

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

А. Волков¹, кандидат медицинских наук,
И. Крылова², профессор, доктор медицинских наук

¹Городская поликлиника №69, Москва

²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: krylirina@gmail.com

Рассматриваются основные препараты для лечения рассеянного склероза и механизмы их действия.

Ключевые слова: рассеянный склероз, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее белое и серое вещество ЦНС и вызывающее нарушение неврологических функций. РС впервые описал в 1868 г. Жан-Мартен Шарко.

Распространенность РС составляет от 5 до 80 на 100 тыс. жителей, страдают им преимущественно женщины [45]. В настоящее время в мире насчитывается, по разным оценкам, от 2,5 до 3 млн больных РС, при этом около 450 тыс. зарегистрировано в Европе и 250–400 тыс. — в США.

РС относят к мультифакторным заболеваниям; оно развивается в результате иммунной реакции на антигены собственного организма у генетически предрасположенных индивидуумов и, возможно, под воздействием некоторых факторов окружающей среды (при недостаточности витамина D, солнечного света, курении и вследствие инфекции). Доказано присутствие нейродегенеративного компонента в самом начале заболевания [11], тем не менее нейродегенерация превалирует на поздних стадиях болезни [27, 29].

Патофизиологической характеристикой РС является мультифокальное воспаление ЦНС, вызывающее демиелинизацию, повреждение аксонов и астроцитоз. В результате нарушается проведение нервных импульсов [27] и развиваются симптомы РС, включающие чувствительные, двигательные, зрительные, координаторные, сфинктерные и когнитивные расстройства, а также повышенную утомляемость.

Чаще (80–85%) течение РС ремиттирующее (РС_р) и характеризуется чередованием периодов обострений и ремиссий [40]. Обычно 1-е обострение РС называют клинически изолированным синдромом, когда клинические данные и результаты обследования подтверждают раннюю картину РС_р, но этих критериев недостаточно для диагностики РС_р [34]. Примерно у 60–70% пациентов с РС_р в дальнейшем развивается вторично прогрессирующее течение заболевания, и примерно у 10% больных отмечается первично прогрессирующее или прогрессирующе-ремиттирующее течение.

Принято считать, что клинические обострения и появление на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) очагов, накапливающих контрастное вещество гадолиний, отражают активный воспалительный процесс [21]. С другой стороны, прогрессирование инвалидизации и развитие атрофии головного и спинного мозга представляют собой проявления

нейродегенеративного процесса, сопровождающего воспаление в ЦНС. Таким образом, препараты, влияющие на иммунную систему, должны предотвращать воспаление в ЦНС и обострения РС. Кроме того, они, возможно, также позволяют уменьшить (хотя бы частично) нейродегенеративный процесс, особенно при раннем назначении. Известно, что нейродегенерация может протекать и без признаков воспаления при РС, тем не менее такая стратегия менее эффективна на поздней стадии болезни, когда повреждение, вызванное чрезмерной активностью иммунной системы, уменьшается и в нейродегенеративном процессе ведущую роль играют невоспалительные механизмы.

Принципиальные возможности для влияния на разные этапы патогенеза РС следующие:

- замедлить развитие заболевания;
- защитить миелиновые оболочки нервных клеток от атаки иммунной системы;
- перехватить иммунные клетки в лимфатических узлах (это возможно лишь у пациентов, переболевших ветряной оспой и имеющих иммунитет к этому заболеванию);
- защитить головной и спинной мозг от попадания иммунных клеток.

Обострением РС считают появление новых симптомов, которые длятся не менее 24 ч и возникают не ранее, чем через 30 дней после предыдущего обострения при отсутствии повышения температуры или наличия инфекции [33]. При клинически малозначимых обострениях, особенно при незначительных расстройствах чувствительности, чаще рекомендуют динамическое наблюдение. С другой стороны, обнаружение очагов на МРТ, в которых накапливается контрастный препарат, расценивают как проявление активного воспаления, требующего лечебного вмешательства, даже если такое обострение клинически не проявляется. Тем не менее общая точка зрения на лечебную тактику в таких случаях пока отсутствует. При тяжелых и инвалидизирующих обострениях терапией 1-й линии считается раннее назначение глюкокортикостероидов (ГКС) в высоких дозах. Так, показано, что курс метилпреднизолона в высоких дозах способствует более быстрому восстановлению [41], однако оптимальный режим такой терапии еще не установлен. Наиболее распространено назначение метилпреднизолона в дозе 500–1000 мг внутривенно (в/в) ежедневно в течение 3–5 дней. С учетом тяжести обострения возможны изменение продолжительности лечения и назначение дополнительного курса преднизолона внутрь в малых дозах, тем не менее пока преимущества дополнительного его назначения не подтверждены.

В клиническом исследовании ретробульбарного неврита (Optic Neuritis Treatment Trial) назначение ГКС в малых дозах после 3-дневной пульс-терапии не влияло на восстановление зрения. Более того, назначение преднизолона в суточной дозе 1 мг/кг в течение 14 дней в этом исследовании было связано с повышением риска повторного ретробульбарного неврита [4]. В настоящее время в практике лечения ретробульбарного неврита в основном используют 3-дневный курс ГКС, хотя при более тяжелых обострениях назначают 5-дневный и даже 7-дневный курс метилпреднизолона в/в; без дополнительного назначения ГКС внутрь.

Короткие курсы ГКС, как правило, хорошо переносятся пациентами. Побочные эффекты включают бессонницу, эмоциональные расстройства, повышение уровня глюкозы в крови, а также риска развития инфекций и асептического некроза костей.

Альтернативой в/в пульс-терапии может быть курс перорального высокодозного метилпреднизолона. При этом абсорбция и биодоступность вводимого в/в и перорального метилпреднизолона сопоставима, и лечение, как правило, хорошо переносится [23]. В нескольких исследованиях [42] эффективность лечения пероральными и в/в ГКС существенно не различалась.

В Великобритании Национальный институт качественного здравоохранения и ухода (NICE) рекомендует при обострениях РС назначение метилпреднизолона внутрь в дозе 500 мг в течение 5 дней. Однако пока клинические исследования на большой популяции больных отсутствуют, кроме того, не известно точно, какая доза и каких ГКС биоэквивалентна 500 и 1000 мг в/в метилпреднизолона. В настоящее время проводятся 2 крупных сравнительных исследований эффективности перорального и в/в метилпреднизолона в высоких дозах при обострениях РС – OMEGA (Oral Megadose Corticosteroid Therapy of Acute Exacerbations of Multiple Sclerosis) и COPOUSEP (Efficacy and Safety of Methylprednisolone Per os Versus IV for the Treatment of Multiple Sclerosis (MS) Relapses).

По данным Североамериканского исследовательского комитета по рассеянному склерозу (NARCOMS), примерно у 30 и 38% больных, получающих соответственно метилпреднизолон в/в и внутрь, не удается при обострении РС достигнуть значимого восстановления [26]. В качестве альтернативы для пациентов, плохо переносящих высокие дозы стероидов или рефрактерных к ним, FDA в 2012 г. одобрило применение АКТГ в виде геля для внутримышечных (в/м) или подкожных (п/к) инъекций. АКТГ назначают в дозе 80–120 ЕД на срок от 5 дней до 3 нед. По данным некоторых авторов [36], эффект АКТГ отмечается у 55–60% пациентов, рефрактерных к ГКС.

Другим вариантом лечения, особенно при инфекционном заболевании с лихорадкой или в случае противопоказаний к назначению ГКС, может быть курс в/в иммуноглобулина (в суточной дозе 400 мг/кг в течение 5 дней) [16]. Плазмаферез используется при тяжелых обострениях, рефрактерных к лечению ГКС или в/в иммуноглобулинами [24].

Согласно имеющимся данным, нет оснований для назначения повторных курсов метилпреднизолона, АКТГ, в/в иммуноглобулинов или плазмафереза для профилактики обострений или прогрессирования инвалидизации у больных РС.

Некоторые препараты, влияющие на иммунные процессы, позволяют контролировать воспаление, предотвращать обострения и, возможно, замедлять прогрессирование неврологических нарушений, особенно на ранней стадии заболевания. Они получили название «препараты, изменяющие течение РС» (ПИТРС). Современная их классификация выделяет:

- ПИТРС 1-й линии (интерфероны-β и глатирамера ацетат – ГА);
- пероральные ПИТРС (финголимод и другие модуляторы S1P-рецепторов, кладрибин, терифлуномид, диметил фумарат, лаквинимод);
- ПИТРС на основе моноклональных антител (натализумаб, алемтузумаб, даклизумаб, окрелизумаб, офатумумаб).

Интерфероны-β и ГА традиционно считают основой терапии ремиттирующего РС. Хотя эти лекарственные средства применяют только в инъекционных формах, они являются препаратами 1-й линии благодаря оптимальному профилю

эффективности и безопасности. Механизм их действия недостаточно выяснен. Общеизвестно, что в основе эффекта лежит иммуномодуляция, а именно, «переключение» профиля цитокинов с провоспалительного, характерного для Т-хелперов 1-го типа (Th1), на Th2 тип [31]. Интерферон- β активирует более 100 генов, связываясь с сайтами ISRE (interferon sensible response element). Одним из важных результатов такого эффекта является снижение экспрессии интегринов, молекул адгезии и матриксных металлопротеаз, что уменьшает проникновение воспалительных клеток через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [45]. В отличие от β -интерферонов, ГА не оказывает непосредственного влияния на эндотелий сосудов мозга, но, напоминая по структуре основной белок миелина, изменяет свойства иммунных клеток на периферии и, таким образом, снижает воспаление, вызванное проникновением этих клеток в мозг [32]. Такой механизм действия обычно называют непрямым супрессией. В результате не только снижается частота обострений, но и достигается нейропротективный эффект. Последний связывают с повышением уровня нейротрофических факторов, таких как brain derived neurotrophic factor (BDNF) [1, 14, 32]. В клинических исследованиях β -интерфероны несколько превосходили ГА по влиянию на количество очагов, выявляемых на МРТ, накапливающих гадолиний, но уступали по влиянию на потерю вещества (атрофию) головного мозга [6]. Сравнение клинических показателей эффективности ГА и интерферонов в высоких дозах [6, 25] продемонстрировало примерно одинаковые результаты. Эти препараты уменьшают частоту обострений на 30% и снижают рост инвалидизации на 12–37% в год [3]. Данные клинического исследования [21], изучавшего возможные синергичные эффекты комбинации интерферона- β -1а в дозе 44 мкг 3 раза в неделю и ГА в сравнении с каждым из этих препаратов по отдельности не показало преимуществ комбинированного лечения в отношении частоты обострений или прогрессирования инвалидизации. Сравнительные исследования различных препаратов интерферонов- β выявило преимущество их использования в высоких дозах над низкими (интерферон- β -1а – 30 мг в/м 1 раз в неделю) [39].

Наиболее частыми побочными эффектами интерферонов- β являются кожные реакции, гриппоподобные симптомы, нарастание усталости, асимптомное повышение концентраций ферментов печени и лейкопения. Тяжесть побочных эффектов в большинстве случаев оценивалась как легкая. Вместе с тем известно, что, в отличие от РС, интерфероны- β могут ухудшать течение других аутоиммунных заболеваний. Так, у пациентов с РС, получавших интерферон- β , описано развитие системной красной волчанки [43] и аутоиммунного тиреоидита [8]. Интерфероны- β негативно влияют на течение оптикомиелита Девика [19], относящегося к аутоиммунным заболеваниям ЦНС.

Некоторые пациенты (7 и 49% в зависимости от используемых критериев) не отвечают на лечение интерферонами- β . Полагают, что одной из причин этого является повышение титров нейтрализующих антител (НАТ). Так, в нескольких клинических исследованиях показано, что поддержание высоких титров НАТ в течение длительного времени связано со снижением клинической эффективности интерферонов- β и в ряде случаев даже повышением активности болезни по данным МРТ [8, 35]. Таким образом, рекомендован тщательный мониторинг эффективности иммуномодулирующей терапии интерферонами- β с учетом результатов клинического осмотра, МРТ-данных и показателей тестирования НАТ.

ГА, видимо, обладает оптимальным из всех ПИТРС профилем безопасности как в коротком интервале, так и при длительном приеме (вплоть до 22 лет), и это единственный иммуномодулятор, имеющий категорию В риска при беременности. У него не обнаружено лекарственных взаимодействий. Побочные эффекты ГА включают в себя преимущественно реакции в месте инъекции и быстро проходящие системные реакции у 10–15% пациентов. Несмотря на образование у большинства пациентов, получающих ГА, антител (IgG) к данному препарату, это никак не сказывается на клинических и радиологических характеристиках эффективности лечения [9].

Опыт зарубежных и российских врачей свидетельствует о том, что у большинства пациентов, продолжающих принимать ГА или интерфероны- β в течение 10 и более лет, существенно уменьшается количество обострений и прогрессирование РС. Так, согласно данным [12], у пациентов, которые получали ГА в течение 10 лет, отмечалось снижение частоты обострений более чем на 80% (от 1,18 обострений в год до начала исследования до 1 обострения в 5 лет), отсутствие существенного прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS.

К сожалению, до сих пор не разработаны методы диагностики, которые позволяют надежно предсказать эффективность лечения интерферонами- β и ГА. Оценка проводится лишь ретроспективно, с учетом клинических и радиологических характеристик течения болезни, хотя есть основания предполагать, что благодаря достижениям фармакогенетики такой прогноз вскоре будет возможен. Такая задача, как повышение приверженности пациентов лечению, может решаться путем разработки новых лекарственных форм, требующих менее частых инъекций. В частности, новой модификацией интерферона- β является добавление молекул полиэтиленгликоля (ПЭГ), что повышает стабильность, растворимость и время полужизни препарата, а следовательно, позволяет увеличить интервалы между инъекциями. Недавно проведено клиническое исследование III фазы ПЭГ-интерферона- β -1а, который назначали в инъекциях через 2 или 4 нед в дозе 125 мкг при РС_p. По итогам применения этого лекарства через 1 и 2 года установлено уменьшение частоты обострений примерно на 1/3 по сравнению с плацебо, а также образования новых или увеличения имевшихся очагов головного мозга на T2-режиме МРТ примерно на 1/3 для инъекций 1 раз в 4 нед и на 2/3 – для инъекций каждые 2 нед [39].

Также изучается возможность увеличения интервала между инъекциями ГА. Проведено 2 небольших исследования с введением 20 мг ГА ежедневно и через день [20] или 2 раза в неделю [37]. В течение 2 лет различий в группах по частоте обострений, прогрессированию инвалидизации и количеству очагов на T2-МРТ или накапливающих гадолиний не выявлено, хотя размеры исследований не позволяют делать какие-либо определенные заключения.

Таким образом, терапия интерферонами- β и ГА позволяет добиться хорошего длительного контроля над течением РС в определенной группе пациентов. Отбор таких больных, точнее, исключение пациентов, у которых лечение неэффективно, проводится на основании ретроспективного анализа клинических и радиологических данных, для чего в среднем требуется около 2 лет регулярных наблюдений. Альтернативой в будущем может стать прогноз по результатам фармакогенетических исследований. Разработка новых форм препаратов, требующих менее частых инъекций, позволит повысить приверженность больных лечению.

После появления инъекционных ПИТРС, определивших стандарты иммуномодулирующей терапии РС, стало очевидно, что новые лекарственные средства должны отличаться не только удобством применения, но и превосходить существующие по эффективности, быть безопасными и хорошо переноситься пациентами. И хотя уже одобренные в США и ЕС (финголимод – Gilenya, терифлюномид – Aubagio и диметил фумарат – Tecfidera) и находящиеся на этапе клинических исследований III фазы (сипонимод и лаквинимод) пероральные ПИТРС в определенной степени соответствуют этим критериям, вряд ли можно сказать, что они вызовут революцию в лечении РС. Скорее, эти лекарственные препараты заполняют определенные ниши в соответствии с индивидуальными особенностями течения РС и предпочтениями пациента.

Первым пероральным ПИТРС для лечения РС_p, получившим одобрение регуляторных органов США и ЕС, был финголимод. Этому препарату присущ новый механизм действия, он является антагонистом нормального эндогенного сфингозин-1-фосфата. Лимфоциты в норме покидают лимфатические узлы по градиенту концентрации С1Ф, направляющим их обратно в кровоток. Финголимод связывается с рецепторами С1Ф на неактивированных и активированных лимфоцитах, временно блокируя возможность этих клеток отвечать на сигнал С1Ф. Таким образом, при РС действие финголимодом заключается в задержке аутореактивных лимфоцитов в лимфатических узлах, вдали от ЦНС, где они инициируют воспаление и повреждение [5]. Кроме того, финголимод – это липофильная молекула; она и проникает через ГЭБ, где может напрямую влиять на клетки ЦНС [1]. В ЦНС рецепторы С1Ф экспрессируются на олигодендроцитах, астроцитах, нейронах и микроглии [10]. Исследования *in vitro* показали, что финголимод способствует поддержанию жизнеспособности олигодендроцитов и стимулирует ремиелинизацию [1]. Последнее дает надежду на получение нейропротективного эффекта этого препарата при РС.

Клинические исследования при РС_p показали, что эффективность финголимодом превосходит инъекционные ПИТРС 1-й линии. В частности, достигнуто уменьшение частоты обострений примерно на 50% по сравнению с плацебо и с интерфероном-β-1a в/м 1 раз в неделю [7, 17], снижение прогрессирования инвалидизации на 30% и уменьшение атрофии мозга на 30% по сравнению с плацебо [7, 17] для дозы 0,5 мг в день. При сравнении финголимодом в дозах 0,5 мг и 1,25 мг в день отчетливого дозозависимого эффекта не наблюдалось, но в группе пациентов, получавших финголимод в более высокой дозе, отмечалось больше побочных эффектов. Было зарегистрировано 2 смертельных случая от герпетических инфекций, оба у пациентов, получавших финголимод в более высокой дозе (1,25 мг ежедневно). В 1 случае смерть наступила в результате диссеминированной инфекции *Varicella zoster* у пациента, не обладавшего иммунитетом к вирусу. Таким образом, в настоящее время рекомендовано проверять наличие антител к вирусу герпеса перед началом лечения финголимодом и проводить иммунизацию при отрицательном результате. В настоящее время финголимод одобрен только в дозе 0,5 мг в США как препарат 1-й линии, в ЕС и России – как альтернативный препарат в случае недостаточной эффективности интерферонов или как препарат 1-й линии при тяжелом течении РС с частыми обострениями и быстрым нарастанием инвалидизации.

Противопоказания к применению финголимодом включают недавний инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию,

инсульт или ТИА, острую сердечную недостаточность в течение предыдущих 6 мес, наличие сердечной блокады II или III степени типа Мобитц II или синдром слабости синусового узла (если у пациента не установлен функционирующий водитель ритма), наличие в анамнезе симптоматической брадикардии или увеличенного интервала QT на ЭКГ, а также лечение антиаритмическими препаратами классов Ia или III. До и после приема 1-й дозы финголимодом необходима регистрация ЭКГ, и после первой дозы требуется мониторинг частоты сердечных сокращений и АД в течение нескольких часов. Пациентов, принимающих финголимод, должен наблюдать офтальмолог для исключения макулярной отечности перед и спустя 3–4 мес после начала лечения. У пациентов с заболеваниями легких в анамнезе необходимо исследование функций дыхания; в случае обнаружения отклонений предпочтительно отказаться от этого препарата. Как и при применении всех ПИТРС, женщины должны пользоваться надежными методами контрацепции.

В клинических исследованиях изучают еще несколько агонистов рецепторов S1P (сипонимод-BAF312, ONO-4641, RPC-1063, GSK2018682). В отличие от финголимодом они обладают большей рецепторной селективностью, не требуют фосфорилирования *in vivo* и имеют оптимизированный фармакокинетический профиль, что должно сказаться на уменьшении побочных эффектов. Период элиминации финголимодом может занимать около 2 мес, тогда как сипонимод выводится из организма в течение 7 дней после его отмены.

Терифлюномид представляет собой иммуносупрессивный препарат, подавляющий пролиферацию быстроделющихся клеток. Однако по результатам клинических исследований при терапии терифлюномидом риск инфекций не повышается. Это может объясняться особенностями механизма действия данного лекарства. Терифлюномидом блокирует дигидрооротатдегидрогеназу. Этот фермент необходим для синтеза пиримидинов *de novo*, а следовательно, для синтеза ДНК в быстропролиферирующих лимфоцитах. В то же время клетки иммунной памяти при встрече с антигеном могут делиться и пролиферировать, используя небольшие количества пиримидинов из «запасных» метаболических путей [32]. Таким образом, ранее приобретенный клеточный иммунитет не страдает.

Терифлюномидом имеет категорию X риска применения во время беременности и может использоваться у женщин детородного возраста только на фоне надежной контрацепции. Перед началом приема этого препарата рекомендованы проведение теста на беременность, подсчет лимфоцитов крови, анализ печеночных ферментов, контроль АД и обследование на туберкулезную инфекцию. Контроль печеночных трансаминаз должен осуществляться ежемесячно в течение 6 мес. Число лимфоцитов также определяют каждые несколько месяцев.

Возможные побочные эффекты включают повышение уровня печеночных трансаминаз, истончение волос, тошноту, диарею, периферическую нейропатию и повышение АД. Терифлюномидом имеет длительный период полувыведения (>6 мес), тем не менее при приеме холестирамина или активированного угля быстрое его выведение достигается через 7–14 дней.

Этот пероральный препарат получил одобрение регуляторов США и ЕС в марте 2013 г. для лечения РС_p в дозе 240 мг дважды в день. Ранее диметил фумарат в течение десятилетия применяли в Европе в качестве компонента лекар-

ства фумадерм в лечении псориаза [22]. Механизм действия диметил фумарата, предположительно, связан с противодействием окислительному стрессу. По безопасности и эффективности этот препарат может конкурировать с копаксоном, сегодня это единственный пероральный ПИТРС, эффективность которого в клинических исследованиях сравнивали с ГА. По результатам исследования III фазы CONFIRM диметил фумарат в дозе 240 мг 2 раза и 3 раза в день не уступал ГА по всем показателям эффективности. Среди побочных эффектов диметил фумарата, частота которых была на 5% выше, чем в контроле, отмечались покраснение кожи, изменения в желудочно-кишечном тракте (диарея, тошнота, боль в верхних отделах живота), сыпь и лимфопения. Повышения риска серьезных оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований не отмечалось. Изменения лабораторных показателей касались снижения среднего количества лимфоцитов примерно на 30% в течение 1-го года приема препарата с дальнейшей стабилизацией. В некоторых случаях также отмечали повышение уровня печеночных трансаминаз. Сравнение 2- и 3-кратного ежедневного приема диметил фумарата в клинических исследованиях не выявило преимуществ последнего.

Лаквинимод – синтетический пероральный препарат, который проходит клинические исследования III фазы. Его синтез основан на структуре линомида, который изучали в клинических исследованиях при РС в 1990-х годах. Линомид оказался эффективен при РС, однако исследования были приостановлены из-за неожиданно выявленной кардиотоксичности [28]. Такой токсичности не отмечалось при применении лаквинимода. Механизм действия лаквинимода при РС не совсем ясен. Лаквинимод проявляет противовоспалительную активность, которая (по крайней мере, частично) обусловлена подавлением метаболического пути системы NFκB. Лаквинимод уменьшает экспрессию молекул МНС II класса на клетках человека в культуре, что может указывать на его способность подавлять антигенпрезентирование для Т-клеток. Кроме того, лаквинимод проникает через интактный ГЭБ и, таким образом, может оказывать эффекты непосредственно в ЦНС. У него выявлены потенциальные нейропротективные свойства, в частности, повышение уровня BDNF [44]. По результатам 2 клинических исследований III фазы лаквинимод уменьшал количество обострений лишь на 21–23%, но при этом выявлено значительное его влияние на нарастание инвалидизации, а именно – снижение этого показателя на 36% по сравнению с плацебо [9]. В клиническом исследовании III фазы, которое проводится в настоящее время, основной оценкой эффективности является именно прогрессирование инвалидизации. Ожидается,

что это исследование будет завершено в 2018 г. Сообщается о таких побочных эффектах при применении лаквинимода, как временное повышение уровня печеночных трансаминаз у некоторых пациентов, боль в животе, боль в спине, кашель и боли в суставах [9].

Моноклональные антитела, которые исследовали для лечения РС, связываются со специфическими антигенами на поверхности лимфоцитов, блокируя их миграцию через ГЭБ (натализумаб) или вызывая лизис отдельных клеточных популяций (окрелизумаб, офатумумаб, алемтузумаб, даклизумаб). Для этих препаратов характерна, с одной стороны, высокая эффективность при контроле обострений РС, а с другой – потенциально опасные осложнения, такие как серьезные инфекции, в том числе мультифокальная лейкоэнцефалопатия (натализумаб) и аутоиммунные заболевания (алемтузумаб, даклизумаб). Поэтому с учетом соотношения «польза–риск» моноклональные антитела рассматриваются как альтернативный вариант для пациентов с изначально активным течением РС или после неудачного лечения интерферонами-β или ГА.

Натализумаб – первое моноклональное антитело, зарегистрированное в США и ЕС для терапии РС_p. Натализумаб блокирует α-4-субчастицу рецептора VLA-4, который экспрессируется активированными Т-клетками и другими мононуклеарными клетками крови. VLA-4 взаимодействует с молекулой адгезии на эндотелии VCAM-1 и фибронектином в ткани, что позволяет клеткам прикрепляться к сосудистой стенке и мигрировать в ткани. Блокада VLA-4 предотвращает миграцию воспалительных клеток из сосудов в ЦНС [3].

Лечение натализумабом может повысить риск обычных и оппортунистических инфекций. Прекращение терапии может привести к возобновлению активности РС через 3–4 мес [30].

Алемтузумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к CD52, небольшого гликопротеина, экспрессируемого на поверхности многих типов клеток белой крови, включая Т- и В-лимфоциты, NK-клетки, моноциты и некоторые подтипы дендритных клеток [15]. Алемтузумаб лизирует клетки, экспрессирующие CD52, посредством антителозависимого цитолиза. Функция молекулы CD52 неизвестна, но она может быть связана с клеточной активацией, так как перекрестное связывание этих молекул ведет к активации Т-клеток.

Даклизумаб – гуманизированное моноклональное антитело к α-субъединице рецептора ИЛ2 [38]. Ранее даклизумаб был разрешен FDA в качестве препарата, ограничивающего отторжение трансплантата почки, но был удален производителем с рынка в 2009 г., вероятно, в связи с уменьшением по-

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ

ГАЛАВИТ®
ИННОВАЦИОННЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ

ГАЛАВИТ® – ПОВЫШАЕТ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ
ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ



КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГАЛАВИТ®

- снижает выраженность воспалительной реакции
- снижает риск развития осложнений воспаления
- сокращает длительность болезни
- способствует стабильной и продолжительной ремиссии
- повышает качество жизни пациентов

ОПТИМАЛЬНАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ «ТРИ ПЯТЕРКИ» КУРС 15 ДОЗ ЗА 1 МЕСЯЦ

- Первые 5 дней: 5 доз по 100 мг ежедневно
- Следующие 10 дней: 5 доз по 100 мг через день
- Последующие 15 дней: 5 доз по 100 мг через 2 дня



Перед назначением препарата следует ознакомиться с инструкцией

требностей рынка, но не из-за каких-либо проблем безопасности. Несмотря на узконаправленный механизм действия этого препарата, активность его при РС не совсем ясна. Было показано, что применение даклизумаба приводит к повышению количества CD56 светлых НК-клеток, которые оказывают регуляторный эффект в отношении иммунной системы [2]. Эта регуляция может быть связана с лизисом активированных Т-клеток перфоринзависимым путем. Тем не менее неясно, является ли это единственным механизмом действия этого препарата.

После отмены препарата не зарегистрировано возобновления активности РС, как в случае с натализумабом. Переносимость лечения в целом оставалась хорошей, но были сообщения о побочных эффектах (преимущественно со стороны кожи и печени) и аутоиммунных заболеваний [13]. Зарегистрирован 1 летальный случай из-за аутоиммунного гепатита у пациента, получавшего даклизумаб в высокой дозе.

Окрелизумаб и офатумумаб – моноклональные антитела к молекуле CD20, которую обнаруживают только на В-лимфоцитах. Окрелизумаб, как и другое известное моноклональное антитело, ритуксимаб, разрушает В-лимфоциты путем клеточного лизиса, но в отличие от последнего не требует участия комплемента. Офатумумаб связывается с другим участком CD20 и имеет более медленную скорость диссоциации. По результатам клинических исследований II фазы эти препараты существенно уменьшали количество очагов, накапливающих контрастный препарат [18].

Таким образом, активные разработки в области создания новых лекарственных препаратов для лечения РС, основанные на новых подходах к лечению, позволяют надеяться, что в скором времени РС удастся победить.

Литература

1. Aktas O., Kury P., Kieseier B., Hartung H.P. Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis // *Nat. Rev. Neurol.* – 2010; 6: 373–82.
2. Bielekova B., Howard T., Packer A. et al. Effect of anti-CD25 antibody daclizumab in the inhibition of inflammation and stabilization of disease progression in multiple sclerosis // *Arch. Neurol.* – 2009; 66: 483–9.
3. Bielekova B., Becker B. Monoclonal antibodies in MS: mechanisms of action // *Neurology.* – 2010; 74: 31–40.
4. Berger J. Functional improvement and symptom management in multiple sclerosis: clinical efficacy of current therapies // *Am. J. Manag. Care.* – 2011; 17 (Suppl. 5): 146–53.
5. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system // *Br. J. Pharmacol.* – 2009; 158: 1173–82.
6. Cadavid D., Wolansky L., Skurnick J. et al. Efficacy of treatment of MS with IFNβ-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study // *Neurology.* – 2009; 72 (23): 1976–83.
7. Calabresi P., Goodin D., Jeffery D. et al. Efficacy and Safety of Fingolimod Versus Placebo: Primary Outcomes from the Phase 3 FREEDOMS II Study in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis / Lyon, France: ECTRIMS, 2012.
8. Calabresi P., Kieseier B., Arnold D. et al. Clinical Efficacy and Safety of Peginterferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis: Data from the Pivotal Phase 3 ADVANCE Study / San Diego, USA: AAN, 2013.
9. Comi G., Jeffery D., Kappos L. et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* – 2012; 366: 1000–9.
10. Deogracias R., Yazdani M., Dekkers M. et al. Fingolimod, a sphingosine-1 phosphate receptor modulator, increases BDNF levels and improves symptoms of a mouse model of Rett syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2012; 109: 14230–5.
11. Ellwardt E., Zipp F. Molecular mechanisms linking neuroinflammation and neurodegeneration in MS // *Exp. Neurol. Epub.* – 2014; 262 (Pt. A): 8–17.
12. Ford C., Johnson K., Lisak R. et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients // *Mult. Scler.* – 2006; 12 (3): 309–20.
13. Gold R., Giovannoni G., Selmaj K. et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2013; 381: 2167–75.
14. Gorelik L., Lerner M., Bixler S. et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML Risk Stratification // *Ann. Neurol.* – 2010; 68: 295–303.
15. Hu Y., Turner M., Shields J. et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model // *Immunology.* – 2009; 128: 260–70.
16. Irvine K., Blakemore W. Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration // *Brain.* – 2008; 131: 1464–77.
17. Kappos L., Radue E., O'Connor P. et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* – 2010; 362: 387–401.
18. Kappos L., Li D., Calabresi P. et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet.* – 2011; 378: 1779–87.
19. Kim S., Kim W., Li X. et al. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? // *Mult. Scler.* – 2012; 18 (10): 1480–3.
20. Mancardi G., Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis // *Lancet Neurol.* – 2008; 7: 626–36.
21. Martinelli V., Cocco E., Capra R. et al. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone // *Neurology.* – 2011; 77: 1887–95.
22. Meissner M., Valesky E., Kippenberger S. et al. Dimethyl fumarate – only an anti-psoriatic medication? // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2012; 10: 793–801.
23. Metz L., Sabuda D., Hilsden R. et al. Gastric tolerance of high-dose pulse in multiple sclerosis // *Neurology.* – 1999; 53: 2093–6.
24. Mi S., Miller R., Lee X. et al. LINGO-1 negatively regulates myelination by oligodendrocytes // *Nat. Neurosci.* – 2005; 8: 745–51.
25. Mikol D., Barkhof F., Chang P. et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD) study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial // *Lancet Neurol.* – 2008; 7 (10): 903–14.
26. Nickerson M., Marrie R. The multiple sclerosis relapse experience: patient-reported outcomes from the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) Registry // *BMC Neurol.* – 2013; 13: 119.
27. Noseworthy J., Lucchinetti C., Rodriguez M. et al. Multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* – 2000; 343 (13): 938–52.
28. Noseworthy J., Wolinsky J., Lublin F. et al. Linomide in relapsing and secondary progressive MS: part I: trial design and clinical results North American Linomide Investigators // *Neurology.* – 2000; 54: 1726–33.
29. Nylander A., Hafler D. Multiple sclerosis // *J. Clin. Invest.* – 2012; 122 (4): 1180–8.
30. O'Connor P., Goodman A., Kappos L. et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis // *Neurology.* – 2011; 76: 1858–65.
31. O'Connor P., Wolinsky J., Confavreux C. et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* – 2011; 365: 1293–303.
32. O'Connor P., Wolinsky J., Confavreux C. et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* – 2012; 365: 1293–303.
33. Ontaneda D., Rae-Grant A. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis // *Ann. Indian Acad. Neurol.* – 2009; 12: 264–72.
34. Polman C., Reingold S., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // *Ann. Neurol.* – 2011; 69 (2): 292–302.
35. Rae-Grant A., Eckert N., Bartz S. et al. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity // *Mult. Scler.* – 1999; 5: 179–83.
36. Ross A., Ben-Zacharia A., Harris C. et al. Multiple sclerosis, relapses, and the mechanism of action of adrenocorticotrophic hormone // *Front. Neurol.* – 2013; 4 (21): 1–12.
37. Saccardi R., Mancardi G., Solari A. et al. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life // *Blood.* – 2005; 105: 2601–7.

38. Saidha S., Eckstein C., Calabresi P. New and emerging disease modifying therapies for multiple sclerosis // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2012; 1247: 117–37.

39. Schwid S., Panitch H. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: A multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis // *Clin. Ther.* – 2007; 29 (9): 2031–48.

40. Scott L. Glatiramer acetate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis // *CNS Drugs.* – 2013; 27 (11): 971–88.

41. Sellebjerg F., Barnes D., Filippini G. et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses // *Eur. J. Neurol.* – 2005; 12: 939–46.

42. Sellebjerg F., Frederiksen J., Nielsen P. et al. Double-blind, randomized, placebocontrolled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS // *Neurology.* – 1998; 51: 529–34.

43. Sladkova V., Mares J., Lubenova B. et al. Drug-induced systemic lupus erythematosus in interferon beta-1b therapy // *Neurol. Endocrinol. Lett.* – 2011; 32 (1): 4–6.

44. Thone J., Ellrichmann G., Seubert S. et al. Modulation of autoimmune demyelination by laquinimod via induction of brain-derived neurotrophic factor // *Am. J. Pathol.* – 2012; 180: 267–74.

45. Wee Yong V., Chabot S., Stuve O. et al. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action // *Neurology.* – 1998; 51: 682–9.

MEDICATIONS TO TREAT MULTIPLE SCLEROSIS: THE PRESENT AND THE FUTURE

A. Volkov¹, *Candidate of Medical Sciences; Professor I. Krylova², MD*

¹City Polyclinic Sixty-Nine, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper considers basic medications to treat multiple sclerosis and their mechanisms of action.

Key words: multiple sclerosis, disease-modifying drugs for the treatment of multiple sclerosis.