

Меняющийся ландшафт в терапии рассеянного склероза Отчет о 5-м объединенном Конгрессе Европейского и Американского комитетов по лечению и исследованию рассеянного склероза (ECTRIMS/ACTRIMS) (Амстердам, Нидерланды, 19–22 октября 2011 г.)

Разработка препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (РС), в последние годы развивалась быстрыми темпами – от регистрации в 1990-х годах соединений первого поколения, интерферонов- β и глатирамера ацетата, до разработки совершенно новых лекарственных средств для перорального приема. Препараты для приема внутрь эффективны и позволяют улучшить приверженность пациентов к терапии; тем не менее остаются нерешенными некоторые вопросы их безопасности. В ходе совместного Европейско-Американского конгресса (ECTRIMS/ACTRIMS) большое внимание было уделено базовым клиническим исследованиям пяти пероральных препаратов для лечения рецидивирующе-ремиттирующего РС, находящихся на последних стадиях разработки. Из представленных препаратов особый интерес вызвал иммуномодулятор лаквинимод для приема 1 раз в сутки – единственный препарат, проникающий в центральную нервную систему и способный замедлять демиелинизацию и аксональное повреждение за счет ряда прямых и непрямых механизмов. Помимо этого, представленные новые данные помогают определить место и роль уже хорошо изученных лекарственных соединений первой линии терапии с учетом всё более сложных подходов к лечению РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, патогенетическое лечение, иммуномодуляторы.

В ходе состоявшегося 19–22 октября 2011 г. в Амстердаме объединенного Конгресса Европейского и Американского комитетов по лечению и исследованию рассеянного склероза (ECTRIMS/ACTRIMS) участники почти память одного из пионеров в исследовании препаратов для лечения рассеянного склероза (РС) доктора К.П. Джонсона, бывшего председателем отдела неврологии медицинской школы Мэрилендского университета в Балтиморе, ушедшего из жизни 3 сентября 2011 г. О. Хан (Университет Уэйна, Детройт, США) вспомнил работы К.П. Джонсона, которые легли в основу клинических исследований препаратов интерферона- β -1b (ИФН- β -1b) и глатирамера ацетата (ГА) для лечения рецидивирующе-ремиттирующего РС (PPPC). Особенно было отмечено “Базовое клиническое исследование ГА в США”, которое привело к регистрации ГА во всем мире, позже было продолжено в открытом режиме и сегодня является “наиболее длительным проспективным исследованием при РС, продолжающимся уже 20 лет и по-прежнему демонстрирующим сохранение клинических преимуществ без ухудшения безопасности”.

Замедление развития заболевания: доказанные результаты

В пяти базовых рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что ГА и препараты ИФН- β

являются эффективными средствами, задерживающими развитие достоверного РС при начале терапии в ходе первого обострения (стадия клинически изолированного синдрома). “Эти данные уже стали причиной изменения общего мнения неврологов в сторону более раннего начала терапии”, – отметил профессор Ж.-К. Коми (Университет Вита-Салюте, Милан, Италия). Он сравнил дизайн, исходные характеристики пациентов и основные результаты исследований по изучению ИФН- β -1a (CHAMPS, ETOMS, REFLEX), ИФН- β -1b (BENEFIT) и ГА (PreCiSe). Несмотря на ряд различий в определении конечных точек и наборе пациентов, во всех исследованиях было показано значительное снижение риска развития достоверного РС при применении ГА или препаратов ИФН. В группах плацебо РС развивался у 38–45% пациентов в сравнении с 20–34% пациентов, получавших активный препарат. Также отмечалось значительное снижение доли пациентов с достоверным РС (по критериям Макдональда) спустя 2 года после первого клинического обострения.

По результатам метаанализа исследований REFLEX, PRISMS и SPECTRIMS, в которых сравнивали ИФН- β -1a в высокой (44 мкг 3 раза в неделю) и низкой (22 мкг 3 раза в неделю или 44 мкг 1 раз в неделю) дозах с плацебо, преимущества были более выраженными у пациентов с клинически изолированным синдромом, чем у пациентов с PPPC

или вторичным прогрессирующим РС. М.П. Сормани (Университет Генуи, Италия) отметила, что подкожное (п/к) введение ИФН- β -1а значительно снижало риск рецидива у пациентов с клинически изолированным синдромом – на 47% при низкой дозе ($p = 0,002$) и на 52% при высокой дозе ($p < 0,001$). Снижение риска у пациентов с PPPC было менее выраженным, но оставалось значимым. У пациентов со вторичным прогрессирующим РС снижение риска было еще менее выраженным и достоверность сохранялась только при более высокой дозе. При анализе с учетом дозировки было выявлено снижение эффективности терапии от клинически изолированного синдрома до PPPC и от PPPC до вторичного прогрессирующего РС на 28% ($p = 0,05$).

Дополнительные преимущества

Помимо установленного влияния терапии ГА на клиническую активность заболевания и профиль безопасности, ведущим специалистом профессором Т. Цимссеном (Университет Дрездена, Германия) были представлены данные, доказывающие благоприятные эффекты препарата, по итогам исследований Coptimize и QualiCor. Исследование Coptimize представляет собой рандомизированное неинтервенционное длительное исследование у пациентов с ремиттирующим РС, переведенных на ГА с любого другого препарата для лечения РС в течение 3–6 мес после скрининга. При первичном анализе большинство из 618 пациентов, перешедших на ГА, отмечали повышение эффективности и безопасности лечения ($p < 0,0001$). У пациентов, получавших ГА на протяжении 12 мес и более, среднегодовая частота обострений снижалась практически на 2/3 ($p < 0,0001$) и не отмечалось прогрессирования инвалидности по расширенной шкале оценки инвалидности (EDSS). “Исследование Coptimize может помочь врачам лучше оценивать клинические данные с учетом появляющихся международных сравнительных анализов”, – отметил профессор Т. Цимссен.

Значительное улучшение когнитивных функций и уменьшение симптомов депрессии отмечались у пациентов, получавших ГА, в открытом наблюдательном неинтервенционном исследовании QualiCor, включавшем 734 больных PPPC. У всех пациентов в течение 2 лет выполнялась серия из 11 обследований с использованием специализированных тестов и опросников. “В сравнении с исходными данными, полученными до начала исследования, наши результаты показывают, что терапия ГА приводит к стабилизации большинства параметров качества жизни с некоторым улучшением общей функциональной совокупной оценки РС после 24 мес терапии и с достоверным улучшением когнитивных функций по данным слухового теста на сложение (PASAT) и опросника по когнитивным функциям при рассеянном склерозе (MUSIC)”, – сообщил профессор Т. Цимссен. Показатели утомляемости были стабильны и в целом оставались на низком уровне по шкале утомляемости для моторной и когнитивных функций и тесту MUSIC. Депрессия, определяемая по общей шкале депрессии (расширенная версия), также значительно уменьшалась в те-

чение 24 мес. “Качество жизни, когнитивные функции и утомляемость на фоне иммуномодулирующей терапии ГА могут быть важны для пациентов в той же степени, что и снижение уровня рецидивов и прогрессирования заболевания”, – отметил профессор Т. Цимссен. Он полагает, что указанные преимущества способствуют улучшению в соблюдении назначений и приверженности к терапии, что в последующем приводит к повышению ее эффективности.

Сохраняющиеся клинические преимущества ГА и влияние препарата на качество жизни должны быть подтверждены в клинической практике. П. Стурач (Университет им. Масарика, Брно, Чешская Республика) сообщил о результатах многоцентрового открытого исследования, включавшего больных PPPC, получавших ГА в дозе 20 мг 1 раз в сутки в период с 2006 по 2010 г.; пациентов наблюдали как минимум в течение 13 мес. Из 746 пациентов 167 были переведены на ГА с терапии ИФН по причине непереносимых нежелательных явлений или недостаточной эффективности. После 1 года терапии ГА ежегодная частота рецидивов снизилась с 1,8 до 0,46, а средний балл по EDSS – с 2,63 до 2,54. Ответы пациентов в опросниках по качеству жизни свидетельствовали о значимом улучшении в плане семейных отношений, беспокойства о состоянии здоровья, усталости и сохранения активности ($p < 0,05$). Также было продемонстрировано значительное улучшение параметров социальной изоляции, работоспособности, мотивации, концентрации и потребности в частом отдыхе ($p < 0,01–0,04$).

Новые мишени для препаратов будущего

Сертифицированные в настоящее время иммуномодулирующие и иммуносупрессорные препараты для лечения РС действуют преимущественно на различные компоненты иммунной системы, особенно на иммунный ответ, опосредованный Т-лимфоцитами, который является основной причиной развития воспалительных очагов и обострений заболевания. “Необходимо рассмотреть другие возможные терапевтические мишени для расширения возможностей при лечении РС”, – отметил профессор В. Брюк (Университет Геттингена, Германия). В действительности ключевые нейродегенеративные процессы играют важную роль в прогрессировании заболевания и зачастую не зависят от воспалительного иммунного ответа, возникающего на периферии. Эти процессы ответственны за хроническую диффузную (во всей паренхиме центральной нервной системы (ЦНС)) нейродегенерацию, являющуюся основной причиной длительной стойкой инвалидизации.

Возможные механизмы действия – подавление очагов воспаления в ЦНС, ингибирование демиелинизации и повреждения аксонов и даже воздействие на процессы регенерации в очагах РС. Новый иммуномодулирующий препарат лаквинимод для приема внутрь 1 раз в сутки пассивно проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает прямое действие на воспалительные и дегенеративные процессы в ЦНС, участвующие в патогенезе РС. Было установлено, что препарат улучшает и изменяет течение экспе-

риментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) – основной лабораторной модели РС. Профилактическое и терапевтическое применение лаквинимода способствовало значительному снижению демиелинизации спинного мозга в данной модели. Оно также приводило к выраженному снижению аксонального поражения в спинном мозге мышей с ЭАЭ. Новые результаты, полученные на этой модели, показали, что после введения внутрь лаквинимод присутствовал в тканях ЦНС у мышей с ЭАЭ и у здоровых мышей в течение до 12 ч после введения, а соотношение концентраций препарата между ЦНС и кровью было выше у мышей с ЭАЭ.

Профессор В. Брюк представил купризоновую модель демиелинизации, вызывающую прямую патологию ЦНС, не являющуюся результатом нарушения гематоэнцефалического барьера (в отличие от демиелинизации при РС и ЭАЭ) и не привлекающую Т-клетки с периферии. В этой модели демиелинизации также было показано, что профилактическое применение лаквинимода эффективно в отношении снижения демиелинизации, воспаления, аксонального повреждения и патологии олигодендроглии. К. Вегнер (Университет Геттингена, Германия) представил данные исследования, в котором у мышей дикого типа C57BL/6J в возрасте 10 мес и мышей с дефицитом гена активации рекомбинации-1 (RAG-1), получавших купризон с пищей и лаквинимод ежедневно в дозе 25 мг/кг в течение 6 нед, отмечалось статистически значимое снижение демиелинизации в сравнении с контрольными животными, не получавшими препарат. У мышей, получавших лаквинимод, формировалось значительно меньшее количество каллезных уплотнений из макрофагов и Т-клеток, а аксональное поражение в белом веществе было выражено в гораздо меньшей степени. “Наши результаты показывают, что лаквинимод, по всей видимости, оказывает благоприятное действие на миелин и олигодендроциты”, – отметил К. Вегнер. “Выявленные эффекты не зависят от Т-клеток, на что указывают данные, полученные у мышей с дефицитом RAG-1”. Профессор В. Брюк подчеркнул, что в этом исследовании лаквинимод предотвращал активацию астроцитов и клеток микроглии. Результаты, полученные на купризоновой модели, позволяют предположить, что способность лаквинимода ингибировать активацию астроцитов и предотвращать демиелинизацию и аксональное повреждение связана с его прямым действием на ЦНС и не зависит от действия препарата на иммунные клетки периферической крови. Кроме того, данная модель позволяет предположить, что лаквинимод оказывает влияние на диффузную нейродегенерацию в ЦНС, а не только на фокальные очаги воспаления и повреждения, вызванного инфильтрацией активированными Т-клетками периферической крови. Было высказано предположение, что препарат угнетает секрецию провоспалительных цитокинов этими клетками, оказывая воздействие на путь передачи сигналов транскрипционного фактора NF-κB в ЦНС, вызывая снижение содержания токсических промежуточных молекул, которые приво-

дят к гибели и повреждению олигодендроцитов и нейронов. “Данный механизм действия подтверждает клинические результаты, показывающие сохранение ткани головного мозга и задержку прогрессирования заболевания при применении лаквинимода”, – заключил профессор В. Брюк.

Исследования ALLEGRO и BRAVO

Ключевые данные, подтверждающие указанный выше механизм действия лаквинимода, были представлены в двух недавно завершенных клинических исследованиях III фазы. Основные результаты исследования ALLEGRO длительностью 2 года, в котором 1106 пациентов с PPPC были рандомизированы в группы плацебо и лаквинимода (0,6 мг 1 раз в сутки), показали, что у пациентов, получавших активный препарат, ежегодная частота рецидивов снижалась на 23% в сравнении с таковой при использовании плацебо ($p = 0,0024$) (Comi G. et al. // N. Engl. J. Med. 2012. V. 366. P. 1000). Также отмечалось снижение риска прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS на 36% ($p = 0,0122$) и 48% ($p = 0,0023$) спустя 3 и 6 мес соответственно. Данное наблюдение дополнялось снижением риска подтвержденного прогрессирования на 35% (в течение 6 мес) и сохранением оценки по EDSS на уровне последнего наблюдавшегося значения ($p = 0,036$). Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации по EDSS после 24 мес составила 9,8% в группе лаквинимода и 14% в группе плацебо ($p = 0,038$). Новые экспериментальные анализы, представленные профессором Ж.-К. Коми, также показали, что ежегодная частота рецидивов, требующих внутривенного введения стероидов или госпитализации, была на 27 и 38% соответственно ниже у пациентов, получавших лаквинимод или плацебо ($p < 0,0001$). Эффект активного препарата подтверждался снижением атрофии головного мозга на 33% по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ($p < 0,0001$). В исследовании ALLEGRO также было выявлено значительное различие в отношении переноса намагниченности, что указывает на прогрессивное повышение структурного поражения ткани головного мозга в целом у пациентов, получавших плацебо, в сравнении со стабилизацией процесса у пациентов, получавших лаквинимод.

В исследовании ALLEGRO также был выявлен значимый эффект лаквинимода в отношении утомляемости по оценке пациентов. Д.Р. Джеффери (Аванс, Северная Каролина, США) сообщил, что утомляемость, оцененная по модифицированной шкале влияния утомляемости, ухудшалась у пациентов, получавших плацебо (34,4 балла), в сравнении с показателем группы лаквинимода (31,9 балла) (эффект препарата –2,5 балла, $p = 0,004$). Функциональный статус, определенный по краткой форме опросника по общему состоянию здоровья (SF-36), также свидетельствовал о достоверном эффекте препарата в сравнении с плацебо в отношении совокупной оценки психического статуса; совокупная оценка физического статуса оставалась стабильной, в то время как в группе плацебо она снижалась. “Полученные данные о положительном влиянии на утомля-

емость и функциональный статус наряду с положительным эффектом на бремя заболевания и показатели MPT свидетельствуют о том, что лаквинимод оказывает влияние на нейродегенеративные процессы при РС”, – заключил Д.Р. Джеффри. Нежелательные явления в двух группах пациентов были аналогичными, с минимальным повышением отмеченных явлений (боли в животе и спине) при применении лаквинимода. Уровень печеночных ферментов повышался у многих пациентов, получавших активный препарат, но эти повышения были небольшими и преходящими и в последующем содержание ферментов нормализовалось. Серьезных нежелательных явлений, таких как онкологические заболевания или инфекции, отмечено не было. “Препарат продемонстрировал хорошую безопасность и переносимость”, – отметил профессор Ж.-К. Коми. В субанализе данных 100 пациентов на фоне приема лаквинимода не было выявлено изменений состава мононуклеарных клеток периферической крови или пролиферативного ответа на митоген или антиген-приманку, что указывает на сохранение нормального иммунного ответа.

Исследование BRAVO, проведенное по аналогичному дизайну, включало дополнительную контрольную группу, получавшую ИФН-β-1а внутримышечно (в/м). Результаты соответствовали результатам в исследовании ALLEGRO, указывая на “устойчивый эффект в отношении параметров нейродегенерации” и “хороший профиль безопасности и переносимости” (Т.Л. Воллмер, Университет Колорадо, Денвер, США). В исследовании BRAVO 1331 больной РППС был рандомизирован в группы, получавшие плацебо, лаквинимод 0,6 мг 1 раз в сутки или ИФН-β-1а в/м 30 мкг/нед. Первичная конечная точка – ежегодная частота рецидивов с коррекцией по исходной оценке по EDSS, количеству рецидивов в течение 2 лет до исследования – снижалась в сравнении с показателем группы плацебо со статистически незначимой разницей на 18%. Однако при дальнейшей коррекции по объему очагов Т2, проценту пациентов с Т1-контрастируемыми очагами, а также по прогностическим факторам рецидивов в течение исследования снижение ежегодной частоты рецидивов составило 21% ($p = 0,026$) для группы лаквинимода и 29% для группы ИФН-β-1а в/м ($p = 0,002$).

В сравнении с плацебо использование препарата для приема внутрь было связано со значительным снижением риска прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS (относительный риск 0,665, 95% доверительный интервал 0,447–0,989, $p = 0,044$), в то время как такое снижение в группе ИФН-β-1а не было статистически значимым. При применении лаквинимода атрофия головного мозга по данным MPT уменьшалась на 27,5% ($p < 0,0001$), в то время как у пациентов, получавших ИФН-β-1а, эффект отсутствовал (таблица). “Согласуясь с данными исследования ALLEGRO, эти эффекты, по всей видимости, не зависят от противовоспалительных свойств препарата”, – отметил Т.Л. Воллмер.

В группах лаквинимода и ИФН-β-1а было отмечено по одному летальному исходу, но при этом ни один из них не

Результаты исследования BRAVO – активные препараты в сравнении с плацебо

Показатель	ИФН-β-1а	Лаквинимод
Атрофия головного мозга	Отсутствие эффекта	↓ на 27,5% $p < 0,0001$
Прогрессирование инвалидизации (по EDSS)	↓ на 28,7% $p = 0,089$	↓ на 33,5% $p = 0,044$

Примечание. Адаптировано по материалам Т.Л. Воллмер и др.,ECTRIMS/ACTRIMS 2011, презентация № 148.

был расценен как связанный с препаратом. В каждой из групп было отмечено по два случая злокачественных новообразований. Как и в исследовании ALLEGRO, отмечалось повышение частоты болей в спине в сравнении с группами плацебо и ИФН-β-1а; случаи были преимущественно легкими, с тенденцией к разрешению вскоре после прекращения терапии, они не приводили к отмене препарата у большинства пациентов. Отмечавшиеся случаи повышения уровня печеночных ферментов были легкими, без признаков клинически значимого поражения печени. “Эти данные позволяют предположить, что препарат может играть важную роль в лечении пациентов с РС в будущем”, – сообщил Т.Л. Воллмер.

Комментируя результаты исследования BRAVO, профессор Р. Гольд (Университет Бохума, Германия) заявил: “Лаквинимод представляется абсолютно безопасным. Он эффективно останавливает развитие функциональных нарушений и, что важно, останавливает развитие атрофии головного мозга. Я могу с уверенностью сказать, что в будущем мы увидим дальнейшие исследования лаквинимода и в более высоких дозах”. В настоящее время исследование BRAVO продлено с целью оценки долгосрочных эффектов и безопасности препарата.

Расширение арсенала пероральных препаратов, изменяющих течение заболевания

Использование BG-12, лекарственной формы диметила фумарата для приема внутрь, было ассоциировано со значительным снижением частоты рецидивов и прогрессирования инвалидности в международном исследовании III фазы DEFINE, о чем сообщил ведущий исследователь профессор Гольд. В двойном слепом исследовании 1234 пациента были рандомизированы в группы терапии BG-12 в дозе 240 мг 2 или 3 раза в сутки. После 96 нед обе дозы препарата способствовали снижению совокупного риска рецидивов на 49 и 50% соответственно ($p < 0,0001$ в сравнении с плацебо). “Результаты в группе плацебо начали расходиться с результатами в группах активной терапии примерно с 3-го месяца, поэтому для полного развития эффекта BG-12 может потребоваться некоторое время”, – отметил профессор Гольд. Наблюдались достоверные эффекты и в отношении всех вторичных конечных точек, включая время до подтвержденного прогрессирования инвалидизации и ежегодную частоту рецидивов за 2 года. Обе дозы активного пре-

парата способствовали значительному снижению среднего количества очагов, накапливающих контрастное вещество, а также новых или увеличившихся в размерах T2-очагов. Общая частота нежелательных явлений (в том числе серьезных) была сопоставима в группах плацебо и активной терапии. Пациенты, получавшие BG-12, чаще отмечали нежелательные явления в виде ощущений приливов (35% в сравнении с 5% в группе плацебо), что согласуется с результатами исследования II фазы. Также в сравнении с плацебо чаще имело место исключение из исследования по причине нежелательных явлений (16 и 13% соответственно). «Данные результаты позволяют предположить, что BG-12 может быть одним из вариантов терапии у пациентов с ремиттирующим РС: препарат для приема внутрь обладает устойчивой эффективностью и хорошим профилем переносимости и безопасности», – добавил профессор Гольд. Аналогичные результаты были отмечены в исследовании CONFIRM, втором исследовании BG-12 III фазы, включавшем контрольную группу пациентов, получавших ГА.

Долгосрочные благоприятные эффекты терифлуномида были отмечены при промежуточном анализе данных продолжения исследования TEMSO. В основном исследовании TEMSO применение терифлуномида в дозе 7 или 14 мг 1 раз в сутки в течение 108 нед приводило к снижению ежегодной частоты рецидивов на 31% ($p < 0,001$ в сравнении с показателем группы плацебо), уменьшению прогрессирования инвалидности и улучшению показателей активности заболевания по данным MPT (O'Connor P. et al. // N. Engl. J. Med. 2011. V. 365. P. 1293). Долгосрочное двойное слепое продолжение исследования включало 742 пациента, завершивших основное исследование и продолжавших получать препарат в дозах 7 или 14 мг. Ведущий исследователь П. О'Коннор (Университет Торонто, Онтарио, Канада) сообщил, что через 5 лет после рандомизации в основном исследовании риск прогрессирования инвалидизации был количественно ниже у пациентов, исходно получавших активный препарат, по сравнению с пациентами, исходно получавшими плацебо. Ежегодная частота рецидивов во всех группах терапии оставалась низкой. Изменение общего объема очагов на MPT в сравнении с исходным было количественно ниже у пациентов, изначально рандомизированных в группу активного препарата.

Первым в мире пероральным препаратом, зарегистрированным для лечения PPPC, был финголимод. Е. Гаврдова (Карлов Университет, Прага, Чешская Республика) сообщила результаты дополнительного анализа данных исследований FREEDOMS и TRANSFORMS – исследований III фазы длительностью 1 и 2 года соответственно, в которых препарат сравнивался с ИФН- β -1а в/м у больных PPPC. Анализы подтвердили, что финголимод в дозе 0,5 мг приводил к улучшению клинических результатов в сравнении с плацебо или ИФН- β -1а в/м во всех подгруппах пациентов с активным заболеванием, включая пациентов, ранее получавших ИФН- β -1а, и пациентов, ранее не получавших терапию, с быстрым прогрессированием РС.

Новые данные по препаратам моноклональных антител

Обсервационное исследование длительностью 5 лет для оценки долгосрочной безопасности и эффективности натализумаба, антагониста α 4-интегрина, продолжается в Европе, Австралии и Канаде. По результатам анализа данных 3484 пациентов (на 1 июня 2011 г.), о которых сообщил профессор Х. Виндл (Университет Мюнстера, Германия), ежегодная частота рецидивов значительно снижалась и оставалась низкой после 3 лет терапии, оценки по EDSS оставались стабильными на уровне 3,4 балла. Средняя ежегодная частота рецидивов была наиболее низкой у пациентов, исходно не получавших лечения, и наиболее высокой у пациентов, ранее получавших терапию иммуносупрессорами. Совокупная вероятность стойкого улучшения оценки по EDSS составила 19% в сравнении с вероятностью устойчивого прогрессирования 11%. «Эти данные позволяют предположить потенциальные преимущества терапии натализумабом на ранних этапах заболевания», – сообщил профессор Х. Виндл.

Хотя в исследованиях III фазы было показано наличие благоприятных эффектов натализумаба, в них также выявлено увеличение частоты снижения объема головного мозга в сравнении с показателями группы плацебо в течение 1-го года терапии и снижение скорости уменьшения объема головного мозга на 2-й год терапии. Это было связано с «псевдоатрофией», т.е. снижением объема мозга после прекращения воспалительных процессов, отметил М.Х. Магранер (Университет Валенсии, Испания). По результатам исследования длительностью 18 мес, включавшего 18 больных PPPC, которые получали натализумаб, М.Х. Магранер сообщил о снижении ежегодной частоты рецидивов на 67% и совокупных очагов при контрастировании гадолинием на 87,5%, что сопровождалось снижением объема головного мозга на 2,5%. Последнее затрагивало преимущественно серое вещество мозга, причем 75% атрофических изменений отмечалось в течение первых 6 мес терапии. Атрофия головного мозга была связана с количеством предшествующих рецидивов и с активностью воспаления в течение терапии.

Даклизумаб (моноклональное антитело, специфичное для субъединицы CD25 рецептора интерлейкина-2 с высокой аффинностью) обладал клинически значимым эффектом в отношении активности заболевания в течение 52 нед, по данным профессора Г. Джованнони (Университет королевы Марии, Лондон, Великобритания). В исследовании SELECT (IIb фаза) 600 больных PPPC с одним или более обострением РС в течение предшествующего года либо одним новым очагом при контрастировании гадолинием в течение последних 6 нед были рандомизированы в группы, получавшие даклизумаб в дозе 300, 150 мг или плацебо п/к каждые 4 нед. В сравнении с плацебо обе дозы даклизумаба приводили к достоверному снижению ежегодной частоты рецидивов (на 50 и 54% соответственно). Примерно у 80% пациентов, получавших препарат, рецидивов не отмечалось

в сравнении с 64% пациентов в группе плацебо. “Удивительным результатом, учитывая, что длительность исследования составляла всего 52 нед, было снижение подтвержденного прогрессирования инвалидности на 43–67%”, – заметил профессор Г. Джованнони. Частота нежелательных явлений в группах терапии была практически одинаковой, хотя в исследовании был отмечен один случай смерти, возможно связанный с терапией даклизумабом. “Полученные результаты требуют дальнейшего изучения даклизумаба в крупных исследованиях”, – заключил профессор Г. Джованнони. Уже начато исследование DECIDE III фазы, в котором сравнивается даклизумаб в дозе 150 мг с ИФН-β-1а у 1500 больных РРРС.

В продолжении исследования CAMMS223 (II фаза) у пациентов с ремиттирующим РС, получавших алемтузумаб (моноклональное антитело к поверхностному антигену CD52), отмечалась меньшая клиническая активность заболевания, чем у пациентов, получавших ИФН-β-1а, через 4 года после последнего проведенного цикла терапии. Профессор А. Бойко (Московский городской центр рассеянного склероза и Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) сообщил, что продленная фаза исследования включала 116 пациентов, случайным образом распределенных в группы, получавшие алемтузумаб в дозе 12 или 24 мг/сут внутривенно в 2 ежегодных цикла, и 47 пациентов, получавших ИФН-β-1а п/к в дозе 44 мкг 3 раза в неделю в основном исследовании. На 5-й год после рандомизации в группы терапии у пациентов, получавших алемтузумаб, на 69% снизился риск нарастания инвалидизации по сравнению с пациентами, получавшими ИФН-β-1а; ежегодная частота рецидивов составила 0,12 для группы алемтузумаба и 0,35 для группы ИФН-β-1а. Число пациентов без стойкого прогрессирования инвалидизации, без обострений и без каких-либо клинических проявлений заболевания было значительно больше в группе алемтузумаба, чем в группе ИФН-β-1а ($p < 0,0001$). Средний балл по EDSS улучшился на 0,35 по сравнению с исходным при применении алемтузумаба, но ухудшился на 0,46 при применении ИФН-β-1а. “Данные результаты позволяют предположить наличие стойкого ответа на терапию алемтузумабом, с сохранением значимого эффекта через 4 года после приема последней дозы”, – отметил профессор А. Бойко.

Эффективность и безопасность циклов терапии алемтузумабом длительностью 5 и 3 сут в дозе 12 мг/сут ежегодно или 3 инъекций ИФН-β-1а п/к в дозе 44 мкг 3 раза в неделю сравнивались у 563 пациентов, ранее не получавших лечения, в исследовании CARE-MS I (III фаза). Ведущий исследователь А.Д. Коулз (Кембриджский университет, Великобритания) отметил, что алемтузумаб позволял достичь одной из двух первичных конечных точек – снижения уровня рецидивов на 55% в сравнении с ИФН-β-1а п/к ($p < 0,0001$). Тем не менее различия по времени до стойкого нарастания инвалидизации в течение 6 мес и прочим ко-

нечным точкам на основании EDSS между группами алемтузумаба и ИФН-β-1а не были статистически значимыми. Полученные результаты подтвердили благоприятное влияние алемтузумаба на частоту рецидивов, отмечавшееся в предшествующих исследованиях, но не на инвалидизацию; это могло быть связано с небольшим числом пациентов с инвалидизацией в группе ИФН-β-1а п/к, предположил А.Д. Коулз. Новых данных касательно безопасности в этом исследовании не было представлено. А.Д. Коулз отметил, что в новом исследовании CARE-MS II пациенты разделены на три группы: в двух группах назначают те же дозы препарата, а в третьей группе – 24 мг/сут алемтузумаба у больных РРРС, ранее получавших лечение.

Заключение

Несмотря на то что РС остается неизлечимым заболеванием, изменяющие его течение препараты первой линии с доказанной эффективностью стали признанными средствами, снижающими частоту обострений и эффективно замедляющими трансформацию клинически изолированного синдрома в достоверный РС, а также прогрессирование заболевания. Для клинического применения особенное значение имеет многолетний опыт терапии, накопленный в отношении данных препаратов в рандомизированных клинических исследованиях и в условиях повседневной практики, доказанное улучшение качества жизни и когнитивных функций, а также снижение утомляемости, что способствует более высокой приверженности к лечению и, следовательно, эффективности терапии. Еще больше впечатляет количество разрабатываемых новых препаратов, проходящих клинические исследования. Некоторые из них, такие как лаквинимод, особенно интересны с точки зрения их действия на нейродегенеративные процессы в ЦНС, что в целом позволяет надеяться на грядущее улучшение результатов лечения РС. ●

© Medical Frontiers International Inc. Все права сохранены. Medical Frontiers™ является независимой службой медицинских новостей, публикующей образовательные материалы, отражающие экспертное мнение аккредитованных научно-медицинских конференций во всем мире и/или в опубликованной рецензируемой медицинской литературе. Приведенные точки зрения являются мнением участников и не обязательно отражают мнение издателя или спонсора. Распространение данной образовательной публикации осуществляется при поддержке Teva Pharmaceutical Industries, Ltd по условиям письменного соглашения, гарантирующего независимость. Любые препараты, упомянутые в данной публикации, следует применять в соответствии с утвержденной инструкцией по применению в соответствующей стране. Заявлений или утверждений относительно любых препаратов, показаний или доз, исследуемых в настоящее время, не высказывается. Воспроизведение в любой форме или распространение какой-либо части данной публикации невозможно без письменного соглашения с издателем. Представленная здесь информация не предназначена для использования в качестве единственного руководства по лечению пациентов. Нашей целью является облегчить понимание существующих тенденций в медицине для врачей и сотрудников смежных служб здравоохранения. Комментарии приветствуются.

Статья предоставлена компанией Teva