

## ОБОЗРЕНИЕ

© Т.Е. ШМИДТ, 2013  
УДК 616.832-004.2-08

## ЛЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

(по материалам 28 конгрессаECTRIMS (Европейского комитета по исследованию и лечению рассеянного склероза, Лион, 2012 год)

*Т.Е. Шмидт*

\*Кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Препаратами первого ряда для лечения ремиттирующего рассеянного склероза (РС) по-прежнему остаются интерфероны бета и глатирамера ацетат. Продолжается изучение и уточнение механизмов их действия. Показано, что моноциты пациентов, получающих интерфероны, продуцируют больше фактора роста гепатоцитов, чем в группе контроля. В эксперименте показано, что фактор роста гепатоцитов вызывает прикрепление прекурсоров миелинообразующих клеток — ОДЦ — к демиелинизированным волокнам и обеспечивает ремиелинизацию (Molnarfi N. и соавт.). Учитывая различные механизмы действия препаратов первого ряда, предпринимались попытки их совместного использования. Из 1008 пациентов 50% получали интерферон бета-1а и копаксон и по 25% больных получали один из этих препаратов первого ряда совместно с плацебо. Разницы в эффективности таких сочетаний получено не было (Gutter G. и соавт.). Интерферон бета-1а для подкожного введения (ребиф) в дозе 22 мкг разрешен к применению у детей после 12 лет. Показано что доза препарата в 44 мкг («взрослая») также хорошо переносится детьми. При этом спектр нежелательных явлений остается прежним (Chezzi A. и соавт.). В исследовании COGIMUS показано, что применение в течение 5 лет ребифа у пациентов с минимальной инвалидизацией приводит к замедлению развития когнитивных нарушений в ¾ случаев (Patti F. и соавт.). Часть пациентов, получающих иммуномодулирующую терапию (ИМТ) первого ряда, с течением времени переходят на другой препарат. Анализ причин этого показал, что 61% пациентов отмечают неудовлетворенность способом применения этих препаратов, вводимых инъекционно, 13,7% отмечают плохую их переносимость, 12,5% больных сменили препарат в связи с его неэффективностью и в 8% случаев препарат был заменен по желанию больного. Таким образом, основными причинами перехода на другой препарат являющиеся необходимость постоянных инъекций и плохая переносимость (Wynn D. и соавт.). В настоящее время проводится мультицентровое рандомизированное

исследование GALA с оценкой эффективности, безопасности и переносимости по применению глатирамера ацетата (копаксона) в двойной дозе (40 мг) 3 раза в неделю (вместо ежедневного применения) (Khan O. и соавт.).

Применение иммуномодулирующей терапии должно быть прекращено во время беременности. Известно, что частота обострений увеличивается в первые 3—4 мес после родов. Рекомендуется возобновлять применение превентивных препаратов как можно быстрее в послеродовом периоде. Однако известно, что все иммуномодуляторы начинают действовать только по прошествии какого-то периода, за время которого может возникнуть обострение. После сообщения о такой вероятности 44 женщинам 28 из них предпочли не прерывать введение копаксона во время беременности. У них было зафиксировано 37 беременностей, из них 28 закончились нормальными родами, у 3 женщин беременность продолжается, 2 беременности были прерваны при обнаружении у плода трисомии по 21-й хромосоме, что, как полагают, не связано с применением копаксона. Таким образом, на малом числе пациенток показана безопасность использования копаксона во время беременности (Miller A. и соавт.).

Показано, что при РС азатиоприн эффективен так же, как и интерфероны бета. При его применении более выражена лимфопения, и больше пациентов прекращают его прием вследствие нежелательных явлений. Однако, учитывая его пероральное применение и небольшую стоимость, его также можно использовать (Massacesi L. и соавт.).

Предпринимаются попытки прогнозирования будущей эффективности назначаемого препарата первого ряда. Показано, что если у пациента, получающего интерферон бета, в течение первого года терапии нет обострений и на МРТ обнаруживается менее 5 новых очагов, болезнь имеет низкий риск прогрессирования в ближайшие 3 года. Если же за это время пациент переносит хотя бы одно обострение и у него определяются 5 или более новых очагов или у него развиваются 2 и более обострений — риск прогрессирования РС в ближайшее время высок (Sormani M. и соавт.).

В последние годы показана значимая роль не только Т-, но и В-лимфоцитов в патогенезе РС.

\*Россия, 119021, Москва, ул.Россолимо, 11  
Russia 119021, Moscow, Rossolimo str., 11

Препаратами, угнетающими их пролиферацию, являются препарат моноклональных антител — ритуксимаб, применяемый в основном для лечения оптического миелита (ОМ), и цитостатик — митоксантрон. Было предположено, что их совместное применение может оказывать синергический эффект. Ритуксимаб и митоксантрон применяли совместно у 16 пациентов с РС, не отвечающих на стандартную терапию, и у 12 ранее нелеченных пациентов. Всем больным проводили 2 инфузии с интервалом в 14 дней. При первой инфузии вводили 1000 мг метилпреднизолона, 1000 мг ритуксимаба и 20 мг митоксантрона. За день до нее и на следующий день после вводили 1000 мг метилпреднизолона. Во время второй инфузии вводили 1000 мг метилпреднизолона и 1000 мг ритуксимаба. За 12 мес последующего наблюдения за пациентами обострений РС не было, так же как и активности процесса по данным МРТ. Отмечалось значительное снижение числа В-лимфоцитов в крови и в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), при этом более быстрое восстановление их числа произошло в ЦСЖ (Evdoshenko E. и соавт.).

Весьма эффективным, особенно при агрессивном течении РС, является препарат моноклональных антител к молекулам адгезии — натализумаб (Тизабри). Препарат вводят внутривенно 1 раз в месяц. Замечено, что многие пациенты жалуются на плохое самочувствие на 3-й неделе после инъекции — повышенную утомляемость, общую слабость, нарушение концентрации внимания. Эти явления исчезают после очередного введения тизабри и вновь появляются на 3-й неделе после него. Чаще этот феномен наблюдается у женщин. Природа его пока остается неясной (Gudesablatt M. и соавт.). В другой работе отмечается, что напротив, помимо влияния на частоту обострений, применение тизабри приводит к значительному снижению утомляемости, определяемому по шкале FSMC (Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions — шкала моторной и когнитивной утомляемости). Это сопровождается улучшением по ментальной и физической подшкалам шкалы оценки качества жизни (Penner I. и соавт.).

У некоторых пациентов уже в первые 24 ч после первой инъекции в крови повышается содержание провоспалительных ИЛ-2, интерферона гамма и ИЛ-17. Это означает, что тизабри может поддерживать провоспалительный фенотип периферических Т-лимфоцитов. Возможно, именно этим объясняется возобновление активности РС после прекращения лечения (Benkert T. и соавт.).

Как известно, применение тизабри может приводить к развитию прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). К маю 2012 г. описано 242 случая развития этого потенциально фатального заболевания при лечении тизабри. С учетом общего числа пациентов, когда-либо получавших этот препарат, риск развития ПМЛ составил 2,36:1000. Из этих 242 пациентов, заболевших ПМЛ, 78,5% пациентов выжили и 21,5% умерли. Среди выживших преобладают лица молодого возраста

с более низкой степенью инвалидизации. Средняя продолжительность применения тизабри в обеих группах была одинаковой — 36 мес (Dong-Si T. и соавт.). Однако степень риска развития ПМЛ колеблется от более чем 1:100 до менее чем 1:10 000. Это зависит от нескольких факторов. Риск увеличивается с числом введений препарата (при применении его более 2 лет), у лиц пожилого возраста, у больных, получавших ранее иммуносупрессивную терапию, и у пациентов, серопозитивных к наличию вируса JC. Предполагается также, что риск развития ПМЛ выше у пациентов с массой тела ниже 70 кг, так как при этом увеличена концентрация тизабри в крови (Lonergan R. и соавт., Foley J. и соавт.). Есть данные о том, что тизабри более эффективен при небольшой инвалидизации и меньшей длительности РС. На этом основании предлагается рассматривать его как препарат первой линии, по крайней мере, у серонегативных пациентов. Активность патологического процесса, выявляемая при МРТ на 6-м месяце от начала лечения, не должна рассматриваться как признак неэффективности, так как позже у большинства пациентов уже не отмечается ни клинических, ни нейровизуализационных признаков активности РС (Prosperini L. и соавт.).

Причинами прекращения применения тизабри могут быть не только возможность развития ПМЛ, но и другие нежелательные явления, его неэффективность, зачастую связанная с образованием к препарату антител, желание завести ребенка. Антитела к тизабри образуются в первые 4 мес его применения, примерно у 16% пациентов. Их наличие не только снижает эффективность препарата, но и увеличивает риск развития различных нежелательных явлений. В связи с этим рекомендуется вскоре после начала лечения тизабри определять наличие антител к нему (Oliver-Martos B. и соавт., Chezzi A. и соавт.). Некоторые данные свидетельствуют о том, что после отмены тизабри обострения РС становятся более тяжелыми, чем они были ранее, с большим числом новых и контрастируемых очагов. Во Франции был проведен анализ активности РС у 577 пациентов в течение 12 мес после прекращения (по разным причинам) введения тизабри. За время наблюдения у 50% больных были обострения, которые наиболее часто развивались на 3—5-й месяцы после прекращения лечения. Однако их частота была такой же, как и за 12 мес до начала лечения тизабри. Таким образом, авторы считают, что отмена тизабри не приводит к «ребаунд-эффекту» (Pareix C. и соавт.).

При решении вопроса о прекращении применения тизабри нужно оценивать соотношение «риск-польза». Не исключено, что при возобновлении активности РС нужно опять возвращаться к лечению тизабри (Sangali F. и соавт.). В большинстве случаев пациенты удовлетворены лечением тизабри и настаивают на продолжении лечения, несмотря даже на наличие двух факторов риска развития ПМЛ — длительного лечения и определения АТ к вирусу JC. Таким пациентам необходим постоянный мониторинг с проведением МРТ каждые 6 мес. Серонегативным

больным нужно проводить определение АТ к вирусу JC 1 раз в год, так как возможна сероконверсия, особенно в пожилом возрасте и при большом числе инфузий тизабри (Ongagna J. и соавт., Lanzillo R. и соавт.). В настоящее время проводится открытое мультинациональное исследование с наблюдением за 3460 пациентами, закончившими III и продолженные фазы исследований AFFIRM, SENTINEL и GLANCE. К апрелю 2012 г. у них зафиксированы 10 случаев развития ПМЛ. Все эти пациенты получили большое число (33—72) инфузий препарата, были серопозитивными, и 4 из них ранее получали иммуносупрессивную терапию (Karpos L. и соавт.). Были проанализированы нейровизуализационные данные 66 пациентов с развившейся на фоне лечения тизабри ПМЛ. Средний возраст их — 47 лет, 71% — женщины, средняя продолжительность РС — 15 лет и средняя длительность лечения тизабри — 35,8 мес. МРТ выполняли на 7-й день после постановки диагноза ПМЛ. Большинство очагов демиелинизации (48%) локализовалось в лобных долях, реже — в затылочных (20%) и теменных (12%). Очаги в таламусе, височной доле и в мозжечке обнаруживались менее чем в 10% случаев. Очаги в лобной и теменной долях были больших размеров (в среднем 11,6 см<sup>2</sup>), сливные, распространяющиеся из белого вещества к коре. Очаги в зрительном бугре были мелкими, напоминающими лакунарные инфаркты. 62 пациентам проводили МРТ с введением контраста, и в 68% случаев его накопления обнаружено не было (Richert N. и соавт.).

Представлены результаты IIа фазы применения тизабри у 12 пациентов с ВПРС и 12 больных с ППРС. Все пациенты получали тизабри в течение 60 нед. Из 24 пациентов закончили эту фазу 17 больных: 4 пациента выбыли из исследования вследствие образования антител к тизабри, 3 — по собственному желанию. Исследовали маркеры воспаления (матриксные металлопротеазы), аксонального повреждения (легкоцепные нейрофиламенты) и демиелинизации (основной белок миелина) в ЦСЖ. Получены положительные результаты. Планируется III фаза (Romme Christensen J. и соавт.).

Не так давно появился первый пероральный препарат для лечения РС — финголимод (гилениа). Финголимод является модулятором сфингозин-1 фосфатных рецепторов. Препарат разрешен к применению в США и Европе, в том числе и в России. В настоящее время показаниями для его применения являются неэффективность или непереносимость препаратов первого ряда или «агрессивное» течение РС с частыми и тяжелыми обострениями. В исследованиях FREEDOM и FREEDOM II показано, что ежедневный прием финголимода в дозе 0,5 мг уже через 3 мес оказывает значительное большее влияние на частоту обострений, а через 6 мес — на уменьшение скорости атрофии мозга, чем плацебо (Chin P. и соавт.). Представлены результаты продолженной III фазы исследования TRANSFORMS, в котором пациенты с РС получали финголимод ежедневно в дозах 0,5 мг или 1,25 мг

и авонекс в дозе 30 мкг внутримышечно 1 раз в неделю. Через 2 года больные, получавшие авонекс и финголимод в дозе 1,25 мг, были переведены на прием 0,5 мг финголимода. Из 1292 пациентов завершили 4,5 года участия в это фазе 772 (75,2%) больных. Анализ показал, что среднегодовая частота обострений составила 0,17 при приеме финголимода в дозе 0,5 мг: 0,19 — при приеме дозы в 1,25 мг и 0,27 — в группе пациентов первоначально получавших авонекс. За время исследования примерно у 10% пациентов отмечались нежелательные явления, самыми частыми из которых были назофарингит, головные боли, ОРВИ. У 0,6% больных отмечалась транзиторная асимптомная брадикардия, не требовавшая терапии. Сделан вывод о том, что длительное применение финголимода эффективно и не сопровождается появлением каких-либо новых нежелательных явлений (Montalban X. и соавт.). В целом, на основании исследований FREEDOMS и TRANSFORMS, в которых принимали участие свыше 3500 пациентов, сделан вывод о том, что при применении финголимода не отмечено повышенного риска инфекций, злокачественных новообразований или серьезных кардиальных проблем по сравнению с плацебо или с авонексом (Cohen J. и соавт.). В исследовании, проведенном в Японии, сообщается, что применение финголимода в 8,9% случаев приводит к значимому снижению числа лимфоцитов и нейтрофилов. В этих случаях предлагается принимать препарат не ежедневно, а через день или 1 раз в 3 дня. При подобном изменении режима приема препарата число клеток быстро восстанавливается (Tanaka M. и соавт.). In vitro показано, что финголимод обеспечивает выживание и дифференцировку прекурсоров ОДЦ и усиливает миграцию нейрональных прогениторных клеток к очагу повреждения при спинальной травме в экспериментах на животных. Показано, что у мышей финголимод способствует нейрогенезу в гиппокампе, действуя, вероятно, через посредство нейротрофического фактора мозга (BDNF). Предположение основывается на том, что иммунофлюоресцентным методом показано значительное увеличение содержания этого нейротрофического фактора в ткани гиппокампа (Efstathopoulos P. и соавт.). В последнее время установлено, что в развитии невропатической боли может играть роль воспаление в микросреде, окружающей пути, проводящие боль. Активированные иммунные и глиальные клетки ЦНС поддерживают гипервозбудимость сенсорных нейронов. В эксперименте показано, что финголимод уменьшает невропатическую боль. Предполагается, что его анальгетический эффект связан с угнетением активации спинальных астроцитов и/или защитой миелина (Zhang J. и соавт.). Исследование, проведенное в Германии, показало, что пациенты более удовлетворены применением перорального финголимода, чем инъекционных препаратов первого ряда. Ожидается, что это приведет к большей приверженности терапии, а следовательно, и к большей эффективности терапии. Кроме того, в данном



исследовании проведен и фармакоэкономический анализ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение финголимода привело к снижению числа дней нетрудоспособности и было экономически выгодно (Ortler S. и соавт.). В настоящее время финголимода принимают более 36 000 пациентов (большинство из них в США). При оценке безопасности начала применения финголимода (в течение 4 мес) отмечено, что отек макулы чаще развивается у пациентов старше 55 лет, а повышение уровня печеночных ферментов чаще встречается у мужчин. Других значимых нежелательных явлений за этот период отмечено не было (Gold R. и соавт.). Однако не исключено, что прекращение приема финголимода приводит к реактивации РС. Представлены 2 подобных случая. 47-летняя пациентка получала финголимода в течение 8 лет и ее состояние оставалось клинически стабильным, что сопровождалось отсутствием активности, по данным МРТ. Однако за последний год было отмечено быстрое прогрессирование заболевания с достижением 7 баллов по шкале EDSS. Финголимода был отменен в связи с переходом РС в фазу вторичного прогрессирования, а через 4 мес после этого наступило быстрое ухудшение состояния (балл по шкале EDSS — 8,5) с появлением новых активных очагов на МРТ (что совсем не типично для ВПРС). В другом случае 30-летняя женщина получала финголимода в течение 1 года. За это время обострений не было, и отрицательной динамики по данным МРТ также не отмечалось. Препарат был отменен в связи с генитальной папилломавирусной инфекцией. Через 2 мес после отмены финголимода возникло обострение РС, и за следующие 4 мес развились 3 обострения с появлением активных очагов на МРТ. Таким образом, представленные случаи демонстрируют «феномен отдачи» после прекращения применения финголимода, как это отмечено и при отмене тизабри (Bagancini D. и соавт.). Не следует начинать терапию финголиментом на фоне обострения РС — представлен случай резкого ухудшения состояния на 10-й день от начала применения этого препарата в фазу эскалации (Meluziniva E. и соавт.).

Как отмечалось ранее, прекращение применения тизабри, вследствие образования нейтрализующих антител или риска развития ПМЛ, через 4—7 мес вызывает реактивацию РС в виде возобновления обострений и появления новых очагов на МРТ. Во избежание этого предлагается после отмены тизабри переводить пациентов на прием финголимода (Halva J. и соавт.). Имеются данные о 22 пациентах, которые после отмены тизабри и 3-месячного «отмывочного» периода были переведены на прием финголимода. За 7,5 мес последующего наблюдения у 6 пациентов развились обострения РС (4 из них в первый месяц), а у 5 больных выявлялись признаки активности процесса по данным МРТ без каких-либо клинических проявлений (у 3 также в первый месяц). Таким образом, реактивация РС наиболее выражена в первый месяц. На этом основании полагается, что «отмывочный» период должен быть

меньшим (Rinaldi F. и соавт.). Однако четких рекомендаций того, что делать после отмены тизабри, нет. Представлено наблюдение за 32 пациентами, у большинства из которых после отмены тизабри возобновились обострения РС, и у 2/3 из них эскалации продолжались, несмотря на назначение финголимода (Chezzi A. и соавт.). В другой работе также показано, что после прекращения введения тизабри активность РС одинаково возрастала у тех, кто был переведен на иммуномодулирующую или иммуносупрессивную терапию, и у тех, кто ничего не получал (Clerico M. и соавт.).

Представлен дизайн планируемого исследования INFORMS, в котором финголимода будут получать пациенты с ППРС и баллом EDSS от 4.0 до 6.0 (Polman C. и соавт.).

Ранее в многоцентровых рандомизированных исследованиях была показана высокая эффективность препарата, относящегося к группе моноклональных антител — алемтузумаба (будет зарегистрирован как Лемтрада). Это моноклональное антитело к белку CD52 Т- и В-лимфоцитов. Препарат избирательно снижает число циркулирующих В- и Т-лимфоцитов с минимальным или преходящим влиянием на другие лейкоциты. Максимальное снижение числа лимфоцитов отмечается в первый месяц лечения. Число В-лимфоцитов обычно восстанавливается к 6-му месяцу, численность Т-лимфоцитов возрастает более медленно. При втором курсе применения алемтузумаба дополнительного снижения числа лимфоцитов не происходит (Hartung H. и соавт.). Представлены результаты исследования CARE-MS-II, в котором участвовали пациенты, имевшие более 1 обострения за 6 мес применения препарата первой линии — ребифа. Алемтузумаб вводился внутривенно в дозе 12 мг/день в течение 5 дней и еще в течение 3 дней через 1 год. Показано снижение частоты обострений на 49% и снижение подтвержденного прогрессирования на 42% по сравнению с периодом лечения ребифом. После такого двукратного 1 раз в год введения препарата в течение 5 последующих лет на 60% снижается риск развития обострений (Freedman M. и соавт., Giovannoni G. и соавт.). Применение алемтузумаба увеличивает риск развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Гипертиреоз развивается у 8% пациентов, получавших этот препарат, а гипотиреоз — у 7%. Пик их возникновения приходится на 3-й год применения препарата, а затем снижается. Это обуславливает необходимость мониторинга функции щитовидной железы при лечении алемтузумабом (Fox E. и соавт.).

Ведутся исследования по изучению эффективности и безопасности нескольких пероральных препаратов, которые в скором времени, вероятно, будут разрешены для лечения РРС. К таким препаратам относится диметил фумарат (BG-12). В исследовании DEFINE показано, что BG-12 в дозе 240 мг 2 раза в день или 240 мг 3 раза в день значительно сокращает число обострений (на 43 и 47% соответственно) и увеличивает число пациентов без

экзацербаций по сравнению с плацебо. Препарат имеет хороший профиль безопасности: во всех трех группах процент нежелательных явлений был одинаковым, процент серьезных инфекций и злокачественных новообразований был низким и также одинаковым в трех группах, включая плацебо (Gold R. и соавт., Bar-On A. и соавт., Selmaj K. и соавт.). Предварительные результаты продолженной до 5 лет фазы исследования показали, что наиболее частыми нежелательными явлениями были обострения РС и назофарингит. Серьезные нежелательные явления составили менее 2% в каждой группе, включая плацебо. Зафиксированы 14 новообразований у 13 пациентов и 3 смертельных исхода, ни один из которых не расценен как связанный с приемом препарата (Phillips J. и соавт.). Предполагается, что препарат может обладать нейропротективными свойствами. На экспериментальной модели грубой демиелинизации при действии купризона в сочетании с рапамицином показано, что BG-12 снижает степень дегенерации демиелинизированных аксонов, что отражается в значительном уменьшении образования аксональных овоидов. Увеличение числа миелинизированных аксонов может быть результатом защиты ОДЦ и миелина или стимулированием ремиелинизации (Scannevin R. и соавт.).

Другим препаратом для перорального применения, который уже зарегистрирован в Европе для лечения РРС, является терифлунамид (Аубаджио). Он селективно и обратимо ингибирует дигидрооратат дегидрогеназу — ключевой фермент синтеза пиримидина, который необходим для пролиферации быстро делящихся лимфоцитов. Это приводит к ограничению экспансии провоспалительных Т- и В-лимфоцитов. Терифлунамид избирательно модулирует пролиферативную способность антигенспецифических клонов Т-клеток, так как такие активные клетки более зависимы от синтеза пиримидина (Rosevitz V. и соавт.). Исследование TEMSO показало, что терифлунамид в дозе 14 мг снижает частоту обострений на 31,5% по сравнению с плацебо, а в дозе 7 мг — на 29,8%. Кроме того, применение дозы 14 мг привело к снижению частоты подтвержденного прогрессирования на 31,5%, при приеме дозы в 7 мг заметного влияния на этот параметр получено не было. Обе дозы хорошо переносятся. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головные боли, повышение уровня печеночных ферментов, истончение волос, диарея, тошнота, нейтропения (Karpos L. и соавт.). Препарат может применяться как в качестве монотерапии, так и совместно с интерферонами бета. При лечении терифлунамидом незначительно (не превышая 15%) снижается число лимфоцитов и нейтрофилов, которое восстанавливается после прекращения лечения. Других изменений состава крови не отмечается (Comi G. и соавт.).

Также препаратом для приема внутрь является иммуномодулятор лаквинимод (Нервентра). Два закончившихся исследования продемонстрировали его положительное влияние (в дозе 0,6 мг/день) на частоту обострений, активность процесса по данным

МРТ и прогрессирование РС. При этом оказалось, что лаквинимод даже в большей степени влияет именно на нарастание инвалидизации: его противовоспалительный эффект оценивается в 21%, а нейропротективный — в 36% (Comi G. и соавт.). На модели ЭАЭ показано, что его применение приводит к уменьшению числа очагов, степени демиелинизации аксонов, выраженности нейродегенеративных процессов и активации микроглии в коре мозга и в гиппокампе. Таким образом, предположен нейропротективный эффект этого препарата (Patel R. и соавт.). Также на экспериментальных моделях показано, что препарат действует на разных уровнях, приводя к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов Т1/Т17 и пролиферации антигенспецифических Т-лимфоцитов (Luhder F. и соавт.). Кроме того, в хронической стадии ЭАЭ в коре и в стриатуме снижается уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF). Лаквинимод восстанавливает его до нормальных значений, а в очагах демиелинизации увеличивается число Т-лимфоцитов с противовоспалительными свойствами. Эти данные говорят о том, что лаквинимод оказывает не только нейропротективное, но и противовоспалительное действие (Aharoni R. и соавт.).

В исследовании SELECT изучалась эффективность препарата даклизумаб. Это гуманизованное моноклональное антитело к альфа-субъединице рецептора ИЛ-2, расположенного на лимфоцитах CD25. В плацебо-контролируемом исследовании SELECT препарат вводили 1 раз в месяц в дозе 150 мг и 300 мг. Отсутствие активности РС определялось как отсутствие через 52 нед лечения обострений, прогрессирования РС и МРТ-активности. Оказалось, что у 39% пациентов, получавших даклизумаб, отсутствовала активность РС, по сравнению с 11% больных, находившихся в группе плацебо (Rade E. и соавт., Giovannoni G. и соавт.).

Представлены результаты II фазы первого многоцентрового проспективного рандомизированного исследования по пересадке аутологичных гемопоэтических клеток костного мозга. Сравнивали результаты, полученные после этой процедуры, с эффективностью применения митоксантрона у пациентов с активным РС (ВПРС и РРС), не отвечающих на терапию препаратами первого ряда. Возраст больных был от 18 до 50 лет, балл по EDSS — 3,5—6,5. 9 пациентам проводили пересадку клеток костного мозга, 12 больных получали митоксантрон. Целью исследования было определение числа новых очагов в T2 через 4 года. Оказалось, что после пересадки клеток костного мозга новых очагов в головном мозге было на 80% меньше, чем при терапии митоксантроном. Ни у одного пациента после пересадки не было активных контрастируемых очагов, тогда как среди больных, получающих митоксантрон, 56% имели хотя бы один такой очаг. Планируется III фаза этого исследования (Mancardi G. и соавт.).

Обсуждается возможность пересадки не гемопоэтических, а аутологичных мезенхимальных

стволовых клеток. На модели ЭАЭ показано, что введение этих клеток останавливает его течение и стимулирует восстановление нервной ткани. Результаты II фазы исследования на небольшой группе пациентов (25) с ППРС показали безопасность и переносимость пересадки таких клеток. Наблюдение за больными в течение 12 мес показало, что нежелательные явления отмечались в ближайшее время после проведения этой процедуры. Они заключались в появлении невысокой транзиторной лихорадки, тошноты, рвоты, общей слабости, головной боли. Значимых отсроченных нежелательных явлений не наблюдалось (Sepulveda M. и соавт., Bonab M. и соавт.). В настоящее время подобное исследование проводится с участием 30 пациентов с ВПРС (Fernandez O. и соавт.).

Продолжается активный поиск новых препаратов, способных в большей степени оказывать воздействие на различные этапы патогенеза РС. Одним из таких препаратов является понезимод — селективный модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов, применяемый перорально. Во IIb фазе клинического исследования понезимод применялся в дозах 10, 20 и 40 мг и продемонстрировал значительное влияние на активность РС, определяемую с помощью МРТ-параметров. Препарат обычно хорошо переносился в дозах 10 мг и 20 мг. Нежелательные явления чаще возникали при приеме дозы 40 мг и были представлены эпизодами диспноэ, кашлем, периферическими отеками, головокружением. Возможность развития кардиальной патологии при приеме первой дозы минимизируется ее титрованием. Прием понезимода сопровождается снижением числа лимфоцитов, которое после прекращения его приема восстанавливается через 7 дней (Olsson T. и соавт., Fernandez O. и соавт., Freedman M. и соавт.). Недавно было показано, что применение неселективного модулятора сфингозин-1-фосфатных рецепторов — финголимода (см. выше) — у экспериментальных животных может вызывать фиброз легких. На культуре фибробластов легких человека показано, что понезимод вызывает меньше изменений в них (Sobel K. и соавт.).

Исследуется влияние селективного агониста сфингозин-1-фосфатных рецепторов-1 и -5 — ONO-4641 — на клинические проявления и число лимфоцитов на модели хронического прогрессирующего ЭАЭ. Пероральное применение этого препарата в дозах 0,1 и 0,01 мг/кг приводит к уменьшению клинических проявлений и сокращению числа лимфоцитов на 74 и 39% соответственно. То есть препарат может быть эффективен для лечения прогрессирующих вариантов РС (Savinainen A. и соавт.). Во второй фазе клинического плацебо-контролируемого исследования с участием 407 пациентов препарат применяли в дозах 0,05 мг, 0,1 и 0,15 мг. Число новых или увеличившихся в размерах очагов в T2 по сравнению с плацебо было меньшим на 73, 82 и 71% соответственно. Среднегодовая частота обострений у пациентов на плацебо составила 0,56, а на различных дозах препарата — 0,42, 0,17 и 0,34 соответственно.

В начале лечения отмечались дозозависимые, проходящие, не требовавшие перерыва в лечении кардиальные нежелательные явления — асимптомная атриовентрикулярная блокада и брадикардия. Значимая лимфопения была отмечена у 4 больных на фоне приема дозы 0,15 мг и у 1 — дозы 0,1 мг. Частота инфекций не превышала таковую в группе плацебо, за исключением недиссеминированного герпеса (Zipp F. и соавт.).

К следующему поколению селективных модуляторов сфингозин-1-фосфатных рецепторов относится и препарат сипонимод (BAF312). Во второй фазе его исследования участвуют 2 когорты пациентов. В 1-й они получали сипонимод в дозах 10, 2, 0,5 мг и плацебо в течение 6 мес. Во 2-й — сипонимод в дозах 1,25 и 0,25 мг и плацебо в течение 3 мес. Исследовалось влияние на МРТ-параметры с ежемесячным проведением нейровизуализации. Максимально быстрый эффект отмечен через 2 мес на больших дозах препарата в виде значительного снижения числа контрастируемых очагов (Li D. и соавт., Hartung H. и соавт.). Экспериментальные данные дают основания полагать, что сипонимод усиливает ремиелинизацию и снижает потерю нейронов в ЦНС (Aslanis V. и соавт.).

Препарат окрелизумаб является гуманизированным моноклональным антителом, направленным против CD20 рецепторов на В-лимфоцитах. Во второй фазе рандомизированного мультицентрового исследования показано, что он снижает число контрастируемых очагов более чем на 89% и частоту обострений более чем на 73% по сравнению с плацебо. Наиболее частыми были респираторные и мочевые инфекции. Развития оппортунистических инфекций отмечено не было (Kappos L. и соавт.).

На некоторых моделях нейродегенеративных заболеваний показано, что препарат олесоксим предотвращает нейродегенерацию. При хроническом ЭАЭ он обеспечивает дифференцировку ОДЦ, ремиелинизацию зрительного нерва и уменьшает клинические проявления. Полагают, что олесоксим может быть полезен в качестве нейропротективного препарата при РС (Bordet T. и соавт.).

Таким образом, на сегодняшний день наиболее эффективна терапия, препятствующая проникновению иммунных клеток в головной мозг. Однако полное блокирование иммунного ответа приводит к риску плохой защиты организма от различных инфекций. Кроме того, когда мы начинаем терапию РС, патологические процессы в ЦНС уже «запущены», и продолжающиеся патологические изменения исходят из уже существующих очагов в головном и спинном мозге. Необходим дальнейший поиск способов предотвращения развития РС (Zipp F.).

В настоящее время считают, что пациентам с РС во время эпидемии гриппа следует проводить вакцинацию, так как эта вирусная инфекция является мощным фактором риска возникновения обострений. При этом следует учитывать, тот факт, что у больных, получающих копаксон, тизабри или митоксантрон, период действия противогриппозной



вакцины укорочен. Таким больным нужно вводить двойную дозу вакцины. При применении интерферонов бета укорочения действия противогриппозной вакцины не отмечается (Olberg H. и соавт.).

Терапевтические возможности влияния на течение ВПРС, протекающего без обострений, весьма ограничены. Для лечения ВПРС единственным, разрешенным FDA, препаратом является митоксантрон, обладающий кардио- и гематотоксичностью. Показано, что при этом варианте течения РС в прилежащих к коре головного мозга зонах выявляются лептоменингеальные вторичные лимфоидные структуры, содержащие В-клетки. Это указывает на их роль в патогенезе ВПРС. Ритуксимаб, разрешенный к применению при ОМ, является моноклональным антителом к CD20, селективно угнетающим некоторые популяции В-клеток. На этом основании ритуксимаб вводили 31 пациенту с ВПРС. Было отмечено замедление прогрессирования заболевания, отсутствие активности процесса по данным МРТ. Никаких нежелательных и серьезных нежелательных явлений не было. Необходимы дальнейшие исследования для определения целесообразности и эффективности применения ритуксимаба при ВПРС (Ionete C. и соавт.).

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что статины в нервной системе оказывают противовоспалительный и нейропротективный эффекты, увеличивая активность эндотелиальной нитритоксид синтетазы, снижая эксайтотоксичность и способствуя ремиелинизации. 140 больных с активным ВПРС, протекающим с обострениями, получали по 40 мг симвастатина в день в течение одного месяца, а затем продолжали его прием в дозе 80 мг. Было отмечено снижение балла инвалидизации по шкале EDSS. Влияния препарата на частоту обострений и на активность процесса по данным МРТ отмечено не было. На этом основании сделан вывод о том, что симвастатин оказывает лишь нейропротективный эффект (Chataway J. и соавт.).

При ОМ, протекающем с частыми атаками, через 5 лет в живых остаются только 68% пациентов. Общепринятым методом лечения ОМ является применение ритуксимаба. Представлены результаты длительного наблюдения за 12 пациентами, которые получали ритуксимаб в качестве препарата второй линии после лечения иммуносупрессорами. Во всех 12 случаях после начала терапии ритуксимабом отмечалась стабилизация состояния. Однако было отмечено значимое снижение уровней иммуноглобулинов, что сопровождалось частыми инфекциями. Один пациент прекратил применение ритуксимаба из-за повторных бактериальных (неоппортунистических) пневмоний (Kumpfel T. и соавт.). Проводится исследование по пересадке аутологичных гемопоэтических стволовых клеток костного мозга пациентам, имеющим не менее одного обострения ОМ за последний год, или не менее двух за 2 предшествующих года, в возрасте от 18 до 65 лет, с баллом по шкале EDSS до 6,5 включительно. Представлены результаты этой процедуры у 2 больных, предшествующая частота обострений у которых была 4,36 и 4,72. За год после операции у них не отмечалось ни одного обострения. Отмеченными нежелательными явлениями были только транзиторная асимптомная фебрильная нейтропения и нарушение менструального цикла (Burton J. и соавт.).

Не менее важным, чем купирование обострений РС и проведение превентивной терапии, является поиск эффективных средств симптоматического лечения. Для коррекции спастичности при РС предлагался габапентин в больших дозах (свыше 400 мг). Однако проведенное исследование не подтвердило его эффективности (Waddell B. и соавт.). В Германии в качестве антиспастического средства для лечения выраженной спастичности разрешен каннабиноидный спрей. С 2011 г. в 22 центрах проводится исследование с участием 335 пациентов. По предварительным результатам, применение этого спрея улучшает ходьбу и нормализует сон (Zettl U. и соавт.).