

Исследование эффективности авонекса при рассеянном склерозе (1 год лечения)

И.А. Завалишин, А.В. Переседова, Н.И. Стойда, Л.Ш. Аскарова, М.Н. Захарова, Л.С. Адарчева, А.С. Ниязбекова, О.В. Трифонова, О.Ю. Реброва, Д.Д. Елисеева

Научный центр неврологии РАМН, Москва

В статье обобщены результаты 1 года лечения авонексом — новым иммуномодулятором из группы интерферонов- β — 34 больных ремиттирующим рассеянным склерозом. На фоне терапии показано достоверное уменьшение активности патологического процесса, что проявлялось снижением количества обострений и их тяжести. Выявлено уменьшение степени инвалидизации пациентов рассеянным склерозом (по шкале EDSS). В целом, данный препарат характеризовался хорошей переносимостью.

Ключевые слова: рассеянный склероз, терапия, авонекс.

В последние годы актуальной проблемой терапии рассеянного склероза (РС) является индивидуализация назначаемой лечебной схемы с целью модулирования течения болезни. В связи с этим в настоящее время обсуждаются две принципиально различные схемы: эскалационная (возрастающая) и индукционная [3]. Эскалационная схема предполагает начало лечения с более безопасных препаратов с переходом в случае их неэффективности к более агрессивным методам. При данном подходе к препаратам первой линии относятся интерфероны- β и глатирамер ацетат, к препаратам второй линии — иммуносупрессанты (митоксантрон и циклофосфамид) и натализумаб, третья линия включает комбинацию препаратов, четвертая — интенсивную иммуносупрессию (трансплантацию аутологичного костного мозга, высокие дозы циклофосфамида). При этом в случае неэффективности первого лекарственного средства существует возможность выбора между назначением другого препарата этой же линии или перехода к более агрессивным методам. Индукционный подход подразумевает первоначально более агрессивное влияние на иммунную систему; при этом препаратами первой линии являются натализумаб, митоксантрон и циклофосфамид. Однако использование данного вида терапии может быть ограничено возможностью развития целого спектра побочных эффектов.

При более общепринятом эскалационном подходе одним из иммуномодулирующих препаратов первой линии является интерферон- β 1a для внутримышечного введения — авонекс. Несмотря на то, что эффективность данного иммуномодулятора при ремиттирующем РС доказана по результатам мультицентровых исследований [7–9], для российских неврологов важен и собственный опыт их использования. В связи с этим представлялось целесообразным обобщить результаты лечения больных РС, полученные в НЦН РАМН.

Характеристика больных и методов исследования

Группа пациентов РС, получавших терапию авонексом, включала 34 человека (24 женщины и 10 мужчин), возраст которых составил $32,2 \pm 9,6$ года, длительность заболевания на момент начала лечения — 3 [1; 8] года. У всех пациентов отмечалось ремиттирующее течение. Число обострений за

последний год до начала лечения составило 1 [1; 1] балл по шкале EDSS на момент начала терапии — 2 [1,5; 3,5]. При этом у пациентов отсутствовали какие-либо другие неврологические заболевания, обуславливающие имеющиеся симптомы; для женщин исключалась беременность и лактация. Пациенты могли ранее получать или не получать иммуномодулирующую терапию.

Лечение авонексом проводилось по стандартной схеме: 30 мкг (6 млн МЕ) 1 раз в неделю внутримышечно. В начале терапии проводилось титрование дозы. Динамическое наблюдение за пациентами в течение 1 года лечения включало 5 осмотров — на момент начала терапии и в последующем через каждые 3 месяца. При каждом визите больного РС проводился неврологический осмотр с оценкой степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS. Анализировались: число обострений, их тяжесть; переносимость лечения, а именно — выраженность гриппоподобных и местных реакций, изменения лабораторных показателей и другие побочные эффекты, а также необходимость перерыва в лечении или отмены препарата по медицинским показаниям, случаи отказа больных от продолжения курса терапии.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.1 (StatSoft Inc., США). В случае распределений признаков, отличных от нормальных, они описывались медианами (Me) и квартилями (Q1; Q3) в формате Me [Q1; Q3]; в обратном случае — средними (M) и среднеквадратическими отклонениями (s) в формате $M \pm s$. Вычислялись 95% доверительные интервалы (ДИ) для пропорций. Анализ частот встречаемости признаков проводился с использованием критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера (ТКФ). При сравнении связанных групп применялись непараметрические методы: тест Вилкоксона, дисперсионный анализ по Фридмену. Во всех видах статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты

Одним из основных параметров эффективности иммуномодулирующей терапии РС является снижение числа обострений. При сравнении данного показателя с годом,

предшествующим началу терапии, на фоне лечения авонексом отмечено статистически значимое снижение числа эксацербаций: 1 [1; 1] и 0 [0; 0], соответственно ($p < 0,0001$).

Полученные результаты подтверждаются также частотным анализом распределения больных с ремиттирующим течением РС в зависимости от наличия и числа обострений за 1 год до лечения и за 1 год на фоне лечения авонексом (табл. 1).

таблица 1: Распределение больных РС в зависимости от числа обострений за 1 год до лечения и за 1 год на фоне лечения авонексом

Число обострений	За 1 год до лечения авонексом, чел. (%) n=34	За 1 год на фоне лечения авонексом, чел. (%) n=34
Без обострений	3 чел. (9% [2%; 24%])	28 чел. (82% [65%; 93%])
С обострениями Из них:	31 чел. (91% [76%; 98%])	6 чел. (18% [7%; 35%])
1 обострение	27 чел.	6 чел.
2 обострения	4 чел.	0 чел.

Таким образом, если за 1 год, предшествующий началу терапии авонексом, большинство пациентов имели обострения заболевания, то после 1-го года лечения наблюдалась обратная ситуация: преобладали пациенты без обострений ($P < 0,001$, ТКФ).

Помимо числа обострений также анализировалась их тяжесть. При этом за 1 год до начала терапии было выявлено статистически значимое преобладание больных с умеренной тяжестью обострениями по сравнению с пациентами с легкими эксацербациями ($P = 0,008$, ТКФ). В то же время на фоне лечения отмечена тенденция к преобладанию пациентов с легкими атаками болезни. Кроме этого, в динамике отмечено увеличение доли легких эксацербаций на фоне терапии по сравнению с годом, предшествующим лечению ($P = 0,019$, ТКФ) (табл. 2).

таблица 2: Распределение тяжести обострений за 1 год до лечения и на фоне лечения авонексом

Тяжесть обострений	I. За 1 год до лечения авонексом, n=35	II. За 1 год на фоне лечения авонексом, n=6	P_{I-II} (ТКФ)
1. Легкая	10 (29% [15%; 46%])	5 (83% [36%; 100%])	0,019
2. Умеренная	22 (63% [45%; 79%])	1 (17% [0%; 64%])	0,070
3. Тяжелая	3 (8% [2%; 23%])	0 (0% [0%; 44%])	1,000
P_{1-2} (ТКФ)	0,008	0,080	

Таким образом, при ремиттирующим РС на фоне терапии авонексом, помимо статистически значимого уменьшения числа обострений, отмечено также и снижение их тяжести.

Важным критерием оценки эффективности иммуномодулирующей терапии при РС считается предупреждение нарастания инвалидизации пациентов. При динамической оценке степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS за 1 год лечения авонексом отмечено статистически значимое снижение степени инвалидизации пациентов через 3, 6, 9 и 12 месяцев от начала терапии по сравнению с исходными показателями (табл. 3).

таблица 3: Динамика степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS за 1 год лечения авонексом

Даты осмотра	Степень тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS	P (тест Вилкоксона)
1. На момент начала терапии	2 [1,5; 3,5]	—
2. Через 3 месяца от начала терапии	2 [1,5; 3,0]	$p_{1-2} = 0,043$
3. Через 6 месяцев от начала терапии	2 [1,5; 3,0]	$p_{1-3} = 0,008$
4. Через 9 месяцев от начала терапии	2 [1,5; 3,0]	$p_{1-4} = 0,008$
5. Через 12 месяцев от начала терапии	2 [1,5; 3,0]	$p_{1-5} = 0,003$

Кроме этого, при проведении непараметрического дисперсионного анализа по Фридмену выявлено статистически значимое уменьшение степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS в динамике на протяжении всего года лечения авонексом ($p < 0,001$).

Помимо оценки эффективности любой, в том числе и иммуномодулирующей терапии, важное значение имеет и безопасность применения лекарственных средств.

При оценке частоты встречаемости побочных эффектов на различных этапах терапии авонексом статистически значимых различий между числом больных с побочными эффектами и без них не выявлено (табл. 4). При более детальной оценке различных побочных эффектов, характерных для терапии любыми интерферонами- β , выявлено, что частоты встречаемости гриппоподобного синдрома и местных реакций (отмечены только в легкой степени) не изменялись на протяжении года лечения (табл. 5). При этом можно отметить статистически незначимую тенденцию к преобладанию пациентов с легкой степенью выраженности гриппоподобного синдрома на всем протяжении терапии авонексом.

таблица 4: Распределение больных РС в зависимости от наличия побочных эффектов в различные сроки лечения авонексом

Сроки	Побочные эффекты		
	наличие	отсутствие	P (ТКФ)
1–3 мес. (n=34)	15 чел. (44%)	19 чел. (56%)	0,467
4–6 мес. (n=34)	17 чел. (50%)	17 чел. (50%)	1,000
7–9 мес. (n=34)	20 чел. (59%)	14 чел. (41%)	0,225
10–12 мес. (n=33)	19 чел. (58%)	14 чел. (42%)	0,325

таблица 5: Распределение больных РС в зависимости от наличия гриппоподобных и местных реакций в различные сроки лечения авонексом

Побочные эффекты	Число больных (%)			
	1–3 мес. n=34	4–6 мес. n=34	7–9 мес. n=34	9–12 мес. n=33
Гриппоподобный синдром	18 (53%)	16 (47%)	13 (38%)	13 (39%)
В том числе:				
I. легкий	12 (66%)	11 (69%)	8 (62%)	9 (69%)
II. умеренный	6 (33%)	5 (31%)	5 (38%)	4 (31%)
P_{I-II} (ТКФ)	0,094	0,076	0,434	0,115
Местные реакции (легкой степени)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)

Из всей группы больных РС изменения лабораторных показателей на фоне лечения авонексом зафиксированы у 3 пациентов, при этом в одном случае повышение уровня печеночных ферментов более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы послужило основанием для прекращения терапии. Других случаев отмены препарата или отказа больных от продолжения курса за 1 год лечения не было. Таким образом, в целом, можно отметить хорошую переносимость лечения.

Обсуждение

Суммируя полученные данные, можно заключить:

1) за 1 год лечения авонексом при ремиттирующем РС отмечено достоверное уменьшение активности патологического процесса, характеризующееся снижением числа обострений и их тяжести;

2) на протяжении всего года лечения авонексом в динамике выявлено достоверное уменьшение степени инвалидизации пациентов (по шкале EDSS). Полученные результаты согласуются с данными других авторов, отмечающих замедление прогрессирования неврологического дефицита и когнитивных нарушений на фоне терапии интерфероном- β 1a для внутримышечного введения, снижение частоты обострений, а также позитивный эффект по нейровизуализационным параметрам, в том числе замедление прогрессирования атрофии мозга преимущественно за счет серого вещества [11; 12].

Выявленное предупреждение нарастания выраженности неврологических нарушений на фоне лечения авонексом, вероятнее всего, обусловлено уменьшением активности патологического процесса, о чем свидетельствует снижение числа эксацербаций, и, следовательно, снижением риска вторичного аксонального повреждения. С другой стороны, нельзя исключать и возможность нейропротективного влияния интерферонов- β . Однако указанное влияние объясняется, вероятнее всего, косвенными механизмами, как, например, ограничением доступа патогенных воспалительных клеток в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер. Кроме этого, интерферон- β индуцирует синтез астроцитами фактора роста нервов [2], а также усиливает секрецию данного нейротрофина эндотелиальными клетками при их взаимодействии с Т-лимфоцитами (т.е. на уровне гематоэнцефалического барьера), что не только определяет его иммуномодулирующее влияние, но и, возможно, обуславливает непосредственное воздействие на нейрональные клетки [1].

Одной из проблем терапии интерферонами- β является выработка к ним нейтрализующих антител, которые у большинства пациентов появляются между 6-м и 18-м месяцами от начала терапии [10]. Несмотря на противоречивые данные, нельзя исключить отрицательное влияние нейтрализующих антител как на клинические (частота обострений), так и нейровизуализационные показатели активности РС, а также на прогрессирование инвалидизации. Важно отметить, что частота встречаемости данных антител отличается при лечении различными препаратами интерферонов- β . Кроме этого, интерфероны- β характеризуются различной иммуногенностью (титром продуцируемых нейтрализующих антител). По данным различных исследователей, при использовании интерферона- β 1a для внутримышечного введения отмечается наименьшая частота встречаемости нейтрализующих антител и наименьшая иммуногенность по сравнению с другими препаратами интерферонов- β [5, 6].

Взаимосвязь с выработкой нейтрализующих антител показана не только для эффективности, но и для переносимости лечения интерферонами- β : продукция данных антител сопряжена с уменьшением побочных эффектов терапии [4]. Возможно, именно отсутствие распространенной выработки нейтрализующих антител и низкая иммуногенность авонекса обусловили отсутствие значимой динамики частоты встречаемости побочных эффектов, отмеченное в нашем исследовании. Подобное постоянство гриппоподобного синдрома и местных реакций определяют необходимость четко информировать пациента перед началом лечения не только об ожидаемом терапевтическом эффекте и механизмах действия препарата, но и о возможных побочных эффектах. Кроме этого, тщательный мониторинг нежелательных явлений во время курса лечения с использованием возможных методов их купирования, очевидно, в дальнейшем отразится на проблеме приверженности больных РС к длительной иммуномодулирующей терапии.

В заключение следует отметить, что накопленный к настоящему моменту опыт использования иммуномодуляторов первой линии (интерферонов- β и глатирамер ацетата) при РС, в том числе и представленные результаты, подтверждающие эффективность авонекса при ремиттирующем течении болезни, обосновывает необходимость равноценного использования этих препаратов в широкой клинической практике. Идентификация биомаркеров чувствительности и нечувствительности к той или иной терапии будет определять более детальный индивидуальный подход к назначению обсуждаемых препаратов.

Список литературы

1. Biernacki K., Antel J.P., Blain M. et al. Interferon beta promotes nerve growth factor secretion early in the course of multiple sclerosis. Arch. Neurol. 2005; 62: 563–568.
2. Boutros T., Croze E., Yong V.W. Interferon- β is a potent promoter of nerve growth factor production by astrocytes. J. Neurochem. 1997; 69: 939–946.
3. Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. Neurol. Sci. 2008; 29 (Suppl. 2): S253–255.
4. Farrell R., Kapoor R., Leary S. et al. Neutralizing anti-interferon beta antibodies are associated with reduced side effects and delayed

impact on efficacy of Interferon-beta. Mult. Sclerosis 2008; 14: 212–218.

5. Gneiss C., Tripp P., Reichertseder F. et al. Differing immunogenic potentials of interferon beta preparations in multiple sclerosis patients. Mult. Scler. 2006; 12: 731–737.

6. Goodin D.S., Frohman E.M., Hurwitz B. et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007; 68: 977–984.

7. *Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. et al.* Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285–294.
8. *Rudick R.A., Goodkin D.E., Jacobs L.D. et al.* Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1997; 49: 358–363.
9. *Simon J.H., Jacobs L.D., Campion M. et al.* Magnetic resonance studies of intramuscular interferon β -1a for relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 43: 79–87.
10. *Sorensen P.S., Deisenhammer F., Duda P. et al.* Guidelines on use of anti-IFN- β antibody measurements in multiple sclerosis: report of an

EFNS Task Force on IFN- β antibodies in multiple sclerosis. *Europ. J. Neurol.* 2005; 12: 817–827.

11. *Zidanov R., Locatelli L., Cookfair D. et al.* Interferon beta-1a slows progression of brain atrophy in relapsing-relapsing multiple sclerosis predominantly by reducing gray matter atrophy. *Mult. Sclerosis* 2007; 13: 490–501.

12. *Zidanov R., Munschauer F.E., Ramanathan M. et al.* Clinical efficacy, effects on MRI and tolerability of weekly intramuscular interferon-beta-1a in patients with MS and CIS. *Drugs Today (Barc.)* 2008; 44: 601–613.

Study of the effectiveness of avonex in multiple sclerosis (1-year treatment)

I.A. Zavalishin, A.V. Peresedova, N.I. Stoida, L.Sh. Askarova, M.N. Zakharova, L.S. Adarcheva,
A.S. Niyazbekova, O.V. Trifonova, O.Yu. Rebrova, D.D. Elisееva

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: multiple sclerosis, therapy, avonex.

In the paper, the results of 1-year treatment with avonex, a new immunomodulator from the group of interferons β , in 34 patients with relapsing remitting multiple sclerosis have been reported. In the treated patients it was shown significant decrease of the activity of the pathological process, which was

evidenced by reduction of the severity of exacerbations and the relapse rate. The decrease of disability of patients with multiple sclerosis (by EDSS score) was revealed. In general, one can notice good tolerability of avonex.

Контактный адрес: Завалишин Игорь Алексеевич, д.м.н., проф., зав. 6-м неврологическим отделением НЦН РАМН. Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: (495) 490 21 55; e-mail: neuro_inf@neurology.ru

А.В. Переседова – ст. науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;
Н.И. Стойда – врач 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;
Л.Ш. Аскарова – науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;
М.Н. Захарова – вед. науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;
Л.С. Адарчева – врач 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;
А.С. Ниязбекова – вед. науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;
О.В. Трифонова – врач отд. лучевой диагностики НЦН РАМН;
О.Ю. Реброва – зав. лабораторией медицинской информатики НЦН РАМН;
Д.Д. Елисеева – аспирант НЦН РАМН.