

Неврологія: ітоги 2011 года

Минувший год был очень насыщен событиями в области неврологии. Достижения в фундаментальной науке и клинических исследованиях способствовали появлению новых препаратов, которые могут применяться в целях профилактики инсульта и лечения эпилепсии. Кроме того, по меньшей мере две новые молекулы – BG-12 и терифлуномид – продемонстрировали эффективность в лечении рассеянного склероза в клинических исследованиях III фазы, ожидается их одобрение Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA).

Напомним, что в 2010 г. прямой ингибитор тромбина дабигатран был одобрен FDA для проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. В ноябре 2011 г. FDA был утвержден ривароксабан – пероральный ингибитор фактора свертывания Ха для применения по соответствующим показаниям. Недавно было показано убедительное преимущество еще одного ингибитора фактора свертывания Ха – аписабана – над варфарином в предотвращении инсульта и системной тромбоэмболии при меньшем риске кровотечений и смертности, идет подготовка к разрешению препарата для использования в клинической практике.

В 2011 г. также были внесены изменения в инструкцию к лекарственному средству для лечения эпилепсии – клобазаму, который теперь также рекомендуют для лечения судорог у пациентов с синдромом Леннокса-Гасто. Этот препарат, который является представителем бензодиазепинового ряда (как и диазепам, лоразепам и др.), продемонстрировал эффективность в уменьшении количества судорожных припадков с падениями (drop attacks).

Процесс одобрения FDA новых средств для лечения рассеянного склероза проходил в минувшем году не очень успешно. Так, в США не прошел регистрацию кладрибин – эффективный, но потенциально токсичный препарат, который ранее был одобрен к использованию в России и Австралии. Лаквинимод – новый пероральный иммуномодулятор, обладающий двойным (противовоспалительным и нейропротекторным) действием, не прошел регистрацию, поскольку в исследовании III фазы BRAVO не была достигнута главная конечная точка (снижение количества рецидивов в год). В итоге заявка на его утверждение FDA была отложена до обнародования результатов нового клинического исследования, стартовавшего в предыдущем году. Однако определенный прогресс в лечении рассеянного склероза все же отмечается: в октябре 2011 г. была принята к рассмотрению заявка о регистрации нового препарата терифлуномида, а окончательные результаты испытаний молекулы BG-12 ожидаются в ближайшее время.

Инсульт

4 ноября 2011 г. FDA одобрило ривароксабан для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Результаты исследования ROCKET AF показали, что эффективность данного препарата была сопоставимой с таковой варфарина в предотвращении инсульта и системной тромбоэмболии при отсутствии различий в частоте массивных кровотечений. В этом двойном слепом плацебо контролируемом исследовании сравнивали эффективность и безопасность прямого ингибитора фактора свертывания Ха в дозе 20 мг/сут (либо 15 мг/сут

у пациентов со сниженной функцией почек) и варфарина в сопоставимой дозировке у 14 264 лиц с неклапанной фибрилляцией предсердий. Главная конечная точка (риск ишемического или геморрагического инсульта, а также системной тромбоэмболии) оценивалась в группе ривароксабана (n=188) и в группе варфарина (n=241) (p<0,0001). Применение ривароксабана продемонстрировало достоверное снижение риска внутрисердечных кровотечений (0,49 против 0,75%; p=0,02) и фатальных кровотечений (0,2 против 0,5%; p=0,003) по сравнению с таковым при приеме варфарина. Однако риск крупных гастроинтестинальных кровотечений был выше в группе ривароксабана (3,2%) по сравнению с таковым в группе варфарина (2,2%; p<0,001).

Ранее в 2011 г. ривароксабан был одобрен для применения в целях профилактики тромбоза глубоких вен и легочной эмболии после протезирования коленного или бедренного суставов. Ривароксабан в низких дозах также может снижать риск смерти после перенесенного острого инфаркта миокарда и в настоящее время проходит рассмотрение к использованию в этих целях.

Аписабан – еще один прямой ингибитор фактора свертывания Ха – продемонстрировал преимущество перед варфарином в предотвращении инсульта и системной тромбоэмболии, а также снижении риска кровотечений и смерти в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании ARISTOTLE. В испытании принимали участие пациенты с фибрилляцией предсердий и по меньшей мере одним дополнительным фактором риска инсульта (n=18 201), которым назначали аписабан в дозе 5 мг/сут в два приема либо варфарин в сопоставимой дозе. После периода наблюдения, который составил 1,8 года, 1,27% пациентов из группы аписабана и 1,60% – из группы варфарина достигли главной конечной точки (инсульт или системная тромбоэмболия) (p<0,001). Риск крупных кровотечений был ниже в группе аписабана (2,13% в год) по сравнению с таковым в группе варфарина (3,09% в год; p<0,001). Риск геморрагического инсульта был существенно ниже в группе аписабана по сравнению с таковым в группе варфарина (0,24 против 0,47% в год; p<0,001). Частота случаев ишемического инсульта, а также количество побочных эффектов были сопоставимы в обеих группах лечения. Ожидается, что в ближайшие несколько месяцев аписабан пройдет процедуру одобрения FDA.

Эпилепсия

21 октября прошлого года FDA одобрило клобазам в качестве дополнительного препарата при лечении тяжелых приступов у взрослых пациентов и детей старше 2 лет с синдромом Леннокса-Гасто. Клобазам применяется в Европе с 1975 г., и его свойства хорошо известны

эпилептологам. В новом двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании III фазы с участием 238 пациентов отмечено достоверное снижение частоты приступов с падениями в группах лечения препаратом в трех дозировках (эффект был дозозависимым). Количество еженедельных приступов с падениями уменьшилось на 12,1% в группе плацебо, на 41,2% (p=0,0120) – в группе терапии клобазамом в низких дозах (0,25 мг/кг/сут), на 49,4% (p=0,0015) – в группе терапии средними дозами препарата (0,5 мг/кг/сут), на 68,3% (p<0,0001) – в группе лечения высокими дозами (1,0 мг/кг/сут).

Таким образом, клобазам наряду с клоназепамом, фелбаматом, ламотриджином, топираматом и руфинамидом получил одобрение FDA для лечения синдрома Леннокса-Гасто. Приступы с падениями являются одним из наиболее инвалидирующих проявлений эпилепсии и часто сопровождаются травмами челюстно-лицевой области. Таким образом, клобазам, продемонстрировавший эффективность в уменьшении количества приступов с падениями, может занять важную нишу в лечении эпилепсии как дополнительный препарат. Среди побочных эффектов при приеме средства отмечались запор, гиперсаливация, общая слабость, повышение температуры тела, сонливость.

Рассеянный склероз

Терифлуномид – новый пероральный препарат для лечения рецидивирующего рассеянного склероза – обратимо ингибирует митохондриальные ферменты Т- и В-лимфоцитов, блокируя их пролиферацию и активность. В крупном клиническом исследовании III фазы TEMSO отмечено снижение количества рецидивов у пациентов, получавших лечение терифлуномидом в дозе 7 мг/сут, на 31,2%, у лиц, получавших терапию препаратом в дозе 14 мг/сут, – на 31,5% по сравнению с таковым при приеме плацебо (p<0,0001). Уменьшение прогрессирования инвалидности на 23,7% отмечено в группе активного лечения терифлуномидом в дозе 7 мг/сут и на 29,8% – при терапии препаратом в дозе 14 мг/сут (p=0,03). Среди выявленных побочных эффектов – диарея, тошнота, ломкость волос, повышение уровня аминотрансфераз. Не было отмечено тяжелых оппортунистических инфекций или случаев смерти, связанных с приемом препарата.

Недавно завершились 3 клинические исследования II фазы, в которых изучали новую молекулу BG-12 (диметилфумарат). Первые результаты, полученные в клиническом испытании DEFINE, были представлены на V Объединенном конгрессе европейского и американского сообществ по диагностике и лечению рассеянного склероза (ECTRIMS/ACTRIMS) в октябре 2011 г. в г. Амстердаме (Нидерланды). В этом рандомизированном двойном

слепом плацебо контролируемом сравнительном исследовании с участием 1234 пациентов, получавших лечение BG-12 в дозе 240 мг 2 р/сут, выявлено уменьшение обострений на 53% в год по сравнению с участниками, принимавшими плацебо, а у лиц, которым лечение BG-12 назначалось по схеме 240 мг 3 р/сут, количество обострений уменьшилось на 48% в год. Время до прогрессирования инвалидности в группе приема препарата 2 р/сут увеличилось на 38%, а в группе приема препарата 3 р/сут – на 34% по сравнению с таковым в группе плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы, тошнота, диарея, абдоминальная боль. Ни у одного из пациентов не было отмечено ухудшения течения основного заболевания или повышения риска развития инфекционных заболеваний. В другом исследовании с подобным дизайном и режимом дозирования – CONFIRM – больные получали дополнительное лечение глатирамера ацетатом. Результаты испытания были опубликованы 26 октября 2011 г. В течение 2 лет ежегодное уменьшение обострений на 44% отмечено в группе приема BG-12 2 р/сут (p<0,0001), на 51% – в группе приема препарата 3 р/сут (p<0,0001) в сравнении с таковым в группе плацебо. Замедление прогрессирования инвалидности было сопоставимым в обеих группах. В ближайшее время ожидается публикация подробного анализа этих двух клинических исследований.

Новый пероральный препарат для лечения обострений рассеянного склероза финголимод появился на рынке в прошлом году, в настоящее время количество больных, получивших такую терапию, превысило 20 тыс. По данным 5-летнего наблюдения за участниками многоцентрового клинического исследования II фазы, в котором изучалась эффективность этого препарата, у больных удалось достичь существенного снижения риска обострений – до 0,2 случаев в год на фоне хорошей переносимости.

Благодаря активному сотрудничеству ученых и клиницистов всего мира ежегодно появляются новые методы лечения сложнейших неврологических патологий, многие из которых ранее считались безнадежными. Безусловно, дизайн многих клинических исследований остается несовершенным, однако постоянно оптимизируется с целью объективизации оценки полученных результатов. Сложная работа проводится экспертами FDA, которые тщательно проверяют представляемые в комитет данные новых клинических испытаний.

В скором будущем ожидается появление на рынке новых лекарственных средств, в частности, двух новых препаратов-ингибиторов фактора свертывания Ха эдоксабана и бетриксабана для профилактики инсульта. На завершающем этапе находятся клинические испытания нового препарата для лечения эпилепсии перампанела – первого антагониста глутаматных рецепторов АМРА-типа. Новой возможностью терапии рассеянного склероза обещают стать моноклональные антитела алемтумаб, даклизумаб, окрелизумаб.

Подготовила Татьяна Спринян

