

Новые перспективы в лечении рассеянного склероза

По материалам XII Международной конференции
«Актуальные направления в неврологии: настоящее и будущее» (25-28 апреля 2010 г., Судак, АР Крым)

Вопросам поиска новых возможностей контроля над течением рассеянного склероза (РС) и улучшения его клинических исходов был посвящен сателлитный симпозиум компании «Никомед», приуроченный к появлению на украинском рынке препаратов для базисной терапии данного заболевания – Авонокс (интерферон бета-1а для внутримышечного введения) и Тизабри (препарат моноклональных антител – натализумаб). На симпозиуме выступили ведущие отечественные специалисты в области РС, а также профессор Norman Putzki из Швейцарии.

Руководитель отдела нейроинфекций, рассеянного склероза и нейродегенеративных заболеваний ГУ «Институт неврологии, наркологии и психиатрии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Наталья Петровна Волошина представила концепцию патогенеза, диагностики и оценки эффективности лечения РС, основанную на оценке степени атрофии головного и спинного мозга как интегрального показателя процесса нейродегенерации.



– РС – хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, в основе которого лежат процессы воспаления, демиелинизации и нейродегенерации. Этиология РС остается неизвестной, хотя

существуют данные о роли отдельных факторов риска: генетических, возбудителей инфекционных заболеваний, влияние внешней среды.

РС является актуальной проблемой здравоохранения всех стран в первую очередь вследствие тяжелых социальных последствий. Это заболевание в основном молодых трудоспособных людей, в 70% случаев рассеянный склероз дебютирует в возрасте до 30 лет. Через 10 лет 37% пациентов нуждаются в посторонней помощи, 80% не могут работать. Через 15 лет каждый второй больной не способен самостоятельно передвигаться, а через 25 лет – прикован к постели.

Долгое время считалось, что при РС поражается только белое вещество головного и спинного мозга, но исследования последних лет показали, что потеря объема серого вещества является более чувствительным маркером прогрессирования РС. Напомним, что серое вещество представлено скоплением безмиелиновых тел нейронов, а белое – аксонами, покрытыми миелиновыми оболочками. Раннее вовлечение серого вещества продемонстрировано в ряде МРТ-исследований у пациентов с РС (Rudick et al., 1999; Tiberio et al., 2005) и подтверждает предположение о том, что повреждение серого вещества является первичным звеном патологического процесса, который ведет к разрушению аксонов и последующей демиелинизации. Более того, показано, что атрофия серого вещества, по всей вероятности, не зависит от поражения белого вещества, а также от активности воспаления и обострений заболевания, однако тесно коррелирует со степенью физической инвалидности и когнитивными нарушениями (M.P. Sanfilippo et al., 2005). Атрофию серого вещества на начальных этапах РС невозможно заметить в обычных режимах МРТ, поэтому для ее визуализации было предложено использовать режим вычисления фракции паренхимы мозга (BPF) – отношение объема паренхимы мозга к общему объему мозга. Метод обладает высокой

чувствительностью, легко воспроизводится и применим для оценки эффективности лечения, в том числе в клинических исследованиях (Rudick et al., 1999).

При изучении корреляции атрофии мозга с клиническими характеристиками больных с РС получены следующие результаты:

- у больных с относительно длительным течением РС более выражена атрофия серого вещества по сравнению с поражением белого вещества;
- при использовании регрессионного моделирования только значение фракции серого вещества являлось независимым прогностическим критерием инвалидизации (независимо от применявшейся шкалы – EDSS или MSFC);
- фракция серого вещества позволяет точнее объяснить вариабельность клинических показателей по сравнению с фракцией белого вещества;
- атрофия серого вещества отражает подтип РС и степень инвалидизации в течение более продолжительного времени, чем атрофия белого вещества.

Таким образом, атрофия головного и спинного мозга является свидетельством аксональной дегенерации при РС и развивается на ранних стадиях заболевания. У пациентов с РС и незначительной степенью инвалидизации выраженная атрофия головного мозга может развиваться уже через 1-2 года (Rudick et al., 1999). При этом в процесс вовлекается не только белое, но и серое вещество. Атрофия мозга имеет более тонкую связь с инвалидизацией и клиническими проявлениями РС по сравнению с очаговыми поражениями, которые мы привыкли измерять в динамике для оценки активности нейродегенеративного процесса и эффективности лечения.

Новая концепция патогенеза РС заставляет по-новому оценивать возможности болезнь-модифицирующей терапии. Была изучена способность всех препаратов, изменяющих течение РС, влиять на замедление процессов атрофии мозга у больных с РС. Исследования с высокими дозами интерферона бета не показали достоверного влияния на этот процесс. В клинических исследованиях только низкие дозы интерферона бета и глатирамера ацетата вызвали достоверное замедление прогрессирования атрофии мозга у больных с РС. Так, в исследовании III фазы MSCRG препарат интерферона бета-1а Авонокс продемонстрировал достоверное замедление прогрессирования атрофии мозга у пациентов с ремиттирующим течением РС. Степень снижения темпов атрофии мозга на фоне лечения Авоноксом достигала 55% ко 2-му году наблюдения (Rudick et al., 1999; M. Hardmeier et al., 2005). Этот результат перекликается с полученными ранее данными о способности Авонокса уменьшать степень инвалидизации в течение 2 лет на 37% по сравнению с плацебо (Jacobs et al., 1996).

Преимущества терапии Авоноксом высоко оценивают сами пациенты. По результатам многоцентрового observationalного исследования приверженности к терапии препаратами, изменяющими течение РС (препараты интерферонов бета и глатирамера ацетат), у больных с ремиттирующим течением РС (The Global Adherence Project, GAP) самая высокая приверженность к лечению была отмечена в группе Авонокса независимо от длительности заболевания (Devonshire et al., 2006). В этом же исследовании было показано, что самыми значимыми факторами нарушения режима лечения являются забывчивость пациентов (50% больных забывают сделать очередную инъекцию) и проблемы с введением препарата.

В связи с этим становятся очевидными дополнительные преимущества Авонокса:

- частота инъекций 1 раз в неделю;
- простой способ введения – внутримышечно;
- низкая частота кожных реакций в месте введения.

Кроме того, следует отметить низкую иммуногенность Авонокса. По данным разных авторов, частота образования нейтрализующих антител к интерферону бета-1а, вводимому внутримышечно, составляет от 2% до 5%, что достоверно ниже по сравнению с другими интерферонами бета.

Руководитель клиники рассеянного склероза в больнице Святого Галена и Центра РС при Университетской клинике Эссена, доктор медицины, профессор Norman Putzki более подробно рассмотрел иммунологические механизмы действия интерферона бета-1а и данные клинических исследований препарата Авонокс.



– Ключевым компонентом патогенеза РС является аутоиммунное воспаление. Т-лимфоциты активируются под воздействием триггерных факторов, о которых нам пока известно мало. Затем иммунные клетки проникают через гематоэнцефалический барьер в структуры ЦНС, где запускают сложный каскад воспалительных реакций, преимущественно с участием Т-хелперов 1 типа, которые в конечном итоге ведут к демиелинизации нервных волокон и повреждению аксонов. Активность воспалительного процесса можно определить на МРТ. Она четко коррелирует с количеством очагов накопления в ЦНС контраста гадолиния (гадолиний-позитивные, Gd+ очаги). Процессам воспаления и демиелинизации противостоят факторы естественной защиты – противовоспалительные цитокины (например, интерлейкин-10), вырабатываемые Т-хелперами 2 типа, и нейротрофические факторы. РС развивается в том случае, если провоспалительные механизмы

преобладают над противовоспалительными, и чем больше выражен этот дисбаланс, тем быстрее прогрессирует повреждение ЦНС. Задача терапии состоит в восстановлении равновесия между факторами агрессии и защиты. На это направлены механизмы действия интерферона бета-1а (Авонокс). Авонокс снижает проницаемость гематоэнцефалического барьера за счет подавления экспрессии молекул адгезии на поверхности иммунных клеток. Этот эффект проявляется на МРТ снижением темпов образования новых активных Gd+ очагов. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CHAMPS (Controlled High-Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study) показано, что у пациентов с клинически изолированным синдромом через 18 мес лечения Авоноксом количество новых активных очагов при контрастировании гадолинием снижается на 71%, а гиперинтенсивных очагов в режиме T2 – на 91% по сравнению с плацебо (p<0,001) (L.D. Jacobs et al., 2000).

Кроме того, Авонокс способствует восстановлению баланса про- и противовоспалительных факторов в ЦНС, стимулируя выработку интерлейкина-10 и подавляя активность интерлейкинов 12 и 23, а также может увеличивать образование нейротрофических факторов. Нейропротективное и репаративное действие препарата проявляется уменьшением очагов необратимого повреждения в ЦНС («черных дыр») на T1-изображениях МРТ (по данным E.W. Radue, на 68% в течение 2 лет по сравнению с плацебо; p<0,045), а также замедлением процесса атрофии головного мозга (по данным Rudick et al., на 55% в течение 2 лет по сравнению с плацебо; p<0,03).

Таким образом, иммунологические механизмы действия Авонокса и их клинические эффекты изучены достаточно хорошо, чтобы применять их на практике. Задача лечения любого пациента с РС заключается в замедлении прогрессирования заболевания и максимальном отдалении сроков инвалидности. Клинические исследования различной продолжительности подтвердили, что эти цели достигаются на фоне базисной терапии Авоноксом.

В двухлетнем исследовании Авонокс впервые продемонстрировал способность не только снижать частоту рецидивов РС, но и достоверно замедлять темпы инвалидизации по шкале EDSS на 37% по сравнению с плацебо (Jacobs et al., 1996). В крупномасштабном сравнительном исследовании QUASIMS (Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy) группа больных, получавших Авонокс, была самой многочисленной (n=2109). Авонокс наряду с другими препаратами интерферона бета (интерферон бета-1b и интерферон бета-1a Ребиф в дозах 22 и 44 мкг) надежно предупреждал прогрессирование инвалидизации по шкале EDSS в течение 2 лет (Putzki et al., Limmroth et al., 2007).

В исследовании Clanet et al. (2004) 402 пациента получали Авонокс в дозе 30 мкг/сут, еще 400 больных – в дозе 60 мкг/сут в течение 4 лет. Объединенный анализ результатов показал, что

к 4-му году наблюдения в обеих группах у 52% пациентов не наблюдалось признаков прогрессирования заболевания.

В 2007 г. на 23-м Конгрессе Европейского комитета по исследованию и лечению РС (ECTRIMS) R.A. Rudick et al. представили данные 8-летнего наблюдения за 79 пациентами, которые получали лечение Авоноксом в рамках клинических исследований. По сравнению с группой плацебо (n=81) у этих больных оценки степени инвалидизации по шкале EDSS на момент обследования были достоверно меньшими.

Самое длительное наблюдение за больными, получавшими Авонокс, составило 17 лет. В исследовании ASSURANCE обследовали две группы пациентов: продолжавшие терапию Авоноксом на момент включения (n=56) и не получавшие этот препарат на момент включения, но лечившиеся им в предыдущие годы (n=66). В первой группе средняя оценка по шкале EDSS на 17-м году наблюдения составила 2,3 балла, во второй – 3,3 балла (p=0,0110). Таким образом, даже те пациенты, которые по каким-либо причинам прекращают лечение Авоноксом, в дальнейшем имеют шанс на максимальное сохранение двигательных функций (Bermel et al., 2009).

В последнее время активно развивается концепция раннего начала болезнью-модифицирующей терапии РС. Обсуждаются разные варианты начала лечения в зависимости от сроков диагностики: начать лечение в доклинической стадии (до формирования клинически изолированного синдрома) или сразу после выявления на МРТ первых очагов демиелинизирующего процесса. Типична, например, ситуация, когда у молодой пациентки с невритом зрительного нерва на МРТ визуализируются единичные очаги демиелинизации. Какова вероятность перехода этого состояния в клинически достоверный РС? Согласно старым критериям диагностики (С.М. Poser, 1983) при отсутствии лечения она составляет около 50% за 2 года. По новым критериям (McDonald, 2001), это происходит намного быстрее: в 50% случаев РС развивается уже через 6 мес. Впервые это было показано в исследовании BENEFIT, где в качестве первичной конечной точки оценивалось время до развития клинически достоверного РС по критериям Poser и McDonald.

Если суммировать результаты всех исследований с ранним назначением болезнью-модифицирующих препаратов (PreCISE с глатирамером ацетатом, BENEFIT с интерфероном бета-1b, CHAMPS с интерфероном бета-1a Авоноксом, ETOMS с интерфероном бета-1a Ребифом), то в группах плацебо наблюдалась схожая тенденция: по критериям Poser клинически достоверный РС развивался через 2 года у 45-50% больных. Во всех исследованиях на фоне терапии частота перехода в клинически достоверный РС снижалась. Было показано, что Авонокс снижает риск развития клинически достоверного РС у пациентов с клинически изолированным синдромом в течение 3 лет на 51% по сравнению с плацебо (p<0,001) (исследование CHAMPS, L.D. Jacobs et al., 2000). За этими больными проводилось дальнейшее наблюдение в рамках исследования CHAMPIONS. Оказалось, что по прошествии 10 лет средняя оценка по EDSS у 91% пациентов не достигла 4. Таким образом, подавляющее большинство пациентов, у которых лечение Авоноксом было начато рано, имели минимальную степень двигательных нарушений в последующие 10 лет. (R.P. Kinkel et al., 2009; Putzki et al., 2009).

Из приведенных данных можно сделать следующие выводы.

- Интерферон бета-1a влияет на фундаментальные процессы иммунопатогенеза РС и имеет хорошо изученные противовоспалительные эффекты.

- У большинства пациентов с клинически изолированным синдромом и признаками очагового поражения головного мозга на МРТ в течение 6 мес развивается манифестный РС по критериям McDonald.

- Препарат интерферона бета-1a Авонокс доказал свою долгосрочную эффективность как по клиническим, так и по нейровизуализационным критериям тяжести заболевания:

- у 50% больных с ремиттирующе-рецидивирующим течением (PP) РС на фоне лечения Авоноксом в течение 4 лет не наблюдается признаков прогрессирования заболевания;

- снижается частота рецидивов;

- замедляется процесс атрофии головного мозга;

- отмечается 90% редукция МРТ-признаков РС.

- Преимущества терапии Авоноксом наиболее выражены при его раннем назначении.

Профессор кафедры нервных болезней Львовского национального университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук Татьяна Ивановна Негрич представила информацию о применении в лечении РС препарата моноклональных антител Тизабри (натализумаб).



– Моноклональные антитела – высокотехнологичный продукт генной инженерии, сегодня применяются в лечении многих заболеваний, основу патогенеза которых составляет аутоиммунное воспаление.

Из всех препаратов моноклональных антител, которые исследовались и продолжают исследоваться у пациентов с РС (натализумаб, даклизумаб, алемтузумаб, ритуксимаб), в настоящее время для практического применения одобрен натализумаб под торговой маркой Тизабри (рекомбинантные моноклональные антитела (IgG4k) против α 4-интегрин – молекулы, обеспечивающей адгезию лейкоцитов к рецепторам на поверхности сосудистого эндотелия). Нарушение адгезии предотвращает миграцию лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер и прерывает каскад аутоиммунного воспаления, следствием которого становится демиелинизация нервных волокон (R.A. Rudick, 2004).

С середины 1990-х годов основными средствами борьбы с проявлениями РС были препараты бета-интерферонов и глатирамера ацетат. Предпосылкой к разработке новых препаратов с другими механизмами действия, в частности в области моноклональных антител, послужили данные многоцентровых исследований о том, что у большинства пациентов, получающих лечение бета-интерферонами и глатирамером ацетатом, прогрессирование заболевания продолжается, то есть указанные средства являются частично эффективными (IFNB Study Group, 1993; PRISMS Study Group, 1998; K.P. Johnson et al., 1995; L.D. Jacobs et al., 1996; REGARD Study Group, 2008). Кроме того, в реальной клинической практике оставалась невысокой приверженность пациентов лечению по причине неудобств, обусловленных частым инъекционным введением препаратов (ежедневно, через день, еженедельно),

и частых побочных эффектов (местные реакции, гриппоподобный синдром, депрессия, гепатотоксичность).

Натализумаб является первым препаратом перспективного класса селективных ингибиторов молекул адгезии и первым начал применяться для лечения рецидивирующих форм РС. В июне 2006 г. Еврокомиссия разрешила использовать Тизабри как средство монотерапии модифицирующего направления при PP РС для предупреждения обострений, задержки прогрессирования заболевания и инвалидности у следующих категорий пациентов:

- с высокой активностью PP РС, при недостаточном ответе на лечение интерферонами бета (≥ 1 обострения за предыдущий год терапии и появление ≥ 9 T2 или ≥ 1 Gd+ очагов при МРТ-обследовании);

- с очень тяжелыми обострениями, которые привели к тяжелой инвалидизации, и при нарастании количества очагов при повторном МРТ-обследовании (≥ 2 инвалидизирующих очагов за предыдущий год и ≥ 1 Gd+ очага или увеличение количества T2 очагов).

В США также одобрено применение Тизабри у пациентов со вторично прогрессирующим РС.

В настоящее время Тизабри разрешен к применению в 40 странах, его получают в качестве базисной терапии РС более 37600 пациентов. Более 600 больных участвуют в международных клинических исследованиях препарата. Суммарно 53 тыс. пациентов получали Тизабри в рамках клинических исследований и после выведения препарата на фармацевтический рынок. Из них 20 тыс. – в течение как минимум 1 года, 10700 – 18 мес и дольше, 4300 – 24 мес и дольше.

Данные о клинической эффективности и безопасности Тизабри получены в двух крупных исследованиях III фазы – AFFIRM (942 пациента) и SENTINEL (1171 пациент).

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AFFIRM изучалось влияние натализумаба на прогрессирование инвалидности и частоту обострений РС. Было показано, что на фоне терапии натализумабом в течение 2 лет 64% больных оставались свободными от клинических признаков, а 58% – от МРТ-признаков активности РС. У 71% больных не отмечались рецидивы заболевания, у 84% – существенно замедлялось его прогрессирование, у 95% – не наблюдалось Gd+ очагов, у 58% – T2 очагов по данным МРТ. Количество обострений, потребовавших применения стероидных гормонов, на фоне лечения натализумабом уменьшилось на 69% по сравнению с плацебо, а госпитализаций по причине обострений РС – на 65%. Все отличия от группы плацебо были статистически достоверными (С.Н. Polman et al., 2006; S. Galetta et al., 2008; E. Havrdova et al., 2007). В целом количество пациентов, свободных от активности РС, в группе натализумаба составило 37% против 7% в группе плацебо. На фоне лечения препаратом Тизабри показатели прогрессирующей инвалидизации больных – 12-недельной и 24-недельной – снизились на 42% и 54% соответственно; у первичных пациентов с высоким уровнем активности заболевания – на 53% и 64% (С.Н. Polman et al., 2006). Было показано, что эффективность Тизабри остается высокой и достоверной независимо от исходных демографических показателей и уровня активности РС.

Результаты лечения отразились на качестве жизни больных: через 3 мес от начала терапии натализумабом только 3% пациентов на вопрос о качестве жизни ответили, что она ухудшилась; 52%

больных отметили, что их самочувствие не изменилось, а 45% ощутили улучшение (Stephenson et al., 2008).

Наряду с высокой эффективностью препарат Тизабри продемонстрировал хорошую переносимость. Неспецифические побочные эффекты на фоне терапии натализумабом включали головную боль, общую слабость, инфекции мочевыводящих путей, артралгии. Их частота была сравнимой с частотой нежелательных явлений в группе плацебо. Отмена препарата по причине побочных эффектов потребовалась в 6% случаев против 4% в группе плацебо. Тизабри продемонстрировал низкий уровень (1,1%) серьезных реакций гиперчувствительности, не повышал риск развития злокачественных опухолей и депрессии. Из специфических побочных эффектов следует отметить вероятность развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (редкие случаи) и других оппортунистических инфекций (С.Н. Polman et al., 2006; R.A. Rudick et al., 2006; T.A. Youstry, 2006).

Таким образом, препарат моноклональных антител Тизабри (натализумаб) характеризуется благоприятным соотношением польза/риск и предоставляет клиницистам новые возможности контроля над течением РС и улучшения прогноза.

В завершение профессор Norman Putzki более подробно осветил аспекты безопасности применения натализумаба.

– По данным постмаркетингового применения Тизабри (с 23 ноября 2004 г. по 31 декабря 2009 г.), опыт лечения данным препаратом насчитывает 86 300 пациенто-лет. За это время риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) остается крайне низким, не превышая 1,33 случая на 1 тыс. пациентов. При этом отмечено, что данное осложнение никогда не развивалось в первый год лечения. Тем не менее клиницистам следует проявлять настороженность в отношении развития ПМЛ у пациентов, получающих лечение натализумабом. Напомню, что ПМЛ является серьезной и обычно фатальной инфекцией ЦНС, вызванной вирусом JC из группы ДНК-содержащих полиомавирусов. Первым шагом диагностики является МРТ, которая позволяет выявить очаги повышенной интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR. Очаги обычно монофокальные и локализируются субкортикально, часто вовлекаются U-волокна. 40-50% очагов в той или иной степени контрастируются гадолинием. При наличии подобных изменений или неуверенности в интерпретации МРТ-картины показано ПЦР-исследование цереброспинальной жидкости на выявление ДНК вируса JC.

Полагаясь на собственный опыт, отмечу хорошую переносимость Тизабри. В нашем исследовании лечение этим препаратом получали 97 пациентов с РС, у которых оказались недостаточно эффективными бета-интерфероны. Средняя длительность терапии составила 20 мес. За этот период у 90% больных исчезли признаки прогрессирования заболевания; 45% оставались стабильными по шкале EDSS, у 45% оценка по этой шкале улучшилась. У 80% пациентов не отмечались обострения РС. При этом отмена лечения потребовалась в 8% случаев, а реакции гиперчувствительности к препарату наблюдались у 4% больных (Putzki et al., 2009). Эти результаты еще раз демонстрируют, что преимущества от использования Тизабри перевешивают возможные риски.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

