

Пероральный препарат Лаквинимод в лечении ремиттирующей формы рассеянного склероза

36-недельное двойное слепое продолжающееся плацебоконтролируемое многоцентровое исследование в параллельных группах*

Введение

Рассеянный склероз (РС) является широко распространенным неврологическим заболеванием, которым в мире страдают более 1 млн. человек. Формирование воспалительных очагов приводит к клиническим обострениям заболевания и накоплению необратимых изменений в центральной нервной системе, по крайней мере в фазе рецидива (обострения) РС [1]. Зарегистрировано 6 препаратов с различным механизмом воздействия на воспаление для лечения ремиттирующего РС (PPC): глатирамера ацетат, интерферон β -1а, интерферон β -1б, натализумаб и митоксантрон [2–7]. Все эти препараты вводятся инъекционно в виде подкожных, внутримышечных или внутривенных инфузий.

В ходе двух клинических исследований было продемонстрировано, что Лаквинимод уменьшает активность PPC, оцениваемую по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением гадолинием (GdE), а именно по числу пораженных участков (очагов демиелинизации), накапливающих контрастное вещество (GdE-очагов) в T1-режиме, и новых очагов в T2-режиме [8, 9]. В первом исследовании было продемонстрировано 41% снижение общего числа активных очагов в период 0–24 нед на фоне терапии Лаквинимодом 0,3 мг/сут по сравнению с плацебо [8]. Во втором исследовании Лаквинимод в дозе 0,6 мг/сут снижал число GdE-очагов в T1-режиме на 40% по сравнению с плацебо. Лаквинимод хорошо переносился пациентами, лишь 5,5% больных выбыли из исследования. Отмечалось обратимое повышение уровня печеночных ферментов без повышения уровня билирубина или развития печеночной недостаточности.

По завершении 36-й недели плацебоконтролируемого исследования пациенты были включены в двойное слепое

продолжение исследования (вторая часть исследования, кодируемая как LAQ/5063), в котором пациенты, получавшие активную терапию, продолжили лечение без изменений, а пациенты группы плацебо были рандомизированно переведены на Лаквинимод в дозе 0,3 или 0,6 мг/сут на следующие 36 нед. Продолжение исследования было запланировано с тем, чтобы продемонстрировать стабильность эффектов, выявленных в группе Лаквинимода в ходе основной плацебоконтролируемой фазы исследования, подтвердить эффективность препарата у пациентов, переведенных с плацебо на Лаквинимод, а также получить данные о долгосрочной безопасности и переносимости препарата. Далее кратко изложены методы и результаты рассматриваемого двойного слепого продолжающегося исследования фазы IIb [9].

Методы

В международном двойном слепом продолжающемся исследовании участвовал 51 центр из 9 стран, участвовавших в основном исследовании [9]. Пациенты, комплаентные к протоколу исследования, соответствовавшие критериям включения/исключения и завершившие 36 нед основного исследования, допускались к включению в продолжение исследования. Первый пациент был включен 8 декабря 2005 г. Пациенты, получавшие в ходе основного исследования 0,3 и 0,6 мг/сут Лаквинимода, продолжили терапию в той же дозе. Пациенты, исходно получавшие плацебо, были переведены на Лаквинимод в дозе 0,3 или 0,6 мг/сут. Список рандомизации был создан автоматически компьютерным отделом подразделения статистики фармацевтической компании “Тева”. Пациенты и весь персонал, задействованные в исследовании, не имели доступа к информации о распределении терапии. Запланированные обследования были проведены исходно, на 4-й, 12-й, 24-й и 36-й неделе. Неврологическое обследование включало оценку состояния функциональных систем (ФС), оценку по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale – расширенная шкала инвалидизации, синоним: шкала Курцтке), оценку ходьбы на расстояние 25 футов. Исходно и при завершении исследования проводилась также оценка по шкале MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite –

* Реферат подготовлен редакцией по статье G. Comi, O. Abramsky, T. Arbizu, A. Boyko, R. Gold, E. Havrdová, S. Komoly, K. Selmaj, B. Sharrack, M. Filippi; LAQ/5063 Study Group. Oral laquinimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 36-week double-blind active extension of the multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group placebo-controlled study // Mult. Scler. 2010. V. 16. № 11. P. 1360–1366.

Таблица 1. Дизайн исследования и распределение пациентов

Препарат и доза	LAQ/5062 (36 нед)			LAQ/5063 (36 нед)	
	число рандомизированных пациентов	число (%) пациентов, завершивших исследование	число (%) пациентов, желавших продолжить исследование	число пациентов, начавших лечение	число (%) пациентов, завершивших лечение
Лаквинимод 0,6 мг/сут	106	100 (94,3)	94 (94,0)	138	126 (91,3)
Плацебо	102	91 (89,2)	83 (91,2)*		
Лаквинимод 0,3 мг/сут	98	92 (93,8)	80 (87,0)	119	113 (94,9)

* 44 пациента из группы плацебо включены в группу начавших лечение Лаквинимодом в дозе 0,6 мг/сут, 39 – в группу 0,3 мг/сут. Примечание. Оценка безопасности и обострений проводится на 0-й, 4-й, 12-й, 24-й, 36-й неделе, МРТ на 0-й и 36-й неделе.

композиционная функциональная шкала РС). Анализ безопасности включал в себя: регистрацию побочных эффектов, физикальное обследование, контроль жизненно важных параметров, клиническое исследование крови, электрокардиография на каждом запланированном визите. Магнитно-резонансная томография проводилась на исходном визите и при завершении, т.е. спустя 36 нед.

Лечащий невролог в каждом исследовательском центре отвечал за общее ведение пациентов и регистрацию побочных эффектов. Невролог, ответственный за проведение клинического исследования, оценивал состояние пациентов на запланированных и дополнительных визитах.

За рецидив (обострение) принималось появление одного или более новых неврологических симптомов или возвращение уже наблюдавшихся ранее симптомов на протяжении 48 ч и более, не сопровождающееся повышением температуры тела или признаками инфекции; при этом такое событие засчитывалось как рецидив, если только оно сопровождалось увеличением оценки по шкале EDSS на 0,5 балла и более или увеличением на одну степень выраженности симптомов поражения в двух или более ФС. В ходе дополнительных визитов, которые должны были произойти в течение 7 дней, лечащий невролог принимал решение, следует ли расценивать изменение состояния пациента как обострение и следует ли проводить терапию по стандартной схеме: 1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней внутривенно.

Анализ данных МРТ проводился в Исследовательском центре нейровизуализации (Милан, Италия). Кратко описана ранее опубликованная процедура оценки данных МРТ [9]. В частности, идентификация гиперинтенсивных в T2-режиме и гипоинтенсивных в T1-режиме GdE-очагов проводилась двумя специалистами; оценивалось число всех и новых GdE-очагов, новых гипоинтенсивных очагов демиелинизации в T1-режиме и T2-режиме. Лечащий и исследующий неврологи в течение исследования не имели доступа к данным МРТ.

Критерии оценки. Целью исследования было оценить в долгосрочной перспективе безопасность, переносимость Лаквинимода и его влияние на активность и тяжесть течения заболевания. Главными критериями эффективности являлись число GdE-очагов, число новых T2-очагов, объем T2-очагов, число новых гипоинтенсивных T1-очагов

(“черные дыры”). В качестве клинических критериев служили оценки по шкалам ФС, EDSS, MSFC, время ходьбы на расстояние 25 футов, частота обострений.

Результаты

В LAQ/5063 был включен 91% пациентов (n = 257), завершивших плацебоконтролируемую часть исследования. Перераспределение пациентов и дизайн исследования отражены в табл. 1.

Причинами прекращения участия в исследовании были: нежелание пациентов (n = 8), решение врача (n = 1), побочные эффекты (n = 7), беременность (n = 1) и другое (n = 1). Между группами пациентов, включенных в продолженное исследование, не было достоверных различий по показателям EDSS, числу GdE-очагов и объему T2-очагов.

Воздействие на GdE-очаги. Данные заключительной МРТ были доступны у 222 (87,1%) пациентов. У пациентов группы плацебо, переведенных на Лаквинимод в высокой или низкой дозе (n = 83), отмечалось значительное (на 52%) уменьшение числа очагов: в среднем с 4,45 до 2,12 (p = 0,0006). Снижение активности РС по данным МРТ было достоверно как для дозировки 0,3 мг/сут (p = 0,02), так и для 0,6 мг/сут (p = 0,008), с большей выраженностью эффекта при высокой дозе.

У пациентов, продолживших прием Лаквинимода в дозе 0,6 мг/сут (n = 94), среднее количество очагов, накапливающих контрастное вещество, снизилось с 3,9 на момент включения до 2,2 к завершению второй фазы исследования (p = 0,0062). У пациентов, оставшихся на 0,3 мг/сут (n = 80), среднее количество накапливающих контраст очагов снизилось с 4,6 до 2,5 (p = 0,0013). Соответствующие медианы числа GdE-очагов в группе, получавшей 0,6 мг/сут, снизились в 2 раза, а в группе 0,3 мг/сут в 2,5 раза. По окончании данной фазы исследования GdE-очаги не наблюдались у 50% пациентов в группе, получавшей 0,6 мг/сут, и у 44% в группе, получавшей 0,3 мг/сут, а в целом среди больных, переключившихся с плацебо на активную терапию в одной из дозировок, GdE-очаги не наблюдались у 47% больных. У больных, продолживших прием Лаквинимода как в дозе 0,6 мг/сут, так и в дозе 0,3 мг/сут, доля томограмм без GdE-очагов практически не изменилась в период между окончанием первой плацебоконтролируемой части исследования и по завершении второй части. Отме-

чалась тенденция к большему снижению активности РС по данным МРТ в группе, получавшей бóльшую дозировку препарата, однако эта разница не была достоверной. Напротив, среди пациентов, которых перевели с плацебо на активную терапию, доля больных без GdE-очагов достоверно выросла с 31 до 47% (рисунок).

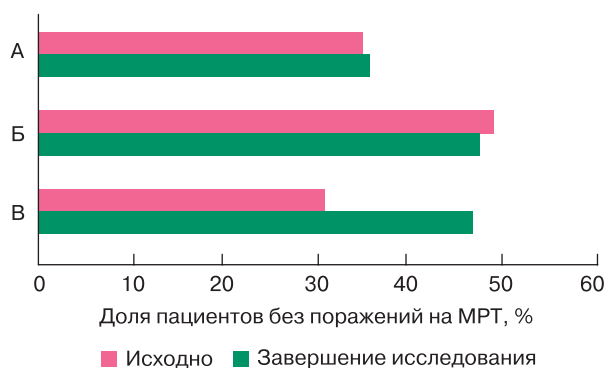
Другие параметры МРТ. В табл. 2 представлены данные о количестве новых T2-очагов и новых гипоинтенсивных T1-очагов, а также об объеме T2-очагов в конце продолжения исследования. Как и ожидалось, в связи с тем, что число новых T2-очагов отражает активность РС между началом и завершением второй части (продолжения) исследования, среднее значение данного показателя в группе пациентов, принимавших Лаквинимод в дозе 0,6 мг/сут, было ниже, чем в группе, принимавшей препарат в дозе 0,3 мг/сут. Аналогичная тенденция наблюдалась и для новых гипоинтенсивных T1-очагов.

Частота обострений (рецидивов) у пациентов, переведенных в ходе второй части исследования с плацебо на активную терапию, снизилась до уровня, очень близкого к таковому в группе, получавшей в первой части исследования Лаквинимод в дозе 0,6 мг/сут (вычислялось среднее за весь период наблюдения число обострений в расчете на одного пациента группы). Пациенты, получавшие Лаквинимод в дозе 0,6 мг/сут в течение обеих фаз исследования, сохраняли низкую (0,35) частоту обострений. У пациентов, получавших в течение обеих фаз Лаквинимод в дозе 0,3 мг/сут, отмечалось дальнейшее снижение частоты обострений: с 0,54 в ходе LAQ/5062 до 0,39 в ходе LAQ/5063. У пациентов, переведенных с плацебо на Лаквинимод, отмечалось снижение частоты обострений с 0,55 до 0,39 в группе 0,6 мг/сут и с 0,54 до 0,38 в группе 0,3 мг/сут. Все эти изменения свидетельствуют об убедительных тенденциях в пользу терапии Лаквинимодом в дозе 0,6 мг/сут.

Инвалидизация. Не наблюдалось достоверных изменений ни по шкале EDSS, ни по шкале MSFC ни в одной из групп.

Преждевременное завершение исследования и побочные эффекты. Преждевременно завершили участие в исследовании вследствие побочных эффектов 7 пациентов – 4 из группы, получавшей Лаквинимод в дозе 0,6 мг/сут, и 3 из группы, получавшей 0,3 мг/сут, причем 2 из этих 7 случаев были отмечены у пациентов, переведенных с плацебо на активную терапию. Побочные эффекты включали в себя: повышение уровня С-реактивного белка ($n = 1$); повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($n = 2$); развитие гепатотоксичности ($n = 1$; проявилось лишь повышением уровня АЛТ, без дополнительного повышения уровня билирубина или развития печеночной недостаточности); онемение, судороги и подергивания в руках ($n = 1$); ухудшение неврологического статуса ($n = 1$); гепатомегалию ($n = 1$), выявленную уже после нормализации уровней повышенных печеночных ферментов.

Частота серьезных побочных эффектов составила 3,8% у пациентов, получавших Лаквинимод в дозе 0,3 мг/сут, и



Доля пациентов без GdE-очагов на томограммах в T1-режиме в начале и в конце LAQ/5063. А – группа пациентов, принимавших Лаквинимод в дозе 0,3 мг/сут и продолживших исследование в той же дозе (различия статистически незначимы). Б – группа пациентов, принимавших Лаквинимод в дозе 0,6 мг/сут и продолживших исследование в той же дозе (различия статистически незначимы). В – группа пациентов, принимавших плацебо и продолживших исследование с терапией Лаквинимодом в дозе 0,3 или 0,6 мг/сут (различия достоверны, $p = 0,01$).

3,2% в группе, получавшей 0,6 мг/сут, 5,1% в группе переведенных с плацебо на Лаквинимод в дозе 0,3 мг/сут и 6,8% среди переведенных на Лаквинимод в дозе 0,6 мг/сут. Не было отмечено летальных исходов, угрожающих жизни/оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований.

В целом частота побочных эффектов в группах была схожей (59–72,7%). В ходе LAQ/5063 не было зарегистрировано случаев за грудиной боли в дополнение к случаям, выявленным в первой плацебоконтролируемой части (LAQ/5063, всего 6 случаев). Частота артралгий составила

Таблица 2. Конечные показатели МРТ при завершении LAQ/5063

Группа	Характеристики очагов на томограммах ($m \pm SD$)		
	число новых T2-очагов на томограмму*	число новых гипоинтенсивных T1-очагов*	объем T2-очагов, см ³
А ($n = 66$)	4,6 ± 8,4	1,2 ± 2,7	16,9 ± 12,8
Б ($n = 82$)	3,6 ± 6,8	0,7 ± 2,0	17,0 ± 15,3
В ($n = 36$)	4,5 ± 6,2	1,1 ± 2,1	17,4 ± 16,8
Г ($n = 38$)	2,4 ± 3,5	1,2 ± 2,7	15,8 ± 14,3

* Под новыми очагами подразумеваются очаги, наблюдавшиеся в конце LAQ/5063 по сравнению с последними томограммами в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании (LAQ/5062).

Обозначения. А – группа пациентов, принимавших Лаквинимод в дозе 0,3 мг/сут и продолживших исследование в той же дозе. Б – группа пациентов, принимавших Лаквинимод в дозе 0,6 мг/сут и продолживших исследование в той же дозе. В – группа пациентов, принимавших плацебо и продолживших исследование с терапией Лаквинимодом в дозе 0,3 мг/сут. Г – группа пациентов, принимавших плацебо и продолживших исследование с терапией Лаквинимодом в дозе 0,6 мг/сут.

2, 1–5%. Все случаи были обратимы, и ни один не привел к прекращению участия в исследовании. Инфекции отмечались у 30–40% больных во всех группах (все случаи ограничивались кожными формами инфекции и протекали без осложнений).

Ни у одного пациента в ходе второй части исследования не был диагностирован инфаркт миокарда, плеврит, перикардит, тромбоз сосудов или эмболия.

Более чем трехкратное превышение содержания АЛТ в крови отмечалось у 1 пациента, принимавшего Лаквинимод в дозе 0,6 мг/сут на протяжении обеих фаз, и у 1 пациента, переведенного с плацебо на Лаквинимод в дозе 0,6 мг/сут. Эти изменения привели к отмене Лаквинимода, были обратимыми и не вызывали повышения уровня билирубина или печеночной недостаточности.

Обсуждение и выводы

Способность Лаквинимода в дозе 0,6 мг/сут снижать активность РС, отмеченная в плацебоконтролируемой фазе исследования (LAQ/5062), сохранялась и на протяжении продолженного исследования (LAQ/5063). Кроме того, этот эффект доказан у пациентов, переведенных с плацебо на Лаквинимод в дозе 0,3 или 0,6 мг/сут во второй части исследования. Достоверное снижение активности РС по МРТ-критериям у пациентов, переведенных с плацебо на Лаквинимод в дозе 0,3 мг/сут, и у принимавших препарат в такой дозе на протяжении двух фаз явилось неожиданным, если учесть отсутствие эффекта в группе 0,3 мг/сут на протяжении плацебоконтролируемой фазы исследования [9]. Однако эти результаты подтверждают данные более раннего исследования II фазы, в котором Лаквинимод в дозе 0,3 мг/сут уменьшал среднее количество очагов, накапливающих контрастное вещество, на 41%. Различия между двумя плацебоконтролируемыми исследованиями могут быть связаны с применением при МРТ трехкратной дозы гадолиния в первом исследовании и стандартной дозы гадолиния во втором исследовании [9]. Как свидетельствуют исследования других видов терапии [10], большая эффективность при использовании тройной дозы гадолиния свя-

зана с лучшей визуализацией очагов с умеренным нарушением гематоэнцефалического барьера.

Отмечается, что более длительный период терапии увеличивает вероятность положительного воздействия малой дозы препарата на активность заболевания. Более того, в продолжении исследования эффект наблюдался не только у больных, исходно получавших Лаквинимод в дозе 0,3 мг/сут, но и у пациентов, исходно получавших плацебо.

Подтверждены данные плацебоконтролируемой фазы исследования о хорошем профиле безопасности и переносимости для обеих доз препарата. Авторы считают, что частота обратимых, разрешающихся самостоятельно подъемов уровней печеночных ферментов, наблюдавшихся в плацебоконтролируемую фазу, снизилась в ходе II фазы исследования. Повышение уровня ферментов привело к прекращению участия в исследовании лишь у трех пациентов. Во всех случаях уровень печеночных ферментов вернулся к нормальным значениям. Также не было выявлено новых значимых данных по безопасности в ходе второй части исследования.

Учитывая высокий уровень безопасности препарата в обеих дозах и в связи с тем, что при применении Лаквинимода в дозе 0,6 мг/сут не отмечалось повышения частоты побочных эффектов по сравнению с показателем при дозе 0,3 мг/сут, авторы продолжили данное исследование с открытым дизайном и перевели всех пациентов на Лаквинимод в дозе 0,6 мг/сут на 5 лет. Также было принято решение использовать дозу 0,6 мг/сут для дальнейших исследований III фазы. Два 24-месячных исследования являются частью программы развития Лаквинимода III фазы. Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование ALLEGRO и исследование BRAVO включают три группы: активной терапии Лаквинимодом, плацебо, терапии интерфероном β -1a внутримышечно в качестве активной субстанции для лучшей оценки пользы и рисков при применении Лаквинимода при РС. ●

Со списком литературы оригинальной статьи вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РГМУ

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 20832