

И.Д.СТОЛЯРОВ, д.м.н., профессор, **А.М.ПЕТРОВ**, к.м.н., **М.В.ВОТИНЦЕВА**, к.м.н., **Е.В.ИВАШКОВА**,
Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева РАН, С.-Петербург

Гиления: новые возможности в лечении рассеянного склероза

Диагноз РС основывается на клинических характеристиках проявления патологического процесса в центральной нервной системе (ЦНС). Оценка повреждения ЦНС при РС проводится с применением как клинических неврологических, так и радиологических (нейровизуализационных — магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)) и иммунологических методов. Стремление изменить течение заболевания и улучшение понимания патогенеза РС привели к созданию парентеральных и таблетированных иммуномодулирующих и иммуносупрессивных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). Дальнейшее изучение развития структурных и функциональных изменений ЦНС на разных этапах заболевания может способствовать разработке новых методов восстановления утраченных функций и определения прогноза заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, головной мозг, инвалидизация, воспаление, демиелинизация, финголимод

Рассеянный склероз (РС) — тяжелое хроническое заболевание головного и спинного мозга, поражающее сравнительно молодых людей 20—40 лет. В последние годы отмечается неуклонная тенденция не только к росту заболеваемости РС, но и к омоложению контингента больных. В настоящее время изучение РС является одной из актуальных задач современной медицины, что обусловлено неясностью многих вопросов возникновения и механизмов развития заболевания, трудностями диагностики на ранних стадиях развития, разнообразием клинических вариантов течения, быстрой инвалидизацией, отсутствием эффективных методов лечения [4].

Положение об активном проникновении через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ткань мозга CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, потенциально аутоагрессивных к антигенам миелина, которые начинают локально пролиферировать, привлекать другие клетки крови и запускать эффекторные реакции, повреждающие миелин и аксон, является основной гипотезой иммунопатогенеза РС [2].

Диагноз РС в первую очередь основывается на клинических характеристиках проявления патологического процесса в центральной нервной системе (ЦНС). Оценка повреждения ЦНС при РС проводится с применением как клинических неврологических, так и радиологических (нейровизуализационных — магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)) и иммунологических методов. Данный подход позволяет одновременно оценивать как системные аутоиммунные нарушения при РС, так и локальные функциональные и морфологические изменения в ЦНС. Комплексное клиническое, инструментальное, нейроиммунологическое исследование пациентов с различными типами течения РС позволяет определить, насколько значимы поражения коры и подкорковых структур в механизмах развития этого заболевания, а также способствует совершенство-

ванию диагностической и терапевтической тактики при РС.

Высокоэффективный центр диагностики и лечения РС, включающий в себя амбулаторную службу, радиологическую службу (МРТ, ПЭТ, компьютерная томография (КТ)) и стационар, создан в Институте мозга человека им. Н.П.Бехтерева РАН (ИМЧ РАН, С.-Петербург). На базе института осуществляется диагностика и мониторинг терапии у сотен больных с РС из С.-Петербурга, северо-запада и других регионов РФ. В центре РС ИМЧ РАН накоплен значительный опыт исследования Гиления, подготовлена программа дальнейшего изучения действия препарата с использованием современных методов нейровизуализации. Для изучения изменений функционального состояния ЦНС применяют функциональную МРТ (фМРТ) и ПЭТ. Ис-

пользование современных МРТ-техник показало наличие ультраструктурных нарушений в «неизменных» регионах ЦНС. Функциональная МРТ и ПЭТ продемонстрировали наличие функциональных перестроек в головном мозге, развивающихся в ответ на повреждение тканей [3, 4]. Дальнейшее изучение развития структурных и функциональных изменений ЦНС на разных этапах заболевания может способствовать разработке новых методов восстановления утраченных функций и определения прогноза заболевания.

Стремление изменить течение заболевания и улучшение понимания патогенеза РС привели к созданию парентеральных и таблетированных иммуномодулирующих и иммуносупрессивных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС): β-интерферонов, Глатирамера ацетата, Митоксантрона, Гиления, Натализумаба, достоверно снижающих частоту обострений и замедляющих нарастание инвалидизации, влияющих на активность иммунопатологического процесса по данным МРТ.

Лечение РС является одной из наиболее актуальных и сложных проблем современной неврологии. К сожалению, существующие препараты могут лишь снизить частоту и тяжесть обострений, а также замедлить темпы накопления неврологического дефицита, что подтверждается позитивной динамикой по данным МРТ головного и спинного мозга [1, 8,

■ Существует объективная потребность в безопасных и эффективных пероральных препаратах для лечения РС.

9, 10]. В связи с этим одной из ключевых проблем лечения РС является создание и клиническое исследование новых препаратов, блокирующих развитие атрофии головного мозга, воспаления и демиелинизации, снижающих частоту обострений, предотвращающих прогрессирование инвалидизации.

Интерферон бета-1b и Глатирамера ацетат являются биологическими препаратами для подкожного введения, требующими регулярных инъекций, что вызывает развитие побочных эффектов (включая реакции в месте инъекции). Парентеральное введение лекарственных средств в течение длительного периода вызывает снижение приверженности больных к лечению [7].

Таким образом, существует объективная потребность в безопасных и эффективных пероральных препаратах для лечения РС. Использование нового высокоэффективного неинъекционного препарата для лечения РС позволит повысить приверженность и общую удовлетворенность процессом лечения.

В настоящее время имеется длительный опыт использования пациентами препарата Гилениа (финголимода) — более 6 лет в ряде крупных клинических исследований.

В ходе основных исследований финголимода III фазы TRANSFORMS и FREEDOMS (при участии ИМЧ РАН) было продемонстрировано, что препарат в дозе 0,5 мг/сут высокоэффективен для лечения ремиттирующего РС. По данным однолетнего исследования TRANSFORMS, в сравнении с существующей терапией первой линии — ИФН β -1a в/м происходило значительное снижение годовой частоты рецидивов и частоты возникновения новых МРТ-очагов (против ИФН β -1a в/м). По данным двухлетнего плацебо-контролируемого исследования FREEDOMS, происходило значительное снижение годовой частоты рецидивов, частоты новых МРТ-очагов и риска прогрессирования инвалидности. Доза 0,5 мг/сут является оптимальной по безопасности и переносимости. Опыт применения в исследованиях II и III фазы составил более 5 300 пациенто-лет у более 3 000 пациентов с РС [10].

На конгрессе Европейского комитета по лечению и исследованию рассеянного склероза (ECTRIMS) в октябре 2010 г. был проведен подробный анализ данных о финголимодде [5].

Под руководством П.Соренсена (Дания) и Л.Каппоса (Швейцария) прошел сателлитный симпозиум Novartis Pharma «Рассеянный склероз — опыт использования и значение финголимода для лечения РС». В выступлении Соренсена были проанализированы вопросы распространения и роли сфингозин-1-фосфатных рецепторов и возможность их модуляции. В выступлении Ф.Баркофа (Нидерланды) описан значительный эффект финголимода, связанный с замедлением атрофии головного мозга у больных РС. Л.Каппос, опираясь на результаты клинических исследований TRANSFORMS и FREEDOMS, показал высокую эффективность нового перорального препарата, превышающую эффективность ранее созданных препаратов. По словам Каппоса, шестилетний опыт применения финголимода позволил подробно изучить его профиль безопасности и хорошую переносимость.

■ Шестилетний опыт применения финголимода позволил подробно изучить его профиль безопасности и хорошую переносимость.

В связи с успешными результатами клинических исследований финголимода зарегистрирован в России, США, странах Европейского союза.

Финголимода выпускается компанией Novartis Pharma (Швейцария) в виде капсул по 0,5 мг и относится к группе иммуномодуляторов.

Механизм действия препарата заключается в модулировании рецепторов сфингозин-1-фосфата (S1P-рецепторов). Финголимода метаболизируется сфингозинкиназой до актив-

ного метаболита финголимода фосфата. В низких наномолярных концентрациях финголимода фосфат связывается с S1P-рецепторами лимфоцитов 1, 3 и 4-го типов и быстро проникает в ЦНС через гемато-энцефалический барьер, связываясь

с S1P-рецепторами нервных клеток 1, 3 и 5-го типов. Связывая S1P-рецепторы лимфоцитов, финголимода фосфат блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к перераспределению лимфоцитов в организме. Следует отметить, что при этом не происходит уменьшения общего количества лимфоцитов в организме. Перераспределение лимфоцитов приводит к снижению лимфоцитарной инфильтрации ЦНС, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани.

При назначении пациентам с ремиттирующим РС (средний балл по шкале инвалидности, EDSS, 2.0) финголимода в дозе 0,5 мг частота клинических обострений болезни снижалась на 54%. При приеме препарата у 70% отмечалась стабильная ремиссия в течение 2 лет (по сравнению с 45,6% в группе плацебо). Финголимода достоверно снижал риск прогрессирования нетрудоспособности. При применении препарата достоверно увеличивалось время до наступления 3- и 6-месячного периода подтвержденного прогрессирования нетрудоспособности (оцениваемого как повышение оценки по шкале EDSS от исходных показателей) по сравнению с плацебо. Результаты МРТ головного мозга больных ремиттирующим РС на фоне лечения финголимодом подтверждают значительное снижение активности течения заболевания (интенсивности воспалительного процесса в ЦНС, размеров и количества очагов демиелинизации).

Противопоказаниями к назначению препарата являются гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата, беременность и период грудного вскармливания.

Эффективность и безопасность применения препарата Гилениа у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам старше 65 лет (ограниченное количество данных по применению), с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд — Пью), с сахарным диабетом (риск развития макулярного отека), а также при наличии в анамнезе увеита.

Безопасность терапии препаратом у пациентов с патологической брадикардией, обусловленной АВ-блокадой II и III степени (текущей или в анамнезе), или с синдромом слабо-

сти синусового узла не изучалась, поэтому данной категории больных Гилениа следует назначать только в случае, если польза от лечения превышает потенциальный риск (возможность развития тяжелых аритмий), обеспечив тщательный контроль за состоянием пациентов. Требуется соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с низкой частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое, менее

55 уд/мин (низкая частота ЧСС, не связанная с нарушениями функции сердца), а также при одновременном применении β -адреноблокаторов.

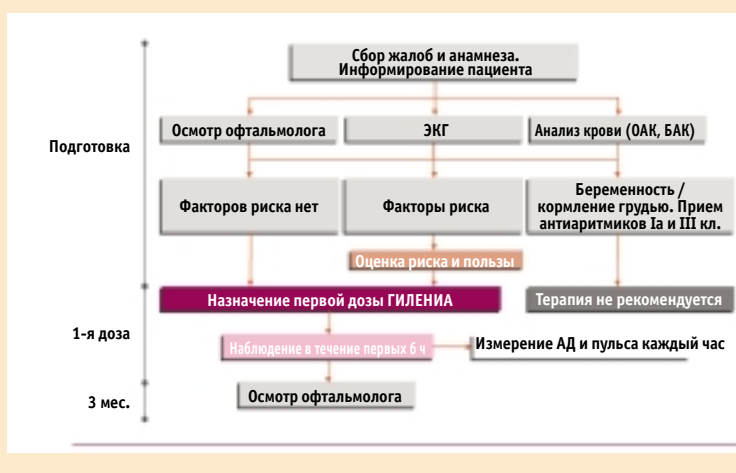
Возможен риск отрицательного влияния препарата на плод в период беременности, поэтому Гилениа можно применять во время беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При применении препарата в экспериментальных исследованиях была выявлена репродуктивная токсичность, включавшая гибель плода и пороки развития органов, особенно незакрытие артериального протока и дефекты межжелудочковой перегородки. Помимо этого рецепторы сфингозин-1-фосфата, на которые воздействует финголимоид, вовлечены в процесс формирования сосудов во время эмбриогенеза. В настоящее время неизвестно о влиянии финголимода на формирование сердечно-сосудистой системы у человека и имеются очень ограниченные данные по применению препарата у беременных женщин. В клинических исследованиях сообщалось о 20 случаях беременности у пациенток, получавших финголимоид, но эти данные недостаточны для оценки безопасности применения Гилениа у данной категории больных. Данных о влиянии финголимода на сократительную деятельность матки и роды нет.

В экспериментальных исследованиях у животных, получавших препарат, отмечалось выделение препарата с молоком. Учитывая теоретическую возможность развития нежелательных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить кормление грудью или отменить препарат.

Рекомендуемая доза препарата — одна капсула по 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки вне зависимости от времени приема пищи. В случае пропуска приема на следующий день Гилениа применяют в обычное время. Препарат предназначен для длительного лечения.

Для подтверждения хорошей переносимости препарата пациентам с атриовентрикулярной блокадой высокой степени или синдромом слабости синусового узла, с низкой частотой

Гилениа: алгоритм назначения. Инструкция по медицинскому применению Гилениа



той сердечных сокращений (< 55 уд/мин) в покое или при одновременном приеме β -адреноблокаторов необходимо обеспечить наблюдение в течение 6 часов после начала лечения.

Пациентов, ранее получавших лечение β -интерфероном и Глатирамера ацетатом, при хорошей переносимости (отсутствие нейтропении) можно перевести на лечение препаратом Гилениа.

Не требуется кор-

ректировать дозу препарата в зависимости от расы и пола пациента, у пациентов с нарушениями функции почек, а также у больных с легкими и умеренными нарушениями функции печени.

Побочные действия препарата подробно изложены в инструкции к нему. В клинических исследованиях финголимода у пациентов с ремиттирующим РС получены следующие данные, касающиеся его профиля безопасности [6, 10]:

- общая частота нежелательных явлений, требующих отмены лечения, и частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ) у пациентов, получавших финголимоид по 0,5 мг, были сходными с таковыми на плацебо;
- нежелательных явлений, связанных с длительным применением препарата, выявлено не было;
- в целом профиль нежелательных явлений, возникающих у пациентов с РРС, получающих финголимоид, не зависит от пола и возраста пациентов, а также от того, получали они в прошлом средства базисной терапии РРС или нет. Единственным исключением служит повышение активности печеночных ферментов, которое у мужчин, получавших финголимоид, отмечалось заметно чаще, чем у женщин.

При прекращении приема препарата необходимо учитывать, что через 1—2 месяца после последнего применения Гилениа происходит нормализация количества лимфоцитов. Следует соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратом, т.к. при назначении иммунодепрессантов в течение 1—2 месяцев после прекращения приема Гилениа возможно дополнительное угнетающее действие на иммунную систему.

Использование высокоэффективного перорального иммуномодулирующего препарата для лечения ремиттирующего РС позволяет значительно расширить возможности патогенетической терапии РС и повысить ее эффективность.



Список литературы вы можете запросить в редакции.