дизартрия, дисфония, дисфагия, фасцикуляции на языке и его атрофии, повышение мандибулярного рефлекса

Эффективность рилузола на разных стадиях БАС

- Исследование Fang et al., 2017, показало, что рилузол продлевает жизнь при БАС в основном на 4й (последней) стадии болезни. Однако, в этом исследовании не использовалась шкала ALSFRS-R, а критерии включения предполагали участие пациентов только с вероятным и достоверным БАС, то есть больных БАС на ранней стадии (стадии 1) не включали.
- В ретроспективном исследовании Chen et al., 2018, было показано, что использование рилузола более 6 мес с началом на ранней стадии продлевает именно 2-ю стадию БАС, что говорит о необходимости начала терапии БАС рилузолом именно на ранних стадиях
- Ранее в Английском регистре 575 пациентов (Knibb et al. 2016) показано, что более молодой возраст, более краткий период от начала болезни до постановки диагноза и более раннее назначение рилузола ассоциированы с большей продолжительностью жизни при БАС

БЕЗОПАСНОСТЬ РИЛУЗОЛА

- В ранних исследованиях в качестве побочных эффектов указывалось небольшое повышение АЛТ и АСТ, нейтропения, снижение аппетита, астения, головокружение у 3-12% больных (Bensimon et al. 1994, Lacomblez et al. 1996)
- В исследовании Debove et al., 2001, указано, что из 8000 больных БАС данные побочные эффекты развивались в 2% случаев
- В исследовании Lacomblez et al. 2002 у 516 пациентов указана хорошая переносимость терапии рилузолом в терапевтической дозе в течение 7 лет

БЕЗОПАСНОСТЬ РИЛУЗОЛА

- В исследованиях Geronimo et al., 2020 и Jayaprakhash et al., 2020, показано, что желудочно-кишечные побочные эффекты рилузола имели место в 12% случаев, повышение АЛТ и АСТ в 10% случаев и на эти два исследования процент больных, которые бросили терапию, составил 10-15%.
- В Японии в исследовании Inoue-Shubui et al., 2019, выявлен такой редкий побочный эффект как интерстициальная пневмония (4,3%) , которая быстро проходила после отмены препарата и стероидной терапии. А повышение печеночных ферментов приводило к отмене препарата в 5,4%.
- В исследовании Sun et al.m, 2023 выявлен один случай панкреатита на рилузоле

ОГРАНИЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РИЛУЗОЛА

Метаболизм в печени цитохромом CYP2A 1

- Лекарственный гепатит (повышение АЛТ и АСТ более 5 раз)
- Цирроз печение любой этиологии
- Хронические гепатиты В и С
- При сочетании с флувоксамином (феварин) рилузол инактивируется
- При приеме рилузола курение не более 10 сигарет в день, необходимо избегать крепкий алкоголь

ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ РИЛУЗОЛА – ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ

- Дисфагия развивается в 44% спинального и 85% бульбарного дебюта БАС - «необходимость» измельчения таблеток, что ведет к снижению биодоступности рилузола (Mariani et al., 2022)
- В исследовании Cassiraghi et al. 2023 проводилось измельчание рилузола 2 мя методами (ножом или двумя ложками)- показана утрата порошка на 6% (FDA допускает лишь 3% при которых эффективность сохраняется)
- В исследовании Robison et al., 2022показана возможность аспирации утрачиваемого порошка рилузола при БАС
- При использовании жирной пищи вместе с рилузолом абсорбция таблеток рилузола снижается на 44% (Le Liboux et al., 1997)

Теглютик

Риски связанные с твердыми лекарственными формами рилузола (таблетки):

Stegemann S et al. Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy 2012 Int J Pharm; 430, (1–2): 197–206

Стабильность действующего вещества

В клинических исследованиях никогда не использовали измельченные таблетки
В последствии установлено, что есть риск снижения эффективности

Липофильность рилузола

Отсутствие оболочки изменяет ФК рилузола, увеличение скорости абсорбции в ЖКТ
Более высокие показатели Cmax

Дозировка

Возможная потеря части действующего вещества при измельчении таблетки

Согласно ИМП – таблетки рилузола не подлежат делению или измельчению.

Оральная диспергируемая формула рилузола (Эмифликс)

- Эмифликс битоэквивалентен таблеткам и суспензии, помещается на язык и всасывается вместе с проглатываемой слюной. Не требует мобильности языка и удобен при начальных стадиях дисфагии (Corcia et al., 2024)
- Недостатки:

1) при выраженной дисфагии и недостаточном контроле слюнотечения (амитриптилин, ботулотоксин, скополамин в пластырях, облучение) большая часть препарата утрачивается;
2) процент случаев анестезии рта составляет 100%;
3) показатели шкалы пенетрации /аспирации при видеофлюороскопии не улучшаются (Di Stefano et al., 2022; Wymer et al., 2023);
4) Амитриптилин и скополамин нежелательны при БАС с лобно-височной деменцией (5-10%) или когнитивными нарушениями (42%) (Левицкий и соавт., 2015, 2023), а следовательно при этих формах нежелателен Эмифликс
5) Оральная диспергируемая форма Эмифликс – возможности ограничены при недостаточном контроле за слюнотечением
6) Высокая стоимость

Суспензия рилузола ТЕГЛЮТИК

- Суспензия рилузола Теглютик биоэквивалентна таблеткам и более удобна при дисфагии, не нужно разведения и не нужны специальные условия хранения, в составе препарата есть симетикон, который уменьшает желудочно-кишечные побочные явления (Dyer et al. 2017, Brooks et al., 2019)

- Частота прекращения приема таблеток рилузола из-за дисфагии составляет 33%. Частота побочных эффектов рилузола в таблетках вызвала прекращение приема в 58% случаях, анестезия рта наблюдалась в 39% случаев при использовании Теглютик (Introna et al., 2018), что с учетом данных Российского регистра не соответствует действительности

- Суспензия рилузола Теглютик на рынке с 2014 года и зарегистрирована в России в 2024 году, а таблетки рилузола не зарегистрированы в России



БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ (БАС)

Теглютик

Преимущества Теглютик:

Теглютик – суспензия с идеально подобранной вязкостью, удобная для проглатывания пациентом с нарушением глотания.

Теглютик – суспензия с высокой химико-физической стабильностью

Теглютик – имеет концентрацию 5 мг/мл, что позволяет минимизировать объем на однократное применение препарата (10 мл)

Теглютик – никаких дополнительных манипуляций (разламывание или измельчение таблеток), снижение рисков.

Теглютик – вязкость суспензии оптимальная и для проглатывания при дисфагии + без запивания и для введения в гастростому.

Теглютик – суспензия замедляет высвобождение действующего вещества в ротовой полости (нет выраженного эффекта анестезии в полости рта).

Теглютик, суспензия для приема внутрь и введения в гастростому, 5 мг/мл, флаконы по 300 мл



БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ (БАС)

Теглютик

Преимущества Теглютик:

Теглютик – не требует дополнительной подготовки перед применением, вне зависимости от стадии заболевания.

Стабильность – нет специальных условий хранения (при комнатной температуре).

Готов к применению – Простота применения для осуществляющих уход и пациента.

Малый объем суспензии на один прием. Нет необходимости запивания.

Липофильность рилузола позволяет создать идеальную суспензию.

Теглютик, суспензия для приема внутрь и введения в гастростому, 5 мг/мл, флаконы по 300 мл



БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ (БАС)

Теглютик

Преимущества Теглютик:

Симетикон в составе суспензии является стабилизатором, загустителем и снижает частоту нарушений пищеварения и НР со стороны ЖКТ. Подавляет избыточное газообразование.

Теглютик – биоэквивалентен таблеткам (при их правильном применении) + ФК идентична при пероральном приеме и введении в гастростому.

При введении через гастростому – промыть гастростомическую трубку 30 мл воды – ввести 10 мл Теглютик – ввести в гастростомическую трубку 30 мл воды.

Приверженность к терапии Теглютик выше, чем у таблеток.

Отсутствие гипестезии полости рта и периоральной гипестезии (как в случае применения измельченных таблеток)

Теглютик, суспензия для приема внутрь и введения в гастростому, 5 мг/мл, флаконы по 300 мл



Выводы

- Рилузол является золотым стандартом терапии БАС
- Другие препараты используются только вместе с рилузолом, в том числе тоферсен
- Суспензия рилузола Теглютик зарегистрирована в России в отличие от таблеток, удобна при дисфагии и при введении в гастростому, не требует разведения и специальных условий хранения, устраняет риск аспирации порошка при измельчении таблеток и сохраняет биодоступность в отличии от таблеток при дисфагии

СПАСИБО!

Клиника Глеба Левицкого с частным центром бокового амиотрофического склероза

Москва , Юрловский проезд, 14 корп.2, тел . 89255601310. 84992030010, сайт БАС.МОСКВА, имейл real.health@mail.ru