

## ДЛИТЕЛЬНОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ, ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

**С.В. Котов, Т.И. Якушина, В.Ю. Лиждвой**

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Проведен анализ эффективности 4-6-летнего лечения 90 больных с ремиттирующим течением рассеянного склероза препаратами, изменяющими течение заболевания: интерфероном- $\beta$ -1b, интерфероном- $\beta$ -1a, глатирамера ацетатом, финголимодом. Приведены данные по числу обострений в год, динамике оценки EDSS, числу пациентов без прогрессирования рассеянного склероза и с переходом во вторично-прогрессирующее течение, а также по спектру нежелательных побочных явлений.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, интерферон, прогрессирование.

### LONG-TERM COMPARATIVE STUDYING EFFICIENCY OF DRUGS THAT CHANGE THE COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS

**S.V. Kotov, T.I. Yakushina, V.Yu. Lizhdvoi**

*M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

Analysis of the 4-6-year-long treatment efficiency was carried out on 90 patients with remitting course of multiple sclerosis using drugs that changed the course of the disease: Interferon- $\beta$ -1b, Interferon- $\beta$ -1a, Copaxone-Teva, and Fingolimod. The data are presented about the number of exacerbation events per year, dynamics of EDSS assessment, and number of patients without progression of multiple sclerosis which changes its course into the secondary progressive one as well as about a spectrum of undesirable side effects.

**Key words:** multiple sclerosis, interferon, progression.

Рассеянный склероз – хроническое прогрессирующее заболевание, обусловленное развитием очагов демиелинизации в центральной нервной системе, наиболее часто встречающееся в молодом и среднем возрасте (от 15 до 50 лет). Очаги демиелинизации замедляют процесс передачи нервных импульсов. Увеличение количества подобных очагов приводит к появлению разнообразных неврологических симптомов, ухудшению физического состояния пациентов и прогрессированию инвалидизации. Болезнь протекает волнообразно – с обострениями и ремиссиями, либо имеет первично- или вторично-прогрессирующее течение.

Для предупреждения обострений, увеличения периода ремиссии и замедления прогрессирования заболевания используются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС). В России зарегистрирован ряд препаратов данной группы: бетафе-

рон, авонекс, ребиф, копаксон, экставия, ронбетал, генфаксон, гилениа, тизабри. При этом опыт применения препаратов глатирамера ацетата, интерферона- $\beta$ -1b и интерферона- $\beta$ -1a насчитывает около десятилетия, в то время как новых препаратов – финголимода (гилениа) и натализумаба (тизабри) – у большинства специалистов практически нет [1, 8, 9].

*Интерферон- $\beta$ -1b – бетаферон, экставия* (по 9,6 млн МЕ во флаконе), *ронбетал* (8 млн МЕ) – это белок с молекулярным весом 18500 дальтон. Он состоит из 165 аминокислотных остатков и отличается от природного человеческого интерферона- $\beta$  тем, что белок в нем не гликозилирован, отсутствует метионин, а цистеиновый аминокислотный остаток заменен сериновым. Препараты данной группы вводятся подкожно через день, по 250 мкг (8 ММЕ) [3, 7].

*Интерферон- $\beta$ -1a – ребиф, генфаксон* – это очищенный, 166-аминокислотный гликопротеин с молеку-

лярным весом 22500 дальтон. Аминокислотная последовательность идентична натуральному человеческому интерферону- $\beta$ . Как натуральный, так и рекомбинированный интерферон- $\beta$ -1a является гликозилированным и содержит один n-линейный комплекс молекул углевода. Препарат выпускается в двух дозировках – 22 и 44 мкг – и вводится подкожно 3 раза в неделю [2].

**Интерферон- $\beta$ -1a (авонекс)** – рекомбинированный человеческий интерферон- $\beta$ -1-a. – существует в гликолизированном виде и имеет в своем составе единственный компонент углеводородного элемента, связанный с атомом азота. Препарат вводится внутримышечно в дозе 30 мкг 1 раз в неделю.

**Глатирамера ацетат (копаксон)** – это ацетатная соль глатирамера, смесь синтетических полипептидов, в которых содержится четыре разных природных аминокислоты. Средний вес копаксона – от 5000 до 9000 дальтон. Препарат вводится подкожно, ежедневно, в дозе 20 мг [4].

Механизмы действия интерферонов- $\beta$ :

- снижение активации и пролиферации лимфоцитов;
- ингибирование миграции лимфоцитов в центральной нервной системе;
- снижение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для T1-хелперов;
- уменьшение продукции провоспалительных цитокинов;
- активация ответа T2-хелперов;
- снижение количества иммунных клеток в очаге воспаления.

Механизмы действия глатирамера ацетата:

- индукция специфических клонов T2-клеток, продуцирующих противовоспалительные цитокины и нейротрофические факторы;
- конкуренция с основным белком миелина на поверхности антигенпрезентирующих клеток;
- подавление развития миелинреактивных T1-клеток на основании ингибирования антигенпрезентирования.

В 2010 г. в России были зарегистрированы три новых препарата, изменяющих течение рассеянного склероза: финголимод (гилениа) и натализумаб (тизабри) и кладрибин (мовектро). Промоция кладрибина прекращена в 2011 г.

**Финголимод (гилениа)** является модулятором сфингозин-1-фосфат рецепторов. Он вызывает снижение количества S1P1-рецепторов, делая аутоагрессивные лимфоциты неспособными к выходу из лимфатических узлов. При этом лимфоциты остаются в лимфатических узлах и не разрушаются. Принимают препарат ежедневно, в дозе 0,5 мг per os.

Финголимод обеспечивает:

- регуляцию выхода аутоагрессивных лимфоцитов из лимфатических узлов;

– уменьшение инфильтрации патогенными клетками в ЦНС, что препятствует воспалению и повреждению тканей;

– поддержку репаративных механизмов и уменьшение нейродегенерации и глиоза.

**Натализумаб (тизабри)** – гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с молекулой адгезии,  $\alpha$ 4-интегрином на поверхности клеток, играющих ведущую роль в патогенезе воспалительного процесса при рассеянном склерозе. Препарат препятствует миграции лейкоцитов через ГЭБ в очаги воспаления, подавляет воспалительную активность в пораженных тканях, влияет на взаимодействие клеток в тканях ЦНС. Применяется в дозе 300 мг, вводится внутривенно в виде инфузии один раз в 4 недели.

Результатом применения препаратов группы ПИТРС является не излечение, а значительное снижение числа обострений и замедление прогрессирования заболевания. Эффективность ПИТРС различна при разных типах течения рассеянного склероза и степени инвалидизации больного. Так, бетаферон, экставиа, ронбетал и ребиф-44 назначается при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем течении. Ребиф-22, копаксон и авонекс эффективны только при ремиттирующей форме заболевания. Препараты нового поколения – гилениа и тизабри – являются средствами выбора при агрессивном течении ремиттирующего рассеянного склероза (более двух обострений за год). Условием их назначения служит неэффективность ранее проводимой терапии иммуномодуляторами.

Об эффективности лечения ПИТРС можно судить по снижению частоты обострений, отсутствию прогрессирования заболевания и появлению новых очагов на МРТ в T2-режиме и очагов, накапливающих контрастное вещество в T1-режиме. Субоптимальным ответом на терапию считается наличие не более одного обострения в течение 6 месяцев лечения или сохранение прежнего уровня обострений, стойкое увеличение EDSS на 2 и более балла, а также отрицательная динамика по данным магнитно-резонансной томографии. Ведущей в определении эффективности терапии является клиническая картина.

По данным международных клинических исследований, бетаферон снижает частоту обострений на 36%, ребиф-44 – на 34%, авонекс – на 32%, копаксон – на 28%, гилениа – на 54%, тизабри – на 68%.

В настоящее время в Московской области выявлено 2504 больных с достоверным диагнозом «рассеянный склероз». Средний показатель распространенности этого заболевания за период наблюдения составляет 38 случаев на 100 тыс. населения, что позволяет отнести Подмоскovie к зоне среднего риска (от 10 до 50 случаев на 100 тыс. населения). В последнее время в области отмечается постоянное увеличение числа пациентов, получающих ПИТРС: с 66 боль-

ных в 2004 г. до 681 – в 2010, в связи с чем возникла необходимость проведения сравнительного анализа эффективности препаратов данной группы в процессе рутинной практики.

Была изучена эффективность различных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза при ремиттирующем течении заболевания. В задачи работы входили изучение влияния препаратов на снижение частоты обострений и воздействия препаратов на темпы прогрессирования заболевания, степень выраженности инвалидизации, и оценку выраженности побочных явлений.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из всего массива больных, наблюдающихся в Московском областном центре рассеянного склероза, были выделены 90 пациентов, страдающих этим заболеванием с ремиттирующим течением. Основным критерием включения в исследование была длительность наблюдения пациента в процессе лечения одним лекарственным препаратом: она составляла 4-6 лет (в среднем  $5,2 \pm 0,6$  года). В зависимости от получаемого препарата больные были разделены на три группы. В 1-й группе пациенты ( $n=30$ ) получали лечение препаратом интерферона- $\beta$ -1a 44 мкг подкожно 3 раза в неделю; во 2-й группе ( $n=30$ ) – интерферон- $\beta$ -1b 9,6 млн МЕ подкожно через день; в 3-й ( $n=30$ ) – глатирамера ацетат 20 мг подкожно ежедневно.

Проанализированы частота обострений, уровень неврологических расстройств по шкале EDSS, динамика неврологического статуса за период наблюдения, побочные явления. Средний уровень EDSS до лечения в 1-й группе составил  $2,4 \pm 0,29$  балла, количество обострений –  $5,25 \pm 0,15$ ; во 2-й группе EDSS – в среднем  $3,5 \pm 0,26$  балла, количество обострений –  $6,0 \pm 0,21$ ; в 3-й группе – до лечения среднее значение EDSS –  $2,5 \pm 0,18$  балла, количество обострений –  $4,12 \pm 0,23$ . Как видим, исходно тяжесть неврологических расстройств у больных 2-й группы была выше. Количество обострений у больных 1-й и 2-й групп было больше, чем у пациентов 3-й группы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне проводимой терапии в 1-й группе пациентов, получавших интерферон- $\beta$ -1a 44 мкг, количество обострений снизилось до  $0,69 \pm 0,31$  ( $p < 0,01$ ), то есть в 7,6 раз, причем отсутствие прогрессирования заболевания выявлено у 17 больных (56,3%). Прогрессирование зафиксировано у 13 пациентов (43,7%), из них у двоих заболевание приобрело вторично-про-

гредиентное течение. Средний уровень EDSS остался прежним: 2,5 балла. Побочные реакции: местные – у 81,3%, гриппоподобный синдром – у 37,5%, увеличение печеночных показателей – у 18,8%, сердцебиение и повышение АД – у 6,5% больных. Нежелательные явления не отмечены только у 6,5% пациентов.

Во 2-й группе на фоне лечения интерфероном- $\beta$ -1b 9,6 млн МЕ число обострений снизилось до  $0,71 \pm 0,35$ , то есть в 8,6 раз ( $p < 0,005$ ), отсутствие прогрессирования констатировано у 26 человек (85,7%), прогрессирование заболевания зарегистрировано у 4 пациентов (14,3 %), из них у двоих рассеянный склероз перешел во вторично-прогредиентное течение. Средний уровень EDSS снизился до  $2,5 \pm 0,32$  баллов (в 1,4 раза). Побочные реакции: местные – у 92,8 %, гриппоподобный синдром – у 71,4%, депрессии слабой степени выраженности (по результатам опросника Бека) – у 42,8%, повышенная утомляемость – у 35,7%, головокружения – у 14,2%. Отсутствие нежелательных явлений наблюдалось у 7,1% пациентов.

В 3-й группе на фоне лечения глатирамера ацетатом 20 мг количество обострений снизилось в 3,7 раз и составило  $1,1 \pm 0,26$ . Отсутствие прогрессирования за период наблюдения отмечено у 15 пациентов (50%), у такого же числа пациентов уровень EDSS продолжал нарастать. Средний уровень EDSS оставался прежним:  $2,5 \pm 0,21$  балла. Из побочных эффектов самыми частыми являлись местные реакции – у 50% пациентов, снижение настроения – у 21,4%, нарушения сна – у 7,1%, боли в мышцах – у 14,2%. Отсутствие нежелательных явлений зарегистрировано в 42,8%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для снижения количества обострений наиболее эффективными оказались интерферон- $\beta$ -1b 9,6 млн МЕ (снижение в 8,6 раз от исходного показателя) и интерферон- $\beta$ -1a 44 мкг (в 7,6 раз). На фоне лечения глатирамера ацетатом количество обострений снизилось в 3,7 раз. Однако отметим, что исходное число обострений у данной группы пациентов было существенно ниже, что не могло не сказаться на результате. Таким образом, можно констатировать, что все три препарата показали высокую эффективность в отношении снижения числа обострений у пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза.

Одним из важнейших показателей эффективности терапии ПИТРС является влияние на прогрессирование заболевания, что оценивается по нарастанию неврологического дефекта при оценке по шкале EDSS и изменению типа течения с ремиттирующего на вторично-прогредиентный. Средние показатели EDSS во всех трех группах пациентов не возросли, причем у пациентов 2-й группы (интерферон- $\beta$ -1b 9,6 млн МЕ) от-

мечен даже умеренный регресс нарушений, который, однако, был недостоверен (снижение EDSS в 1,4 раза,  $p > 0,05$ ). Хотя в группе больных, получавших лечение глатирамера ацетатом, число пациентов с увеличенным баллом по EDSS было больше (50%) по сравнению с 1-й и 2-й группами (43,7 и 14,3% соответственно), однако ни у одного больного этой группы не отмечено перехода во вторично-прогрессирующее течение заболевания. В то же время у 6,7% пациентов 1-й и 2-й групп произошло изменение типа течения болезни.

Еще одним важнейшим фактором является безопасность лечения ПИТРС. Следует отчетливо понимать, что появляющиеся на фармацевтическом рынке новые высокотехнологические препараты, имеющие белковую или пептидную природу, не могут не вызывать большого числа побочных эффектов. На первый план здесь выступает соотношение тяжести нежелательных явлений и пользы от применения этих препаратов. Как видим, ни одного случая серьезного нежелательного явления в наших наблюдениях не зарегистрировано. Отмечено значительное количество различных местных и общих реакций, о большем числе которых удалось узнать только при многократных расспросах самих пациентов и их родственников. Именно с этим связан тот факт, что при сравнении числа нежелательных явлений в нашем наблюдении и в мультицентровых клинических исследованиях эти показатели существенно расходятся. Отметим, что большая часть местных реакций была вызвана погрешностями введения препаратов, и после повторного обучения методике инъекций эти реакции не повторялись. В нашем наблюдении наилучший спектр безопасности отмечен при лечении глатирамера ацетатом по сравнению с  $\beta$ -интерферонами.

Результаты многочисленных исследований подтверждают обоснованность применения ПИТРС для лечения рассеянного склероза, однако подбор препаратов должен быть строго индивидуальным, с учетом

тяжести и типа течения заболевания, наличия сопутствующей патологии и переносимости предложенной терапии. Несмотря на высокую стоимость ПИТРС, их назначение оправдано сохранением качества жизни, продлением периода трудоспособности и социальной независимости лиц молодого и среднего возраста, страдающих рассеянным склерозом [5, 6].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chiu A.W., Richert N., Ehrmantraut M. et al. Heterogeneity in response to interferon beta in patients with multiple sclerosis: a 3-year monthly imaging study // Arch. Neurol. 2009. V.66, No.1. P.39-43.
2. Dubois B.D., Keenan E., Porter B.E. et al. Interferon beta in multiple sclerosis: experience in a British specialist multiple sclerosis centre // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003. V.74, No.7. P.946-949.
3. Galetta S.L., Markowitz C., Lee A.G. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review // Arch. Intern. Med. 2002. V.162, No.19. P.2161-2169.
4. Hohlfeld R. Therapeutic strategies in multiple sclerosis. I. Immunotherapy // Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B. Biological sciences. 1999. V.354, No.1390. P.1697-1710.
5. Kunze A.M., Gunderson B.W., Gleason P.P. et al. Utilization, cost trends, and member cost-share for self-injectable multiple sclerosis drugs—pharmacy and medical benefit spending from 2004 through 2007 // J. Manag. Care. Pharm. 2007. V.13, No.9. P.799-806.
6. Matschay A., Nowakowska E., Hertmanowska H. et al. Cost analysis of therapy for patients with multiple sclerosis (MS) in Poland // Pharmacol. Rep. 2008. V.60, No.5. P.632-644.
7. McDonald W.I. New treatments for multiple sclerosis // Brit. Med. J. 1995. V.310, No.6976. P.345-346.
8. Tenser R.B. Natalizumab for relapsing multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2006. V.354, No.22. P.2387-2389.
9. Zajicek J. Diagnosis and disease modifying treatments in multiple sclerosis // Postgrad. Med. J. 2005. V.81, No.959. P.556-561.