

Рассеянный склероз: прямые сравнительные исследования различных видов иммуномодулирующей терапии*

На последнем Европейском конгрессе по рассеянному склерозу были представлены результаты нескольких давно ожидавшихся сравнительных исследований глатирамера ацетата (ГА) и интерферонов β (ИНФ β) – препаратов первой линии иммуномодулирующей терапии (ИМТ) рассеянного склероза (РС). По полученным данным, несмотря на близкую клиническую эффективность этих препаратов, лечение ГА в большей степени снижает выраженность МРТ-признаков нейродегенерации (включая атрофию головного мозга и формирование “черных дыр”). В других исследованиях продемонстрировано стойкое снижение частоты обострений и прогрессирования инвалидизации на фоне терапии Копаксоном® по сравнению с естественным (без иммуномодулирующей терапии) течением РС. Накапливается всё большее количество данных о снижении клинической эффективности препаратов ИНФ β в связи с выработкой нейтрализующих антител (НАТ). Вместе с тем последние исследования показывают, что НАТ-позитивные пациенты хорошо откликаются на терапию ГА. В ряде представленных новых экспериментальных работ показано положительное влияние ГА на деление и дифференцировку олигодендроцитов – механизм ремиелинизации аксонов поврежденных нейронов.

* Обзор по результатам 23-го Конгресса Европейского комитета по лечению и изучению рассеянного склероза (ECTRIMS) (Прага, Чешская Республика, 11–14 октября 2007 г.) подготовлен редакцией журнала.

Результаты исследования REGARD

В многоцентровом международном рандомизированном открытом исследовании REGARD (Rebif vs. Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease) продолжительностью 96 нед сравнивались эффективность и безопасность терапии ИНФ β -1а (в дозе 44 мкг 3 раза в неделю в виде подкожных инъекций) и ГА (в дозе 20 мг ежедневно в виде подкожных инъекций). В исследовании приняли участие 764 пациента с диагнозом “ремиттирующий РС”, установленным в соответствии с критериями МакДоналда. В исследование включались пациенты со стабильной клинической картиной, перенесшие как минимум 1 обострение за последние 12 мес. Неврологи, проводившие оценку степени инвалидизации (по расширенной шкале EDSS), не имели информации о получаемой пациентами терапии. Всем пациентам была проведена МРТ в начале исследования; 416 пациентам (около 60%) МРТ проводилась каждые 6 мес (МРТ-подгруппа).

Исходно балл по шкале EDSS (в среднем 2,34) и другие показатели не отличались между сопоставляемыми группами; единственное значимое отличие состояло в том, что в течение 24 мес, предшествовавших исследованию, более одного обострения отмечено у 71% пациентов в группе ГА по сравнению с 60% в группе ИНФ β -1а.

Количество дней до развития первого обострения (основной показатель исследования) достоверно не различалось между группами. “Построенные кривые Каплана–Майера были очень близкими на протяжении всех 96 нед исследования в обеих группах”, – такое заключение сделал Daniel D. Mikol (директор Университетской клиники РС, Мичиган, США), представлявший данные от имени группы исследователей REGARD (рис. 1).

В МРТ-подгруппе количество активных T2-очагов (второй основной показатель исследования) достоверно не различалось между группами: 0,7 и 0,8 для ИНФ β -1а и ГА соответственно ($p = 0,178$). При анализе частоты

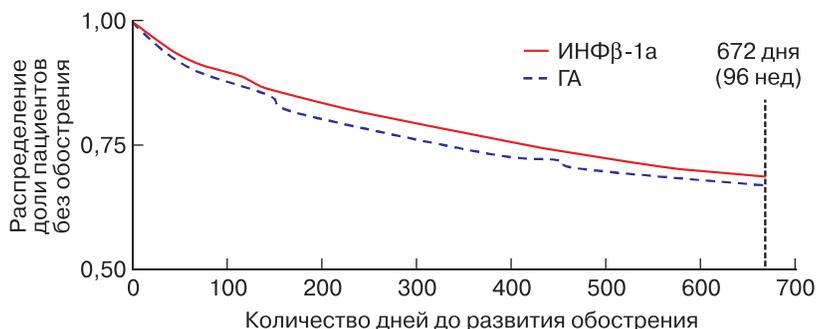


Рис. 1. Исследование REGARD. Основной показатель исследования – количество дней до развития первого обострения. HR 0,943 (95% CI: 0,74–1,21, $p = 0,643$) (по Mikol et al., 2007).

обострений в год (третий исследуемый показатель) отличий между группами также выявлено не было (0,3 и 0,29 для ИНФβ-1а и ГА соответственно, $p = 0,828$). Единственным показателем, достоверно различавшимся между группами, являлось количество очагов, накапливающих контраст (гадолиний) в T1-режиме (0,2 и 0,4, $p < 0,001$).

Анализ 6 подгрупп по степени инвалидизации выявил некоторые отличия в пользу ИНФβ-1а только у пациентов с уровнем инвалидизации ниже медианного (HR 0,648; $p = 0,022$). Эти результаты подверглись существенной критике в ходе последовавшего обсуждения. Прежде всего, указывалось, что данные подгрупп не были скорректированы с учетом фактора множественности, и, соответственно, термин “статистически достоверно” не может быть применим в этой ситуации. Также, если считать верным, что терапия ИНФβ-1а оказалась у пациентов с баллом EDSS менее 2,0 более успешной, терапия ГА должна быть более эффективной у пациентов со степенью инвалидизации более 2 баллов. В-третьих, несмотря на неожиданно низкое количество обострений в исследовании, кривые Каплана–Майера были столь близки, что расхождение между группами маловероятно даже при более высокой частоте обострений и/или более длительном периоде наблюдения. Это подтверждает одинаковую клиническую эффективность обоих препаратов.

В ходе исследования REGARD не было неожиданных побочных реакций. Однако среди 374 пациентов, получавших ИНФβ-1а и обследованных на наличие нейтрализующих антител, у 102 (27,3%) НАТ были выявлены на момент последнего обследования и у 125 (33,7%) как минимум в ходе одного из обследований. Достоверно больше пациентов в группе ИНФβ-1а по сравнению с ГА страдали от гриппоподобного состояния ($p < 0,001$), головных болей ($p < 0,001$), миалгии ($p < 0,014$) и имели изменения в показателях АЛТ ($p = 0,002$). Напротив, в подгруппе ГА только зуд, отечность, уплотнение и раздражение кожи в местах инъекций

и одышка наблюдались достоверно чаще ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,005$ и $p < 0,001$ соответственно). Только 13,6% пациентов из группы ГА не завершили 96-недельный курс терапии по сравнению с 20,9% в группе ИНФβ-1а.

Результаты исследования BECOME

Последние данные исследования BECOME (Betaseron vs Copaxone with Triple-Dose Gadolinium and 3-T MRI Endpoints) были также представлены на конгрессе. BECOME является первым сравнительным рандомизированным исследованием, посвященным MPT-данным пациентов, получавших лечение ГА и ИНФβ (в данном случае – ИНФβ-1b).

В исследовании BECOME 75 пациентов были рандомизированы на две группы: ИНФβ-1b (250 мкг через день) и ГА (20 мг в виде подкожных инъекций ежедневно). Для оценки эффективности лечения MPT и другие обследования проводились ежемесячно на протяжении 24 мес. Все MPT-обследования проводились по общему протоколу на одном и том же томографе мощностью 3 Тл одним высококвалифицированным нейрорадиологом, не имевшим информации о проводимой терапии (слепым методом). Проводился подсчет очагов, накапливающих контраст в T1-режиме, и новых очагов в T2-режиме. Сумма этих показателей – количество комбинированных активных очагов (КАО) – являлась первичным критерием оценки исследования. Количество новых накапливающих контраст очагов (ННО) было вторичным критерием оценки. Дополнительными критериями оценки были: изменение неврологического статуса, оцениваемого по шкалам EDSS и MSFC каждые 3–4 мес; изменения когнитивных функций по результатам тестирования (исходно, через 6, 12 и 24 мес); развитие обострений. Оценка клинических параметров проводилась неврологами, не имевшими информации о проводимой терапии. Обе сравниваемые группы исходно не отличались друг от друга.

Количество очагов, возникших в период с 1-го по 24-й месяц лечения, до-

стоверно не различалось между группами, хотя результаты определенно свидетельствуют в пользу группы ГА. Среднее количество КАО в расчете на сканирование составило 0,62 для группы ГА по сравнению с 0,78 для группы ИНФβ-1b. В группе ГА у 9 пациентов (23%) вообще не было выявлено КАО по сравнению с имевшими их 6 пациентами (17%) в группе ИНФβ-1b. Среднее количество ННО составило 0,75 для группы ГА по сравнению с 1,19 для группы ИНФβ-1b. У 10 пациентов (26%), получавших ГА, и 7 пациентов (19%), получавших ИНФβ-1b, формирования ННО отмечено не было. Более того, в соответствии с полученными данными за 2-летний период наблюдения ни по одному из клинических параметров (частота обострений, балл по шкалам EDSS и MSFC) различий не выявлено. В обеих группах отмечено заметное снижение частоты обострений в год с 2 до 0,3 (среднее значение). Лишь у небольшой части пациентов (менее 10%) отмечено прогрессирование степени инвалидизации. В обеих группах отмечено достоверное улучшение общего балла, теста тонкой моторики (тест “9 колышек”) и 3-секундного PASAT-теста по шкале MSFC. Между группами также не выявлено достоверных различий по изменениям когнитивных функций. По заключению исследователей, “данные о преимуществе ИНФβ-1b в уменьшении появления острых очагов воспаления при РС, вероятно, преувеличены”.

РС и атрофия головного мозга

Другие сопоставления показывают как минимум одно важное различие между терапевтической эффективностью двух препаратов: прогрессирование атрофии головного мозга менее выражено у пациентов, получающих ГА, по сравнению с группой ИНФβ-1b. Атрофия головного мозга, как пояснил профессор David Miller (Институт неврологии, Лондон), вероятно, отражает потерю аксонов и нейронов; аксоны составляют около 50% массы белого вещества, в то время как нейроны – 50% массы серого вещества. Он под-

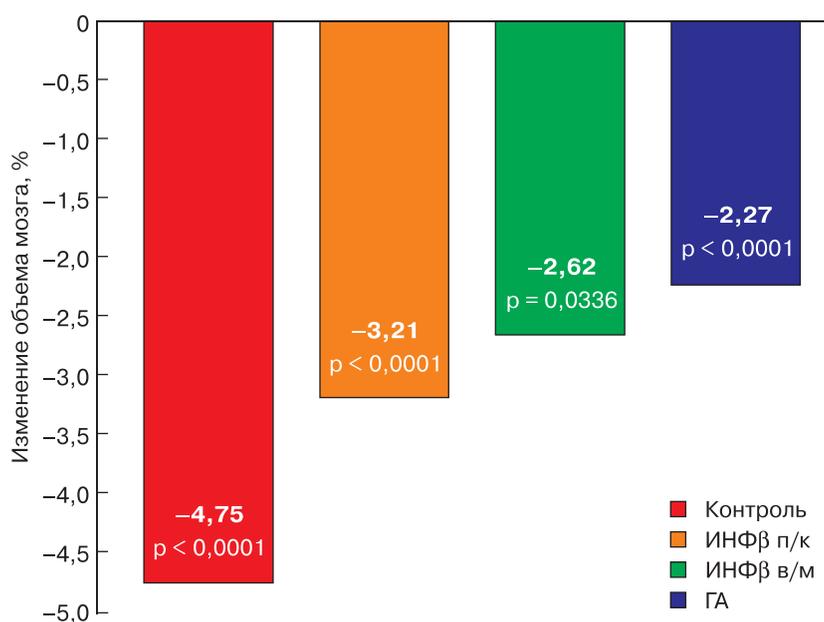


Рис. 2. Влияние терапии на степень атрофии головного мозга в течение 5 лет. Пациенты, не получавшие терапию (контрольная группа), находились под наблюдением от 8 до 24 мес. Степень атрофии в контрольной группе рассчитана исходя из среднегодовых данных (Mann–Whitney) (по Khan et al., 2007).

черкнул, что при РС “атрофия была выявлена на всех стадиях, начиная с клинически изолированного синдрома и до поздних прогрессирующих форм; в среднем в течение года происходит уменьшение объема головного мозга на 0,5–1%”. Однако следует принимать во внимание и другие факторы, включая увеличение объема мозга из-за воспаления и, напротив, временное уменьшение объема вещества мозга на фоне противовоспалительной терапии. Особенно удобны для подобной оценки такие МРТ-методы, как SIENA (Structural Image Evaluation, using Normalization, of Atrophy), применяемая при исследовании малых групп, и ее версия для поперечных исследований – SIENAX.

Группа исследователей под руководством профессора Omar Khan (Университет Уэйна, Детройт) использовала оба эти метода для исследования отдаленных эффектов лечения ГА, ИНФβ-1b и ИНФβ-1a у пациентов с минимальными признаками инвалидизации на начальной стадии ремиттирующего РС. Длительное наблюдение позволяет избежать ошибок, связанных со снижением объема мозга в результате разрешения отека

в первые годы заболевания. Каждому из 309 пациентов на одном и том же приборе была выполнена МРТ при включении в исследование и через 5 лет непрерывной терапии. Динамика степени инвалидизации (по шкале EDSS) также проводилась одним и тем же неврологом. По заключению исследователей, сопоставивших три применявшихся вида лечения, терапия ГА в наибольшей степени затормаживала нарастание атрофии мозга на протяжении 5 лет и была достоверно эффективнее по сравнению с ИНФβ, вводимыми как подкожно, так и внутримышечно (рис. 2).

Другие исследования независимо подтверждают ранее полученные данные о том, что ГА, но не ИНФβ подавляет трансформацию T1-очагов в “черные дыры” и признаки необратимой гибели нервной ткани. Доктор Nancy Richert с коллегами (Национальный институт здоровья, Мериленд) использовали метод трансфермагнетизации для определения превращения острых очагов в “черные дыры” у 21 пациента с ремиттирующим РС в течение 12 мес терапии: в группе ИНФβ соотношение “черных дыр”, сформировавшихся на месте

накапливающих контраст очагов, возросло с 21,2 до 26%, в то время как в группе ГА оно уменьшилось с 20,8 до 4%.

Эти результаты сопоставимы с ранее полученными данными в большом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном группой Massimo Filippi (Университет Сан Рафаэль, Милан).

Долгосрочные исследования при РС

Продемонстрированные данные свидетельствуют о том, что применение ГА при РС способно предупреждать необратимое повреждение ЦНС. Это, в свою очередь, может замедлять или предупреждать увеличение степени инвалидизации, что продемонстрировано в двух 10-летних исследованиях препарата. В одном из них – продолжающемся проспективном исследовании на фоне непрерывной 10-летней терапии – частота обострений снизилась приблизительно до уровня одного обострения в 5 лет; при этом у 62% пациентов отмечалась стабилизация или даже уменьшение степени инвалидизации. Несмотря на то что средняя длительность заболевания была 17 лет, 92% пациентов могли ходить без посторонней помощи. “Это звучит очень обнадеживающе, пациенты, получавшие терапию в течение всех этих лет, чувствовали себя достаточно хорошо”, – сказал доктор Khan, проводивший анализ представленных результатов.

В другом исследовании, проводимом группой под руководством доктора Adriana Carra (Британский госпиталь, Буэнос-Айрес), сопоставлялась эффективность терапии ГА по сравнению с естественным течением РС. В группе ГА среднегодовая частота обострений достоверно снизилась на 86% – приблизительно до частоты одного обострения за 4,7 года (p < 0,0001); у 56,9% пациентов обострений вообще не наблюдалось. Примерно у 3/4 пациентов (73%), непрерывно получавших ГА, отмечено отсутствие изменений или даже улучшение по шкале EDSS; 76% пациентов через 6,7 ± 2,6 года были способ-

ны самостоятельно передвигаться. Нарастание балла EDSS до 4,0 и 6,0 было достоверно менее частым в группе ГА по сравнению с естественным течением заболевания ($p < 0,0001$). Этот результат, по мнению исследователей, позволяет предположить, что лечение ГА изменяет развитие заболевания в долгосрочной перспективе.

Оптимизация терапии у пациентов с НАТ

Хотя клиническое значение НАТ остается неоднозначным, канадские исследователи ранее представили отчет, показывающий, что НАТ уменьшают клиническую эффективность лечения. Доктор Cavit Voz и соавторы (Центр РС Британского Колумбийского университета) обследовали группу больных из 262 человек, каждый из которых получал терапию ИНФβ на протяжении 3–10 лет. Несмотря на то что частота обострений достоверно снизилась на фоне терапии, она была достоверно выше у НАТ-позитивных пациентов в течение как третьего ($p < 0,056$), так и четвертого ($p < 0,027$) года терапии.

Показано, что ГА эффективен у пациентов с нейтрализующими антителами. В исследовании Marco Sarobianco (Региональный центр РС, Орбассано, Италия) 27 НАТ-позитивных пациентов были переведены на ГА. В среднем последующий период наблюдения составил 32,5 мес, в ходе которых они оставались НАТ-позитивными. На фоне терапии Копаксоном среднегодовая частота обострений достоверно снизилась с 0,32 до 0,21, а количество пациентов без обострений возросло с 52,6 до 57,9%. Время до первого обострения было достоверно дольше по сравнению с ИНФβ. По заключению группы исследователей, Копаксон снижает активность заболевания и должен рассматриваться в качестве альтернативной терапии у НАТ-позитивных пациентов.

Нейропротекция и нейродегенерация при РС

Механизмы действия ГА, связанные с возможным влиянием на про-

грессирование РС, изучаются особенно активно. Доктор Ricarda Diem (Университетская клиника РС, Заарланд, Германия) пояснил, что по результатам экспериментов на животных ГА обладает нейропротективными свойствами, а также способствует регенерации нейронов. К важным нейропротективным механизмам относят противовоспалительные эффекты подавления действия окиси азота, фактора некроза опухоли, CD8-лимфоцитов и других цитокинов, а также уменьшение отека. Имеются доказательства того, что ГА может подавлять механизмы эксайтотоксичности (гиперактивацию глутаматного каскада, избыточное поступление кальция и натрия в клетку), а также предупреждать развитие гипонергетического состояния благодаря воздействию на митохондриальную дисфункцию и свободнорадикальное окисление. ГА-активированные Т-лимфоциты продуцируют мозговой нейротрофический фактор (BDNF), активирующий защитные сигнальные пути, и, таким образом, повышают жизнеспособность нейронов. Мозговой нейротрофический фактор может также оказаться вовлеченным в индуцированный ГА процесс образования новых нейронов из полипотентных клеток-предшественников (нейрогенез). По мнению доктора Diem, "...это исключительно волнующая тема, так как многие десятилетия существовало общее представление о том, что при повреждении мозга у взрослых нейроны неспособны к регенерации". Последние исследования показывают обратное. Так, нейротрофический мозговой фактор стимулирует привлечение полипотентных клеток в субэпендимную зону боковых желудочков и их последующую дифференцировку в нейроны. На конгрессе также были представлены данные о том, что ГА-активированные Т2-хелперы и макрофаги в культуре синтезируют не только нейротрофический мозговой фактор, но также инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Более того, показано, что питательная среда, кондиционированная ГА-активированными Т-лим-

фоцитами, стимулирует созревание олигодендроцитов из полипотентных клеток, выделенных из мозга мыши. Исследователь Claudia Silva (Институт клинической нейробиологии, Калгари, Канада) продемонстрировала, что при лизолецитин-индуцированной демиелинизации спинного мозга количество олигодендроцитов в месте повреждения было выше у мышей, ежедневно получавших инъекции ГА, по сравнению с группой плацебо. Эти эксперименты демонстрируют, что регуляция процессов воспаления с помощью таких препаратов, как ГА, может способствовать нейрорегенерации.

Утомляемость, качество жизни и приверженность терапии

Терапия ГА также оказывает положительное влияние на утомляемость, качество жизни и работоспособность пациентов с ремиттирующим РС. Согласно проведенным ранее исследованиям, ГА в большей степени, чем ИНФβ, уменьшает утомляемость. Этот же вывод был подтвержден в проспективном многоцентровом исследовании FOCUS, недавно проведенном в Голландии, Швеции и Бельгии. Исследователи под руководством Peter Jongen (Центр лечения РС, Неймеген, Голландия) обследовали 197 человек, из которых 106 никогда не получали ИМТ. Всем пациентам в течение 12 мес проводилась терапия ГА. У 152 человек, завершивших исследование, балл по шкале утомляемости (FIS) достоверно уменьшался через 6 и 12 мес после начала лечения в общей группе ($p = 0,0001$ и $p = 0,006$ соответственно), а также в подгруппе пациентов, никогда ранее не получавших ИМТ ($p = 0,0001$ и $p = 0,0051$ соответственно). Этот эффект наблюдался по всем показателям шкалы утомляемости: когнитивному, социальному, физическому. Уровень качества жизни (Leeds QoL-Q) также достоверно повысился ($p < 0,0001$) при сопоставлении состояния пациентов исходно и спустя 6 и 12 мес как в общей группе, так и в подгруппе пациентов, ранее не получавших ИМТ.

Во втором представленном исследовании доктор Simone Kern (Центр РС, Дрезден, Германия) проанализировал эффект 12-месячной терапии ГА у 291 пациента, ранее не получавших ИМТ. В ходе терапии ГА проявления утомляемости, оценивавшиеся пациентами самостоятельно и с помощью модифицированной шкалы утомляемости (MFIS), достоверно уменьшались ($p \leq 0,001$). По сравнению с периодом до начала лечения в два раза большее количество пациентов не пропустили ни одного рабочего дня. Эти положительные результаты были связаны со стабилизацией изменений в двигательной сфере (изменение

балла по EDSS: $-0,13$, $p < 0,05$) и снижением количества очагов, накапливающих контраст на МРТ ($p < 0,05$).

Показано, что наибольшее влияние на приверженность к ИМТ оказывает качество жизни пациентов. Профессор Jerome de Seze и соавторы (Университет Страсбурга, Франция) провели опрос 202 пациентов с целью сравнить их отношение к лечению четырьмя иммуномодулирующими препаратами: ИНФβ-1a в виде внутримышечных инъекций, ИНФβ-1b, ИНФβ-1a и ГА в виде подкожных инъекций. По полученным данным, ни частота, ни способ введения, ни побочные эффекты не оказывали влияния на приверженность к тера-

пии. Способ и частота введения препарата также не влияли на качество жизни пациентов. Однако пациенты достоверно чаще воспринимали Копаксон как более безопасный препарат, отмечали менее выраженную утомляемость ($p < 0,05$) и имели меньше гриппоподобных симптомов ($p < 0,005$) после инъекций ГА по сравнению с ИНФβ. Эти побочные эффекты негативно влияли на восприятие пациентами качества жизни, которое было лучше в группе получавших ГА по сравнению с другими препаратами. По заключению авторов, эти результаты подчеркивают значимость терапии Копаксоном для сохранения качества жизни пациентов.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81 166.