

## Раннее лечение рассеянного склероза препаратами интерферона замедляет прогрессирование заболевания

Основной целью рандомизированного плацебо контролируемого исследования REFLEX было оценить эффективность препаратов интерферона в замедлении прогрессирования рассеянного склероза (РС) в зависимости от их дозы и частоты инъекций. В испытании приняли участие 517 пациентов, которые были разделены на 3 группы терапии – подкожного введения препаратов интерферона в дозе 44 мкг 3 р/нед или 1 р/нед и плацебо. Первичной конечной точкой эффективности лечения было развитие РС после 2 лет терапии по критериям Мак-Дональда, согласно которым диагноз заболевания выставляется на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и наличия в анамнезе одной клинической атаки. Вторичной конечной точкой исследования было развитие так называемого клинически достоверного РС по критериям, предложенным в 1983 г. доктором Ч. Позером (постановка диагноза заболевания только после второй клинической атаки и по результатам МРТ). Полученные данные были представлены профессором неврологии Марком Фрийдманом (Mark Freedman) из Университета г. Оттавы (Канада) на ежегодном совещании Консорциума центров рассеянного склероза (Consortium of Multiple Sclerosis Centers), которое состоялось в г. Монреале (Канада) 1-4 июня.

Было отмечено, что ранняя стартовая терапия интерфероном β1а после первого обострения демиелинизирующего процесса, то есть при клинически изолированном синдроме (КИС), замедляет прогрессирование РС. Однако снижение частоты проведения инъекций препарата до 1 р/нед является менее эффективным, чем стандартный режим дозирования (3 р/нед). Первичной конечной точкой после 2 лет терапии достигли 62 и 76% пациентов, получавших инъекции интерферона 3 или 1 р/нед соответственно, тогда как в группе плацебо – 86%. Различия между двумя группами дозирования интерферона, а также между группами интерферона и плацебо были статистически значимыми (p<0,01).

В то же время не было выявлено различия между эффективностью различных режимов интерферонотерапии в отношении замедления сроков развития клинически достоверного РС. Так, вторичной конечной точкой достигли 21 и 22% пациентов в группах терапии интерфероном 3 или 1 р/нед соответственно против 38% пациентов в группе плацебо. Кроме того, в группах различных доз интерферона был выявлен сопоставимый среднегодовой уровень рецидивов заболевания – 0,118 (3 р/нед) и 0,115 (1 р/нед) по сравнению с 0,22 в группе плацебо.

Важно и то, что снижение частоты инъекций препаратов интерферона не повышало переносимость терапии. При этом автор исследования напоминает, что в данной работе использовался новый препарат интерферона β1а, еще не одобренный Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA). В отличие от уже одобренных FDA препаратов интерферона он не содержит эмбриональную телячью сыворотку и человеческий сывороточный альбумин.

В целом результаты исследования были аналогичны полученным в 2005 г. данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого испытания III фазы BENEFIT, целью которого было изучить эффективность и безопасность стандартного режима дозирования интерферона β1b в группе пациентов с КИС. Полученные данные подтвердили необходимость ранней иммуномодулирующей терапии для подавления активности патологического процесса.

Freedman M. et al. CMSC 2011; Abstract P13.

## ВОЗ: частое использование мобильных телефонов может повышать риск развития рака мозга?

Рабочая группа Всемирной организации здравоохранения заявила, что радиочастотные электромагнитные поля, излучаемые мобильными телефонами, могут оказывать канцерогенное влияние на человека. Это заявление было сделано по итогам недельного совещания Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) в г. Лионе (Франция), в котором принимали участие 31 специалист из 14 стран мира. Ученые пришли к выводу, что сегодня существует достаточное количество доказательств связи между использованием мобильных телефонов и повышенным риском развития глиобластомы.

Энергетическим полям, которые излучаются мобильными телефонами, присвоено группу 2B в классификации канцерогенов IARC (возможный канцероген для человека). К данной категории эксперты относят факторы, в отношении которых имеются некоторые доказательства канцерогенности для людей и ограниченные доказательства развития рака у экспериментальных животных. К группе 2B относятся также прогестины и противозачаточные препараты, такие как фенитоин и фенобарбитал. К категории 2A классификации IARC относят вероятные канцерогены для человека. Бензол, шестивалентный хром, иприт, солнечная радиация и другие радиоактивные элементы относятся к категории 1.

По оценкам, около 5 млрд человек во всем мире используют мобильные телефоны. Последнее большое исследование, в котором изучали риск возникновения рака, ассоциирующегося с использованием мобильных телефонов, было проведено шведской Interphone Study Group. Результаты данного испытания, которые были опубликованы в прошлом году, не показали убедительной связи между длительностью разговоров по мобильному телефону и риском развития глиобластомы. Кроме того, некоторые данные даже свидетельствуют о протекторном действии мобильных телефонов на мозг человека.

Тем не менее последние исследования специалистов из Национального института наркологии США (National Institute on Drug Abuse – NIDA) обнаружили, что мобильные телефоны изменяют активный метаболизм глюкозы в участках мозга, наиболее близко локализованных к антенне телефона. Хотя клиническое значение результатов данного испытания до сих пор не ясно, они стали первым доказательством того, что мозг человека чувствителен к радиочастотным электромагнитным полям.

Несмотря на то что доказательства влияния мобильных телефонов на развитие рака мозга все еще носят косвенный характер, можно рекомендовать людям, часто разговаривающим по мобильному телефону, использовать мобильную гарнитуру, чтобы обезопасить себя.

<http://www.medpagetoday.com/Neurology/>

## Связь между стрессом и риском развития РС не доказана

Женщины, которые часто переживают стрессовые ситуации, не подвержены повышенному риску РС. К такому выводу пришли ученые из Университета г. Бергена (Норвегия), которые провели анализ результатов двух больших исследований с участием американских медсестер.

Несколько ранее проведенных исследований выявили связь между частотой стрессовых событий у пациентов с РС и обострениями заболевания. Это предполагает наличие механизма с участием глюкокортикоидов и β-адренергических путей в прогрессировании заболевания. Однако роль стресса в развитии РС до сих пор не изучена. Для более детального изучения был проведен анализ данных двух больших когорт медсестер, принимавших участие в испытаниях Nurses' Health Study I и Nurses' Health Study II. Первое исследование было начато в 1976 г. и включило 121,7 тыс. женщин в возрасте от 30 до 55 лет; второе стартовало в 1989 г. и охватило более 116,6 тыс. женщин в возрасте от 25 до 42 лет. В первом исследовании собирали информацию, касающуюся общего уровня стресса у женщин в домашних условиях и на работе, тогда

как в рамках второго испытания изучалось влияние физического и сексуального насилия в детстве и подростковом возрасте. Известно, что перенесенные в детстве психологические травмы могут оказывать отдаленные негативные влияния. Кроме того, участниц обеих исследований осматривали неврологи, которые регистрировали появление каких-либо симптомов со стороны нервной системы, в том числе связанных с развитием РС.

В целом среди участниц исследования Nurses' Health Study было выявлено 77 женщин, у которых развился РС за период наблюдения и была доступна информация об уровне стресса. В испытании Nurses' Health Study II таких женщин было 292. После поправки на возраст, этническую принадлежность, индекс массы тела в возрасте 18 лет и курение было показано, что риск развития РС не зависел от уровня стресса в семье или на работе. Например, относительный риск развития РС, связанный с острым стрессом в домашних условиях, составлял 0,85 (95% ДИ от 0,32 до 2,26). Кроме того, не было отмечено повышения риска РС, связанного с физическим или сексуальным насилием в детстве или подростковом возрасте.

Таким образом, данные анализа, которые были опубликованы 31 мая в журнале Neurology, свидетельствуют о том, что ни перенесенное в детстве физическое или сексуальное насилие, ни частые стрессы во взрослой жизни не связаны с риском развития РС.

Riise T. et al. Neurology 2011; 76: 1866-1871.

## Физическая активность защищает от субклинического инфаркта мозга: данные исследования Northern Manhattan Study

Американские ученые из Колумбийского университета в г. Нью-Йорке (США) провели вторичный анализ результатов масштабного исследования факторов риска возникновения инсульта Northern Manhattan Study (NOMAS), которое было начато в 1993 г. и включило 3298 пациентов старше 55 лет. Ученые сосредоточили свое внимание на пациентах, которые за период наблюдения не имели клинических симптомов ишемического инсульта. По результатам МРТ была выделена подгруппа пациентов с субклиническим инфарктом мозга (n=1238, средний возраст участников составил 70 лет; около 2/3 были выходцами из Испании, 60% – женщины). Также изучалась физическая активность пациентов (продолжительность и частота различных видов физической активности).

Для выражения степени интенсивности физической нагрузки использовался метаболический эквивалент (MET) – отношение уровня метаболизма человека во время физической активности к уровню его метаболизма в состоянии покоя. 1 MET – это количество энергии, затрачиваемое человеком в состоянии покоя и эквивалентное сжиганию 1 ккал/кг/ч. На основе оценки MET было выделено три категории интенсивности физической нагрузки – легкая (от 1 до 5,5 балла), средняя (от 5,5 до 8 баллов) и выраженная (выше 8 баллов). Около 43% пациентов оказались физически инертными, то есть не занимались никаким видом физической активности, 36% участников анализа занимались физическими упражнениями легкой интенсивности и 21% – умеренной или выраженной интенсивности.

После учета демографических и сердечно-сосудистых факторов риска было показано, что у пожилых пациентов с максимальным числом баллов по шкале MET (более 14) относительный риск развития субклинического инфаркта головного мозга составил 0,6 по отношению к другим участникам исследования. В статистической модели с поправкой на возраст, пол, расовую принадлежность, уровень образования и сердечно-сосудистые факторы риска относительный риск развития бессимптомного инфаркта мозга составил:

- для умеренной и выраженной активности по сравнению с отсутствием активности – 0,6 (95% ДИ от 0,4 до 0,9);
- для легкой активности по сравнению с отсутствием активности – 0,8 (95% ДИ от 0,6 до 1,2);
- для любой активности по сравнению с отсутствием активности – 0,8 (95% ДИ от 0,5 до 1,1).

Следовательно, высокий уровень физической активности позволяет снизить риск субклинических инфарктов головного мозга у пожилых людей примерно на 40% и является эффективной стратегией, направленной на улучшение качества их жизни.

Willey J. et al. Neurology 2011; 76: 2112-2118.

## Эффективность и переносимость терифлуномида при РС: новый субанализ исследования TEMSO

Терифлуномид – инновационный иммуномодулятор для перорального приема, применяемый для лечения РС. Механизм действия данного препарата заключается в связывании со специфическими рецепторами на поверхности иммунных клеток, принимающих участие в развитии аутоиммунных заболеваний. В двухлетнем рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом испытании TEMSO оценивались эффективность и переносимость терифлуномида 1088 пациентами с рецидивирующе-ремиттирующим РС из разных стран мира. Основные результаты исследования были представлены в 2010 г. и стали первыми данными, полученными в рамках клинической исследовательской программы терифлуномида III фазы.

Напомним, что согласно результатам испытания TEMSO, терифлуномид в обеих дозировках (7 и 14 мг/сут) снижает среднегодовой уровень рецидивов РС (основная конечная точка исследования) на 31% по сравнению с плацебо (p<0,0005). Риск снижения нетрудоспособности, сохраняющейся в течение 12 нед, уменьшался на 30% в группе, принимавшей препарат в дозе 14 мг/сут (p=0,02), и на 24% у принимавших препарат в дозе 7 мг/сут (p=0,08). Препарат в обеих дозировках хорошо переносился; частота нежелательных явлений, возникших в ходе терапии, была одинаковой в группах участников, получавших активный препарат и плацебо.

Доктор Пол О'Коннор (Paul O'Connor) из Университета г. Торонто (Канада) провел дополнительный анализ результатов данного исследования для выявления важных различий в эффективности терапии в зависимости от пола пациента, подтипа РС, предшествующей терапии, исходного уровня нетрудоспособности, количества рецидивов заболевания в анамнезе и уровня повреждения мозга, обнаруженного с помощью МРТ в начале исследования. Хотя статистически значимых различий в уровне ответа во всех группах сравнения выявлено не было, ученые отметили некоторые потенциально важные моменты. Например, незначительное преимущество в терапии было отмечено в женской популяции. В то же время терифлуномид снижал риск прогрессирования нетрудоспособности более чем в 2 раза у мужчин, тогда как среди женщин этот риск был ниже по сравнению с плацебо на 15-20%.

Терапия исследуемым препаратом более значимо снижала риск прогрессирования инвалидизации в группе пациентов с высоким исходным уровнем функционального статуса по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale). Так, в группе пациентов с исходным уровнем инвалидизации по шкале EDSS 3,5 балла и выше этот риск снижался на 75-80%, тогда как у остальных пациентов – на 15%. Прогрессирование нетрудоспособности также более значимо сократилось у пациентов с вторично прогрессирующим или прогрессирующе-рецидивирующим РС относительно такового у пациентов с ремиттирующей формой заболевания. Кроме того, пациенты с большим количеством очагов поражения мозга на МРТ имели более выраженное снижение частоты рецидивов и риска прогрессирования инвалидизации.

Самым важным выводом анализа стал факт, что предварительный прием интерферона β или глатирамера ацетата не снижает эффективность последующего курса терапии терифлуномидом. По сравнению с применением плацебо прием препарата в дозе 7 и 14 мг/сут сокращал среднегодовой уровень рецидива на 31 и 30% соответственно в группе нелеченных пациентов и на 36 и 40% соответственно в подгруппах, ранее получавших терапию.

В настоящее время продолжается проведение еще четырех исследований терифлуномида III фазы, их результаты ожидаются к 2015 г.

O'Connor P. et al. CMSC 2011; Abstract P14.

Подготовила Ольга Татаренко