

В.М. Школьник, О.М. Бараненко, О.В. Погорелов, О.І. Кальбус
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Хворобо-модифікуюча терапія розсіяного склерозу з позицій доказової медицини

З появою хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ) суттєво змінився прогноз для пацієнтів із розсіяним склерозом (РС). Найбільш дієвою стратегією лікування РС на сьогодні є якомога більш ранній початок ХМТ у пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом і рецидивно-ремісивним РС (ППРС) для затримання або запобігання розвитку хвороби. Базовими препаратами, які застосовують для ХМТ, є інтерферон бета і глатирамеру ацетат. У разі неефективності базових препаратів можливе призначення препаратів 2-ї лінії терапії (наталізумаб, мітоксантрон, фінголімод та ін.) як більш ефективних, але при цьому вони спричиняють більш серйозні побічні ефекти. Водночас ще немає узгодженого підходу, коли переводити пацієнтів, які не мають терапевтичного ефекту від базової терапії, на препарати 2-ї лінії терапії, але є препарати цієї групи, дозволені для застосування у пацієнтів із ППРС у ролі 1-ї лінії терапії (фінголімод, диметилфумарат).

Ключові слова: розсіяний склероз, хворобо-модифікуюча терапія, базова терапія, наталізумаб, фінголімод, терифлуномід, диметилфумарат.

Лікування, яке використовується при розсіяному склерозі (РС), має різноманітні завдання з метою: лікування у разі загострень, забезпечення прискорення відновлення функцій, зменшення кількості рецидивів, забезпечення нейропротекції, усунення симптомів, модифікації захворювання і поліпшення якості життя. Найважливіше завдання при РС — уповільнення прогресування інвалідності. Прогресування РС здійснюється за рахунок неповного відновлення після загострення, що веде до поступового погіршення в неврологічному стані й незворотного неврологічного дефіциту. За даними сучасних досліджень, вже на початку РС у поєднанні з руйнуванням мієліну відбувається пошкодження нервових волокон (аксонів), що може призвести до загальної атрофії мозку на ранніх стадіях хвороби. При цьому втрачає мозкової речовини можуть бути постійними, навіть тоді, коли у пацієнта відсутні симптоми загострення та хороше самопочуття. Крім того, до контрастування (яке при магнітно-резонансній томографії (МРТ) відображає гостре запалення) не чутливі помірні пошкодження гематоенцефалічного бар'єру, наявні в неактивних вогнищах, а також у нормальній на вигляд білій речовині. Відсутність контрастного підсилення на МРТ не означає відсутності запалення (Stadelmann C., Bruck W., 2008; Leray E. et al., 2010).

З появою інтерферону бета (ІБ) з'явилася можливість впливати на суттєві патогенетичні механізми захворювання — хворобо-модифікуюча терапія (ХМТ). ХМТ — це лікування, яке призначається на тривалий термін і дозволяє уповільнити природний перебіг хвороби. Зниження частоти рецидивів через ХМТ має позитивні наслідки для хворих. Незважаючи на те що ХМТ зазвичай не покращує самопочуття хворих на РС, це лікування можна розглядати як інвестиції в їх майбутнє. Кілька

великих досліджень (CHAMPS для ІБ-1а, BENEFIT — для ІБ-1b і PreCISE — для глатирамеру ацетату — ГА) підкреслили важливість якнайшвидшого початку лікування РС (Trapp B.D. et al., 1999; Kappos L. et al., 2009; Comi G. et al., 2012).

Препарати для ХМТ РС

На сьогодні для ХМТ РС схвалено 11 препаратів (8 з яких схвалені Food and Drug Administration — FDA), які мають різні механізми дії (всі протизапальні) та різні методи введення (таблиця). Застосування більшості з цих препаратів зосереджено на лікуванні хворих із клінічно ізольованим синдромом (КІС) і рецидивно-ремісивним РС (ППРС) (Granberg T. et al., 2013).

Першими препаратами, з яких почалася ХМТ РС, були ІБ. Механізм дії ІБ полягає у гальмуванні продукції прозапальних і збільшенні вироблення протизапальних цитокинів імуніцитів, зниженні проникності гематоенцефалічного бар'єра для активованих імунікомпетентних клітин, підвищенні рівня нейротрофічних факторів, які беруть участь у ремієлінізації, тощо (IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993; Goodin D.S. et al., 2002).

Інтерферон бета

Результати кількох досліджень класу І свідчать, що підшкірні ін'єкції ІБ-1b через день протягом 5 років знижують частоту і тяжкість рецидивів майже на ½, а також зменшують кількість нових і обсяг старих уражень, за даними МРТ. Великомасштабне рандомізоване дослідження показало відстрочку прогресування хвороби у осіб із вторинно-прогресуючим РС (ВПРС) на 9–12 міс, після лікування ІБ-1b протягом 2–3 років (Kappos L., 1998). Аналогічні дані отримано і для ІБ-1а. При цьому в дослідженнях класу І показано, що рання терапія

ІБ уповільнює трансформацію КІС у достовірний РС (Jacobs L.D. et al., 1996; 2000; PRISMS Study Group, 1998).

Поширеним побічним ефектом, принаймні на початкових тижнях прийому ІБ, є грипopodobні симптоми (у 50% випадків). Для зменшення вираженості цих симптомів пацієнтам рекомендується приймати ліки перед сном, а також включити у прийом ацетамінофен або ібупрофен за 30 хв до кожної ін'єкції. Також поширеним явищем при прийомі ІБ є реакції у місці ін'єкції (набряк, почервоніння, знебарвлення чи біль (26% випадків)), у зв'язку з чим пацієнтам рекомендується змінювати місце ін'єкцій. Некроз у місці ін'єкції відзначають у ≈5% пацієнтів протягом 1–4 міс терапії, а в деяких випадках навіть після 1 року лікування (Devonshire V. et al., 2011).

У частини хворих, які приймають ІБ-1а або ІБ-1b, виробляються нейтралізуючі антитіла (НАТ) до молекули ІБ. Деякі неврологи вважають, що це важливий фактор, на який слід звертати увагу при лікуванні пацієнтів, які отримують ІБ. НАТ виявляють у 5–10% хворих, які приймають ІБ-1а і у 15–30% — ІБ-1b. Цілком імовірно, що наявність НАТ, особливо в постійно високих титрах (>100–200 нейтральних одиниць/мл), пов'язана зі зниженням рентгенологічної та клінічної ефективності лікування ІБ. Однак через мінливість даних про поширеність і факту зникнення НАТ у більшості пацієнтів навіть при продовженні лікування (особливо у осіб з низьким титром НАТ), різницю між цими формами ІБ ще важко визначити. Зараз здається очевидним, що ІБ-1а, який розроблено для внутрішньом'язових ін'єкцій, менш імуногенний, ніж ІБ (ІБ-1а чи ІБ-1b), що призначається кілька разів на тиждень підшкірно. Незважаючи на те що наявність стійких високих титрів НАТ пов'язана зі зниженням рентгенологічних і клінічних терапевтичних

Таблиця				Препарати для ХМТ РС	
Препарат	Рік впровадження	Лінія/тип перебігу	Методика застосування	Рівень доказовості	Побічні дії
ІБ-1b	1993	1/PPPC, ВПРС	250 мкг через день підшкірно	Рівень А	Грипоподібний синдром, місцеві реакції
ІБ-1a	1996	1/КІС, РРРС	30 мкг 1 раз на тиждень внутрішньом'язово 44 мкг 3 рази на тиждень підшкірно	Рівень А	Грипоподібний синдром, місцеві реакції
ГА	1996	1/КІС, РРРС	20 мг щодня підшкірно	Рівень А	Місцеві реакції, міалгія, депресія, відчуття стискання у грудях
Мітоксантрон (МК)	2000	3/високоактивний перебіг РРРС, ВПРС	12 мг/м ² поверхні тіла кожні 3 міс 8–12 разів за 2–3 роки (140 мг/м ²)	Рівень В	Систолічна дисфункція, лейкокемія, застійна серцева недостатність
Наталізумаб (НЗ)	2007	2/PPPC, ВПРС	300 мг кожні 4 тиж внутрішньовенно крапельно	Рівень А	Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), інфекційні ускладнення
Фінголімод (ФЛ)	2010	1–2/PPPC	Таблетки, 0,5мг перорально 1 раз на добу	Рівень А	Інфекційні ускладнення, брадикардія, набряк макули, артеріальна гіпертензія
Терифлунолід (ТФ)	2012	1/PPPC	Таблетки 7 або 14 мг перорально 1 раз на добу	Рівень А	Діарея, нудота, парестезії, стоншення волосся
Диметилфумарат (BG-12)	2013	1/PPPC	Капсули по 120 мг 2 рази на добу 1-й тиждень, далі – 240 мг 2 рази на добу	Рівень А	Діарея, нудота, біль у животі, лімфопенія
Алемтузумаб (АЛ)	2013 (не схвалений FDA)	2/PPPC	12 мг внутрішньовенно крапельно: 1-й рік – 5 дб, 2-й рік – 3 доби	Рівень А	Аутоімунні захворювання, панцитопенія, інфекційні ускладнення
Лаквінімод (ЛМ)	2013 (схвалений лише в Росії)	2/PPPC	Капсули перорально по 0,6 мг/добу	Рівень А	Головний біль, біль у животі, спині, шії, апендицит, підвищення печінкових трансаміназ, гематологічні зміни
Кладрибін (КД)	2010 (схвалений лише в Росії та Австралії)	2/PPPC	Таблетки по 10 мг, 10–20 мг 1 раз на добу 4–5 днів, 4 курси з інтервалом 4 тиж	Рівень А	Лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, інфекційні ускладнення

ефектів ІБ на активність захворювання, ще немає достатньої інформації щодо використання НАТ-тестування. У зв'язку з тим, що НАТ можуть вступати у перехресні реакції, для пацієнтів, у яких вони виявляються, застосовувати ІБ надалі не рекомендується (Goodin D.S. et al., 2007).

Глатирамеру ацетат

ГА — синтетичний препарат, що складається з 4 амінокислот: глутаміну, лізину, аланіну і тирозину. Цей амінокислотний склад подібний на один із фрагментів основного білка мієліну. Результатом дії цього препарату є гальмування аутоімунної відповіді на основний білок мієліну. При використанні ГА відзначається зниження частоти загострень захворювання на 29%, а також значне зменшення кількості активних вогнищ демієлінізації за даними МРТ. Загалом ГА добре переноситься та відсутня необхідність у постійному моніторингу лабораторних показників при його застосуванні. До основних побічних явищ при тривалому використанні ГА відносять: місцеві реакції у вигляді ліподистрофій в місцях ін'єкцій, міалгії, депресія та відчуття стискання у грудях (Johnson K.P. et al., 1995; Wolinsky J.S., 2004).

ІБ та ГА застосовують як препарати 1-ї лінії терапії для лікування пацієнтів із РРРС, КІС зі змінами на МРТ, що підтверджують РС. За результатами багаторічних досліджень, ефективність препаратів 1-ї лінії в середньому становить 30% (Schwid S.R., Panitch H.S., 2007).

У деяких дослідженнях проведено порівняння відносних коефіцієнтів корисної дії ІБ. Порівняння ефективності застосування 30 мкг ІБ-1a внутрішньом'язово з 44 мкг ІБ-1a підшкірно в дослідженні EVIDENCE (Evidence for Interferon Dose-response European — North American Comparative Efficacy) показало вищу ефективність останнього (Schwid S.R., Panitch H.S., 2007). У дослідженні INCOMIN (Independent

Comparison of Interferon) при порівнянні 30 мкг ІБ-1b внутрішньом'язово із 8 мЕд ІБ-1a підшкірно виявили схожу ефективність (Durelli L. et al., 2002; Schwid S.R., Panitch H.S., 2002). Порівняння ІБ-1b в дозах 30 та 60 мкг внутрішньом'язово не показало будь-якої різниці в їх ефективності (Leary S.M. et al., 2003).

Для кращого контролю рецидивів та гальмування прогресування захворювання, деякі дослідники намагалися застосовувати для ХМТ препарати 1-ї лінії в комбінації. Дослідження CombiRx (Combination Therapy in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) є прикладом такого підходу. Трирічне дослідження CombiRx III фази включало 1008 пацієнтів з РРРС, частина з яких отримували ГА або ІБ-1a, інші — обидва препарати. При однаковій ефективності монотерапія ГА перевершувала монотерапію ІБ-1a у зниженні ризику загострення. Поєднання цих препаратів дійсно показувало переваги, за даними МРТ-контролю. Зазначимо, що пацієнти з показниками розширеної шкали оцінки ступеня інвалідизації EDSS = 0 (Expanded Disability Status Scale) у 3–5 разів більш схильні до прогресування хвороби, ніж ті, у яких EDSS > 0 (Lublin F.D., 2011; 2013). Крім того, клінічне дослідження REGARD (Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease), в якому порівнювали ГА 20 мг і ІБ-1a 44 мкг, не виявило суттєвої різниці в частоті рецидивів у відповідь на ці препарати (May T.S., 2007).

Довгострокове застосування ін'єкційної терапії (ІБ і ГА) довело свою ефективність і безпеку. Водночас оптимальна тривалість її залишається нез'ясованою. Незважаючи на продемонстровану протягом багатьох років ефективність, після ≥10 років застосування терапію слід припинити, якщо пацієнт не бажає її продовжувати. У багатьох випадках, діапазон ефективності базової ін'єкційної терапії занадто обмежений і необхідний перехід лікування до більш ефективних лікарських

засобів. У разі виникнення побічних ефектів лікування доцільно припинити або змінити (Moses H.Jr., Brandes D.W., 2008; Rieckmann P. et al., 2012).

Міжнародна педіатрична дослідна група з РС (International pediatric multiple sclerosis study group) рекомендує всім дітям із РС також призначати ІБ або ГА. Однак це відсутня достатня кількість клінічних досліджень на підтримку цієї рекомендації. Майже 40% педіатричних хворих на РС, які приймають препарати 1-ї лінії терапії, припиняють лікування у зв'язку з непереносимістю, токсичністю, частими рецидивами тощо. Водночас проведення ХМТ у дітей сприяє вірогідному уповільненню прогресування захворювання (Simone I.L. et al., 2002; Kornek B. et al., 2003; Vapniew B. et al., 2006).

Слід зауважити, що довгострокове дотримання ін'єкційної ХМТ базовими препаратами при РС — непросте завдання для лікарів та пацієнтів. Значна частка хворих припиняють або не дотримуються режимів прийому препаратів. Загальними причинами цього є: забування прийняти препарат, відсутність ефективності лікування (на погляд хворого), занепокоєння з приводу частого проведення ін'єкцій, побічні ефекти терапії (в тому числі реакції у місці ін'єкції), грипоподібні симптоми, в тому. У недавньому проведених дослідженнях встановлено, що прихильність до лікування при терапії ІБ-1a внутрішньом'язово становить 69,4%, ІБ-1a підшкірно — 63,8%, ІБ-1b — 58,4%, ГА — 56,8%. Водночас дослідження показали, що у пацієнтів, які дотримуються режиму прийому, нижчий ризик розвитку рецидиву (Menzin J. et al., 2013).

У травні 2014 р. Європейська медична агенція (European Medicines Agency — EMA), а в серпні 2014 р. FDA дозволило застосування пегільованої форми ІБ-1a для лікування хворих із РРРС. Препарат вводять підшкірно 2 рази на місяць і, як очікується, має поліпшити прихильність хворих до лікування (Calabresi P.A. et al., 2014; Hartung H.P., 2014).

Мітоксантрон

МК — це хіміотерапевтичний препарат, який спочатку був розроблений для лікування деяких форм раку. На підставі дослідження MIMS (Mitoxantrone In progressive Multiple Sclerosis), МК у дозі 12 мг/м² поверхні тіла внутрішньовенно 1 раз на 3 міс зареєстрований для лікування агресивного PPPC та ВПРС як препарат 2-ї лінії терапії. МК знижує частоту клінічних загострень, активність на МРТ та прогресування РС (Hartung H.P. et al., 2002; Goodin D.S. et al., 2003; Krarf H. et al., 2005). За даними ряду авторів, протягом 12 міс від початку лікування МК (100 хворих) річна частка рецидивів (РВР) зменшена на 91%, у 78% пацієнтів протягом цього періоду не відзначали рецидивів, у 64% — бал EDSS поліпшився на ≥ 1 пункти (Le Page E. et al., 2008). У більш довгостроковій перспективі також зберіглося зниження РВР (0,29–0,42% до 5 років), середній час до першого рецидиву становив 2,8 року, а рівень інвалідизації залишився у % хворих незмінним протягом 5 років. Більш молодий вік і низький бал EDSS на початку лікування МК пов'язані з кращою відповіддю на лікування.

Однак цей засіб має обмежене застосування у зв'язку з потенційно великою токсичністю. Накопичені дані досліджень III і IV класів свідчать про збільшення кількості випадків систолічної дисфункції (12%), гострої лейкоїї (0,8%) і серцевої недостатності (0,4%) при лікуванні МК. Таким чином, МК необхідно резервувати лише для пацієнтів зі швидким прогресуючим захворюванням, з відсутністю терапевтичної відповіді на інші методи лікування. У зв'язку з потенційною токсичністю МК лікування слід здійснювати під наглядом лікаря, який має досвід застосування цитотоксичних хіміотерапевтичних засобів (тип рекомендацій А). Крім того, пацієнти, які проходять лікування МК, потребують регулярного контролю щодо наявності серцевих, печінкових та ниркових порушень перед кожним прийомом та періодично після лікування (тип рекомендацій А). Щоб уникнути можливого пошкодження серця, загальна доза МК протягом життя має обмежуватися (Marriott J.J. et al., 2010).

Наталізумаб

НЗ — перший препарат групи гуманізованих моноклональних антитіл. Дія препарату спрямована на блокаду лімфоцитарного антигену VLA4, що призводить до порушення міграції лімфоцитів через гематоенцефалічний бар'єр. Згідно з даними дослідження AFFIRM (Оцінка ефективності та безпеки НЗ при PPPC), застосування НЗ у дозі 300 мг внутрішньовенно 1 раз на 4 тиж приводить до зниження частоти загострень на 68%, а також зменшення на 80% кількості нових осередків і на 96% — кількості гадолінійактивних осередків після 1 року лікування. При цьому відзначено зниження прогресування інвалідизації протягом 2 років на 42%, що перевищує у 2 рази ефективність ІБ і ГА. Водночас застосування НЗ пов'язано із ризиком розвитку ПМЛ та інфекційних ускладнень. ПМЛ розвивається в результаті активації опору-

ністичної інфекції — поліомавірусу JC. Значений вірус вражає олігодендроцити, що призводить до демієлінізації центральної нервової системи (ЦНС). На сьогодні встановлено, що до 50–60% хворих РС є носіями JC-вірусу, який зазвичай потрапляє до організму в дитячому або підлітковому віці. Слід зазначити, що при ПМЛ відзначається висока летальність. Частота розвитку ПМЛ серед пацієнтів, які приймають НЗ, становить 1,31:1000 осіб. Враховуючи це, слід ретельно продумувати початок лікування НЗ у пацієнтів із позитивною реакцією на антитіла до вірусу JC та іншими додатковими факторами ризику (прийом імунодепресантів). Так, встановлено, що у пацієнтів із позитивною реакцією на антитіла до JC-вірусу, при застосуванні НЗ протягом <2 років, ризик ПМЛ становить <1:1000, а у пацієнтів із додатковими факторами ризику — 11:1000 випадків. Водночас у людини з негативною реакцією на антитіла до JC-вірусу на момент початку лікування НЗ зберігається ризик розвитку ПМЛ. По-перше, пацієнт може бути заражений JC-вірусом у будь-який момент з початку лікування. По-друге, лабораторні аналізи на виявлення антитіл до вірусу JC дають хибний негативний результат у $\approx 3\%$ випадків. Таким чином, тестування слід проводити до початку лікування НЗ, а періодичні повторні дослідження доцільно виконувати в період перебування пацієнта на лікуванні. Враховуючи профіль безпеки НЗ, препарат призначають лише особам з високою активністю PPPC, застосування базисної терапії у яких виявилось неефективним (Navrdova E. et al., 2009). Також отримано нові дані щодо зниження ризику ПМЛ при лікуванні НЗ за рахунок збільшення інтервалу між введеннями препарату (Herbert J. et al., 2014).

У недавню проведених дослідженнях отримано дані про підвищення активності РС після припинення лікування НЗ до рівня, що відповідає такому до початку лікування НЗ. Досліджено 375 пацієнтів, які перенесли щонайменше два істотних рецидиви протягом 1 року або 3 рецидиви протягом 2 років після припинення лікування НЗ. Усі пацієнти отримували терапію НЗ не <24 тиж і спостерігалися 3–12 міс (у середньому — 8,9 міс) після припинення терапії. У річному обчисленні кількість рецидивів у пацієнтів до початку терапії НЗ становила 0,94 і при терапії — 0,47, а після лікування НЗ — 0,63 протягом 1–6 міс та 0,55 — протягом 7–12 міс відповідно. Таким чином, для всієї групи пацієнтів частота рецидивів після припинення лікування НЗ виявилася меншою, ніж до лікування. При цьому у 83 (22%) пацієнтів відзначено збільшення кількості рецидивів після припинення НЗ до колишнього рівня. Зазначено, що у цих пацієнтів виявляли вищу частоту рецидивів впродовж року та протягом лікування НЗ (Sorensen P.S. et al., 2014).

Алемтузумаб

АЛ — препарат, добре відомий в галузі онкології як лікарський засіб при лейкоїї, застосовується протягом багатьох років. АЛ — гуманізоване моноклональне антитіло, селективною мішенню якого є поверхневий глікопротеїн CD52, що часто експресується

T- та B-лімфоцитами. АЛ знищує T- і B-клітини у системному кровотоці, що відповідають за запальний процес, який ушкоджує нервові тканини при РС. При цьому АЛ чинить мінімальний вплив на інші клітини імунної системи. АЛ як препарат для лікування дорослих пацієнтів із PPPC випробовували у клінічних дослідженнях протягом 10 років, за участю >1700 пацієнтів. АЛ застосовують у дозі 12 мг/добу шляхом внутрішньовенної інфузії протягом двох щорічних курсів лікування. Перший курс лікування проводять протягом 5 послідовних днів, другий курс — через 12 міс, протягом 3 послідовних днів. Оцінку ефективності АЛ проводили у двох основних рандомізованих клінічних випробуваннях III фази — CARE-MS I і CARE-MS II, у ході яких препарат порівнювали з високодозованим ІБ-1а, призначеним для підшкірного введення у пацієнтів з активною формою PPPC. У дослідженні CARE-MS I взяли участь пацієнти, які раніше не отримували лікування, а в дослідженні CARE-MS II — пацієнти, які раніше отримували лікування (ІБ чи ГА), або у яких відзначали гострі рецидиви після попередньої терапії. У ході випробування CARE-MS I застосування АЛ дало змогу досягти більшого терапевтичного ефекту, ніж при застосуванні ІБ-1а. Досліджуваний лікарський засіб дозволив знизити частоту рецидивів. Водночас різниця, яка спостерігалася в уповільненні прогресії непрацездатності, не мала статистичної значущості. Значно вищу ефективність у пацієнтів з РС, порівняно з ІБ-1а, препарат продемонстрував і у дослідженні CARE-MS II — у групі пацієнтів, які приймали АЛ, відзначалося відчутне зниження акумуляції непрацездатності (Cohen J.A. et al., 2012; Coles A.J. et al., 2012). Найбільш поширені побічні ефекти при лікуванні АЛ спостерігалися у вигляді порушень функції щитоподібної залози (Twyman C. et al., 2014).

На цей час АЛ схвалений для лікування PPPC у Канаді, Європейському Союзі, Австралії (2013 р.), Мексиці та Бразилії (2014 р.).

У США в листопаді 2013 р. FDA відмовило в реєстрації АЛ для лікування РС. FDA вважає, що недостатньо переконливих доказів щодо ефективності АЛ в рандомізованих контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів із РС, і користь від застосування препарату переважає побічні ефекти (патологія щитоподібної залози, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура). У зв'язку з вищезазначеним, FDA зажадала проведення додаткових клінічних досліджень.

Новою ерою в лікуванні РС стала поява пероральних препаратів для ХМТ. Більшість пероральних препаратів, які на сьогодні доступні хворим на РС, становлять невеликі молекули, що можуть перетинати гематоенцефалічний бар'єр у ЦНС.

Фінголімод

ФЛ — перший пероральний синтетичний модулятор сфінгозин-1-фосфатних рецепторів. Зареєстровані терапевтичні ефекти ФЛ зумовлені запобіганням міграції ефекторних аутоагресивних лімфоцитів з лімфатичної тканини у чутливі органи-

мішені, такі як ЦНС. В основному дослідженні II фази відзначено зниження частоти загострень РС >50% порівняно з плацебо за 6 міс лікування, зменшення кількості активних вогнищ демієлінізації, за даними МРТ-дослідження, на 80%. Аналіз, проведений через 6 міс додаткової подвійної сліпої фази дослідження, показав, що низька активність РС зберігалася протягом року. Результати відкритої фази дослідження свідчать, що через 3 роки застосування ФЛ у ~70% пацієнтів не виявляли загострень захворювання, у ~90% пацієнтів на МРТ не відзначали осередків, що накопичують контраст. У січні 2010 р. опубліковано результати двох досліджень III фази (TRANSFORMS і FREEDOMS), які продемонстрували ефективність препарату для лікування пацієнтів з РС. У дослідженні TRANSFORMS взяли участь 1292 пацієнти, які отримували протягом 1 року ФЛ перорально у дозі 0,5 та 1,25 мг 1 раз на добу чи ІБ-1а внутрішньом'язово 1 раз на тиждень. Показано, що ФЛ у дозі 0,5 мг на 52%, а в дозі 1,25 мг — на 38% знижував частоту загострень порівняно з ІБ-1а (Cohen J.A. et al., 2010; Kappos L. et al., 2010; 2012; Montalban X. et al., 2012). У 2-річному дослідженні FREEDOMS, в якому взяли участь 1272 пацієнти, відзначено 52% зниження частоти загострень при дозі 0,5 мг і 60% — у дозі 1,25 мг ФЛ, порівняно з плацебо (Devonshire V. et al., 2012). Крім того, обидві дози препарату продемонстрували значуще зниження ризику наростання інвалідизації порівняно з плацебо. За даними повторних МРТ, ФЛ знижував ймовірність утворення активних вогнищ, а також уповільнював на 36% зменшення обсягу мозку (атрофію) у хворих на РС (Cohen J.A. et al., 2013).

Основними побічними ефектами при застосуванні ФЛ є: підвищення частоти інфекційних захворювань, пов'язане з пригніченням імунної системи; брадикардія; набряк макули; підвищення артеріального тиску; підвищення рівня печінкових ферментів; ризику для вагітності (потенційна тератогенність). ФЛ схвалений як базисна терапія у США, а в ролі терапії 2-ї лінії — для лікування лише високоактивних форм РППС у Європі.

У 2013 р. зареєстровано перший випадок ПМЛ у хворого, який отримував ФЛ. У серпні цього ж року закінчено розслідування та зроблено висновок, що цей випадок ПМЛ навряд чи був пов'язаний із застосуванням ФЛ. Встановлено, що до початку лікування ФЛ, з одного боку, у пацієнта на МРТ вже було зареєстровано вогнища, нетипові для РС, а з іншого — пацієнт приймав азатіоприн. На сьогодні >100 тис. пацієнтів у всьому світі пройшли лікування ФЛ, і це перший відомий випадок ПМЛ (IMS Health, 2014).

Терифлуномід

Другий пероральний препарат, схвалений для лікування РППС у 2012 р., ТФ — активний метаболіт лефлуноміду. ТФ знижує проліферацію Т- і В-клітин імунної системи, а також пригнічує вироблення Т-клітинами імунних месенджерів та знижує їх проліферацію. ТФ інгібує синтез

нуклеотидів за рахунок блокади дигідроротатдегідрогенази. ТФ є неселективним агентом, який впливає на всі клітини, що швидко проліферують. У зв'язку з обмеженим впливом на імунну систему ТФ не підвищує ризику виникнення інфекційних ускладнень, що є його потенційною перевагою порівняно з іншими препаратами (Claussen M.C., Korn T., 2012).

Оцінка ТФ проведена в різних клінічних дослідженнях (TEMPO, TOWER, TENERE, TOPIC, TERACLES). У великому дослідженні TEMSO (Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral) за участю 1088 пацієнтів, які отримували препарат протягом 108 тиж, відзначено, що при прийомі ТФ 1 раз на добу у пацієнтів із РППС виявлено більш низький темп прогресування захворювання і значно зменшується кількість рецидивів. Так, при застосуванні ТФ у дозі 7 і 14 мг/добу відзначали зниження темпу прогресування захворювання на 31,2 і 31,5% відповідно порівняно з плацебо. Обидві дози також привели до позитивних змін на МРТ, у тому числі до зменшення загального обсягу ураження і кількості нових і активних вогнищ порівняно з плацебо (O'Connor P. et al., 2011). У дослідженні TOWER (Teriflunomide oral in people with relapsing-remitting multiple sclerosis) отримано дані щодо зменшення кількості гострих рецидивів на 36,3 і 22,3% при прийомі ТФ у дозі 14 і 7 мг/добу відповідно (Kappos L. et al., 2012).

ТФ застосовують по 7 чи 14 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Перед початком прийому препарату, рекомендують такі тести: рівень ферментів печінки та повний аналіз крові, реєстрація артеріального тиску, туберкулінова проба і тест на вагітність у жінок репродуктивного віку. Після початку лікування ТФ необхідно зробити такі кроки моніторингу: щомісячне дослідження рівня ферментів печінки протягом перших 6 міс, а при порушенні функцій печінки (нудота, блювання, біль у животі, незвичайна втома, втрата апетиту, пожовтіння шкіри або склер оку) подальше продовження обстеження; моніторинг на наявність ознак інфекції; періодичний моніторинг артеріального тиску; моніторинг ниркових функцій та рівня калію у хворих із симптомами ниркової недостатності або з підвищеним рівнем калію. Основні побічні ефекти при лікуванні ТФ: стоншення волосся, діарея, грип, нудота, підвищення печінкових проб (аланінтрансамінази) та незвичне оніміння або поколювання у нижніх чи верхніх кінцівках (парестезії). Частота цих подій під час клінічних випробувань була найвищою у 1-й місяць лікування, з подальшим зниженням. Слід звернути увагу на те, що ТФ залишається у крові в середньому від 8 міс до 2 років з моменту останнього прийому препарату. За необхідності ліки можуть бути усунені з організму протягом 11 днів, при використанні коlestираміну чи активованого вугілля. Оцінюючи довгострокову безпеку ТФ у пацієнтів із РППС, слід брати до уваги можливість виникнення інфекцій, а також ПМЛ (Warrke C. et al., 2009; Singer B. et al., 2013).

Проте досвід безпеки застосування ТФ у пацієнтів з РППС на сьогодні доповнюєть-

ся довгостроковим клінічним досвідом застосування лефлуноміду у пацієнтів із ревматоїдним артритом. Існують дані про >1,9 млн людино-років прийому лефлуноміду, що схвалений для лікування при ревматоїдному артриті у 1998 р. Протягом цього довгострокового періоду зареєстровано лише два випадки ПМЛ у пацієнтів, які приймали лефлуномід (Coganvreh C. et al., 2010).

Диметилфумарат

BG-12 — пероральний препарат, який у 2013 р. схвалений у США як препарат 1-ї лінії для лікування РППС. За даними досліджень, BG-12 викликає виснаження глутатіону, що веде до індукції протицельного стресового білка HO-1 та збільшення секреції ядерного фактора Nrf2, з подальшою антиоксидантною відповіддю (Linker R.A. et al., 2011). Хімічно рідинне з'єднання BG-12 та складних ефірів фумарової кислоти використовується протягом багатьох десятиліть у Німеччині для лікування гострих спалахів псоріазу. Останні дані свідчать про те, що BG-12 також діє як антиоксидант і покращує функції мітохондрій у патологічно змінених тканинах мозку (Scapnevin R.H. et al., 2012).

Схвалення BG-12 для лікування РППС зроблено за результатами двох масштабних досліджень III фази (DEFINE і CONFIRM). У дослідженні DEFINE брали участь >1200 пацієнтів, 952 з них завершили дослідження. Учасники дослідження були рандомізовані в одну з двох груп лікування, які отримували різні дози препарату (240 мг 2 рази на добу і 240 мг 3 рази на добу), або у групу, яка отримувала плацебо. В обох групах відбулося значне зменшення частки людей із рецидивами протягом 2 років порівняно з групою плацебо (26 і 27% пацієнтів, які отримували BG-12, порівняно з 46% у групі плацебо, що становить зниження ризику рецидиву порівняно з плацебо на 49 і 50% відповідно). У цих же групах зареєстровано зниження частоти рецидиву в річному обчисленні (0,17 і 0,19 для BG-12-груп порівняно з 0,36 у групі плацебо, що становить відносне зменшення — на 48 і 53% відповідно). Також зареєстровано зниження ризику прогресування інвалідизації за шкалою EDSS. Частка пацієнтів із прогресуванням хвороби протягом 2 років становила 16 і 18% для BG-12 та 27% — у групі плацебо, що становить зниження ризику інвалідності на 38% (при прийомі 2 рази на добу) і 34% (при прийомі 3 рази на добу) порівняно з плацебо. В обох групах також відзначено значно менше нових, у тому числі активних вогнищ на МРТ, ніж у групі плацебо (Gold R. et al., 2012).

У дослідженні CONFIRM брали участь >1400 осіб. Учасники були рандомізовані в одну з чотирьох груп лікування: дві групи отримували різні пероральні дози BG-12 (240 мг 2 рази на добу і 240 мг 3 рази на добу), групу, в якій отримували ГА, та групу плацебо. Згідно з результатами дослідження, кількість рецидивів на рік у групах, які отримували BG-12, зменшилася на 44 і 51% порівняно з плацебо і на 29% — по-

рівняно з групою, де отримували ГА. Також у групах BG-12 порівняно з плацебо виявлено значне зниження прогресування інвалідизації (на 38%) і активності захворювання, згідно з даними MPT (Fox R.J. et al., 2012).

Рекомендована доза BG12 становить 250 мг 2 рази на добу. Найчастіше небажані явища при прийомі BG12 — шлунково-кишкові події (діарея, нудота, біль у верхній ділянці живота) та зменшення кількості лімфоцитів у крові. Однак не зареєстровано жодного випадку опортуністичної інфекції. У дослідженні DEFINE спостерігалось підвищення печінкових ферментів, але відзначалась відсутність повідомлень про серйозні пошкодження печінки або печінкову недостатність. Також при прийомі BG12 зареєстровано випадки ПМЛ, що слід враховувати при призначенні терапії.

Лаквінімод

ЛМ — новий пероральний препарат, який застосовують у дозі 0,6 мг/добу. ЛМ діє на основні ключові механізми в імунній системі людини, здійснюючи при цьому імуномодулюючий вплив безпосередньо в ЦНС. Вважають, що механізм дії ЛМ при РС полягає в інгібуванні Th1- і Th17-відповідей та перемиканні прозапального процесу на протизапальний. Препарат також запобігає проникненню Т-клітин у ЦНС. ЛМ впливає на активність презентації антигену, знижує виробництво інтерлейкіну-17, підвищує рівень захисних білків в головному мозку. Цей препарат також знижує активність астрогліозу та інгібує ядерний фактор транскрипції NF-κB білка, що призводить до зниження демієлінізації і пошкодження аксонів. ЛМ має чіткий дозозалежний вплив на імунні клітини як на периферії, так і в ЦНС (Jolivel V. et al., 2013; Ruffini F. et al., 2013).

Оцінка ефективності ЛМ при РС проведена в серії клінічних випробувань (ALLEGRO, BRAVO та CONCERTO). За результатами дослідження встановлено, що ЛМ знижує частоту рецидивів, уповільнює наростання інвалідизації та зменшує темпи атрофії мозку у пацієнтів із PPPC. Об'єднані аналізи досліджень ALLEGRO і BRAVO показали зниження частоти рецидивів при застосуванні ЛМ порівняно з плацебо на 21,4%, значне зниження ризику підтвердженого прогресування інвалідизації, який відзначали протягом 3 міс, — на 34,2%, а за 6 міс — на 46%. Такі показники відзначали лише при застосуванні АЛ. МРТ-результати в цих випробуваннях показали зниження на 30% активних вогнищ і скорочення на 30% втрати обсягу головного мозку порівняно з плацебо (Vollmer T. et al., 2012; Comi G. et al., 2013).

Профіль безпеки ЛМ базується на результатах лікування 2645 хворих на PPPC. Побічні реакції при лікуванні ЛМ включали: головний біль, біль у животі, спині та шиї, апендицит, незначні безсимптомні зміни лабораторних показників (підвищення рівня ферментів печінки, гематологічні зміни, підвищення рівня С-реактивного білка чи фібриногену). Потенційні ризики включають тератогенність і канцероген-

ність, що зареєстровані при неклінічних дослідженнях (Comi G. et al., 2012).

Незважаючи на ефективність при PPPC, ЕМА, Комітет із лікарських засобів для застосування у людей (Committee for Human Medicinal Products — CHMP) та FDA у 2013 р. відмовили в реєстрації ЛМ у Європі та США, зауваживши на те, що користь від застосування ЛМ у пацієнтів із PPPC не переважає потенційних ризиків. Група експертів CHMP вказала, що дослідження на тваринах показують високий ризик виникнення раку після тривалого впливу ЛМ, зазначивши, що подібний довгостроковий ризик не може бути виключений і у людини, особливо враховуючи, що механізм дії ЛМ досі незрозумілий. Ця відмова не є остаточною. На сьогодні проходить III фаза дослідження CONCERTO. У дослідженні за участю 1800 пацієнтів із PPPC оцінюється ефективність і безпека двох доз ЛМ — 0,6 та 1,2 мг/добу протягом 24 міс. На додаток до клінічних досліджень ЛМ при РС планується дослідження ефективності препарату при інших нейродегенеративних захворюваннях, у тому числі при хворобі Хантінгтона.

ЛМ у капсулах по 0,6 мг для лікування PPPC зареєстровано лише в Російській Федерації (2013).

Кладрибін

КД перорально застосовують понад 15 років для лікування пацієнтів зі зляканими хворобами крові та аутоімунними захворюваннями. Результати дослідження CLARITY свідчать, що короткий курс лікування КД у таблетках (8–20 днів/рік) значно знижує частоту загострень, ризик наростання інвалідизації, а також активність захворювання, визначену за даними МРТ протягом 96 тиж дослідження. До побічних явищ належать: лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, інфекційні ускладнення. Пероральні форми КД схвалені для лікування PPPC лише в Росії та Австралії. У країнах Європейського Союзу та в США цей препарат не схвалений для лікування при РС.

Сучасні алгоритми ХМТ РС

На сьогодні більшість дослідників вважають, що лікування РС слід починати з базових препаратів (ІБ і ГА) і якомога раніше, вже за наявності КІС (Frohman E.M. et al., 2006; Marcus J.F., Waubant E.L., 2013).

Нові препарати у клінічних випробуваннях показали аналогічну або кращу ефек-

тивність порівняно з базовими методами лікування, але були пов'язані з деякими серйозними побічними ефектами. Більшість з них також рекомендована для лікування КІС та PPPC (Granberg T. et al., 2013). Якщо терапія препаратами 1-ї лінії неефективна, постає питання переходу на препарати 2-ї лінії (рис. 1). При цьому важливо визначити, чи є погіршення при проведенні лікування препаратами 1-ї лінії тимчасовим або воно постійне. Для оцінки цього необхідно мати надійне визначення неефективності лікування (наприклад збільшення на 1 пункт за шкалою EDSS), якого ще немає. Наразі ще немає узгодженого підходу для призначення лікування препаратами 2-ї лінії у звичайній клінічній практиці, а також єдиної думки, коли переводити хворих із базової терапії на лікування препаратами 2-ї лінії (Berkovich R., 2013).

На сьогодні сучасні алгоритми ХМТ РС включають такі підходи (рис. 2):

1. Лікування препаратами 1-ї лінії: ІБ, ГА, Ф (лише у США), ТФ, BG12.

2. При лікуванні препаратами 1-ї лінії та збереженні рецидивів і активності на МРТ:

а) коли пацієнт приймає ІБ: підвищити частоту прийому або дозу;

б) коли пацієнт приймає ІБ у високій дозі: розглянути можливість переходу на ГА;

в) коли пацієнт приймає ГА: розглянути можливість переходу на ІБ;

г) коли пацієнт приймає Ф: розглянути можливість переходу на ІБ або ГА;

д) НЗ;

е) ФЛ, ТФ, BG12 (коли ХМТ починається з ІБ або ГА).

3. Пацієнти з непереносимістю НЗ і ФЛ або з незадовільною терапевтичною відшкодуванням на них та інші препарати: МК.

4. За відсутності у пацієнтів терапевтичної відповіді на вищенаведені препарати:

а) даклізумаб;

б) АЛ;

в) окрелізумаб.

Зауважимо, що на сьогодні недостатньо досліджень класу І, що підтверджують користь застосування альтернативної терапії препаратами 2-ї лінії (НЗ, ФЛ, МК та ін.). Неможливо остаточно вирішити, чи вони ефективніші, ніж базова терапія (ІБ або ГА). До базових клінічних досліджень ФЛ, МК і НЗ при РС (FREEDOMS, MIMS і AFFIRM) були включені пацієнти лише

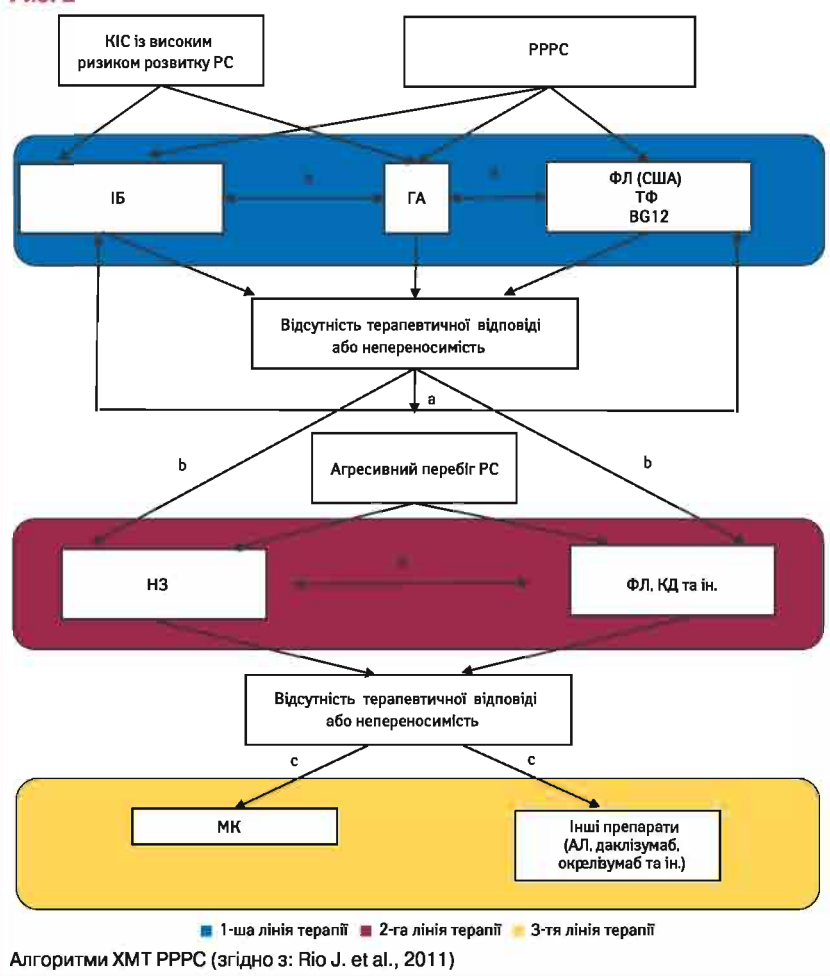
Рис. 1



Оцінка ефективності ХМТ (згідно з: Rio J. et al., 2011)

*Коли з'являється більш ніж 2 активних вогнища на МРТ.

Рис. 2



зі значно вираженим перебігом хвороби, тому ще неможливо визначити, наскільки позитивно на пацієнтів із помірним станом вплине перехід на препарати 2-ї лінії. Також слід мати на увазі більш високу вартість препаратів 2-ї лінії (Hartung H.P. et al., 2002; Navrdova E. et al., 2009; Devonshire V. et al., 2012). Водночас покращена ефективність і низьке навантаження, особливо ЛМ, щодо базової терапії, робить нові препарати привабливими для застосування при РС. Пероральні агенти також підвищують можливості для комбінованої терапії, що складається із взаємодоповнюючих препаратів, які діють у ЦНС і на периферії. Комбінована терапія новими препаратами дає змогу суттєво підвищити ефективність лікування, але дозування та безпеку її при РС ще потрібно оцінити в дослідженнях. Також пероральні препарати підвищують перспективи індивідуалізованої терапії при РС.

Найбільшою проблемою в лікуванні РС залишається прогресування захворювання. Із загальної популяції пацієнтів із РС, у 55–60% відзначають прогресуючий тип перебігу захворювання (Robertson N., Hirst S., 2013). Водночас сучасні методи лікування, схвалені для PPPC, значно меншою мірою впливають на перебіг хвороби у стадії прогресування. Це пов'язано з поступовим зменшенням запального процесу (аутоімунної природи), з одного боку, та з наростанням процесів нейродегенерації — з іншого. У зв'язку з цим більшість пацієнтів із ВПРС

поки не мають можливості отримувати ХМТ і відчувають себе покинутими (Rovaris M. et al., 2006; Rommer P.S., Stuve O., 2013). Тому найбільш дієвою стратегією лікування РС на сьогодні є якомога більш ранній початок лікування хвороби та затримання чи запобігання розвитку PPPC (Fazekas F. et al., 2010; Rommer P.S., Stuve O., 2013; Scalfari A. et al., 2013).

Висновки

Нинішні варіанти ХМТ не досягли усіх цілей лікування РС, але вони дають можливість полегшити симптоми або поліпшити функції та затримати прогресування хвороби. З появою нових методів лікування в останні роки значно покращився прогноз для первинно діагностованих пацієнтів із РС.

Найбільш дієвою стратегією лікування РС на сьогодні є якомога більш ранній початок лікування у пацієнтів із KIC і PPPC для затримання чи запобігання розвитку хвороби.

Базовими препаратами, які застосовують для ХМТ, є ІБ та ГА. Деякі переваги в ефективності та прихильності до лікування мають ІБ-1а.

Поява пероральних препаратів для ХМТ значно підвищує прихильність пацієнтів до лікування і відкриває нові можливості для індивідуальної терапії при РС.

На сьогодні відсутній узгоджений підхід щодо переведення пацієнтів, які не мають

ефекту від базової терапії, на препарати 2-ї лінії терапії, але є препарати цієї групи, допущені до застосування у пацієнтів з PPPC як 1-ша лінія терапії (ФЛ, ВГ-12).

Список використаної літератури

Banwell B., Reder A.T., Krupp L. et al. (2006) Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, 66(4): 472–476.

Berkovich R. (2013) Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 10: 97–105.

Calabresi P.A., Kieseier B.C., Arnold D.L., et al.; ADVANCE Study Investigators (2014) Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.*, 13(7): 657–665.

Claussen M.C., Korn T. (2012) Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. *Clin. Immunol.*, 142: 49–56.

Cohen J.A., Radue E.-W., Barkhof F. et al. (2013) Fingolimod—Effect on Brain Atrophy and Clinical/MRI Correlations in Three Phase 3 Studies — TRANSFORMS, FREEDOMS and FREEDOMS II, 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, San Diego, USA, 16–23 March.

Cohen J.A., Coles A.J., Arnold D.L. et al. (2012) Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380(9856): 1819–1828.

Cohen J.A., Barkhof F., Comi G. et al. (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 362(5): 402–415.

Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L. et al. (2012) Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380: 1829–1839.

Comi G., Jeffery D., Kappos L. et al. (2012) Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 366(11): 1000–1009.

Comi G., Jeffery D., Kappos L. et al. (2013) Comparison of early and delayed oral laquinimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: effects on disability progression at 36 months in the ALLEGRO Trial (S41.004). *Neurology* 80, meeting abstracts 1.

Comi G., Martinelli V., Rodegher M. et al. (2012) Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult. Scler.*, 19: 1074–1083.

Confavreux C., O'Connor P.W., Fairbanks L.D. et al. (2010) Safety of teriflunomide in the treatment of relapsing multiple sclerosis: results over an 8-year extension. *Mult. Scler.*, 16: 291–291.

Devonshire V., Navrdova E., Radue E.W. et al. (2012) Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the doubleblind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol.*, 11: 420–428.

Devonshire V., Lapierre Y., MacDonell R. et al. (2011) The Global Adherence Project: a multicentre observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.*, 18(1): 69–77.

Durelli L., Verdun E., Barbero P. et al. (2002) Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*, 359: 1453–1460.

Fazekas F., Baumhack U., Berger T. et al. (2010) Decision-making for and impact of early immunomodulatory treatment: the Austrian Clinically Isolated Syndrome Study (ACISS). *Eur. J. Neurol.*, 17: 852–860.

Fox R.J., Miller D.H., Phillips J.T. et al. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or

- glatiramer in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 367: 1087–1097.
- Frohman E.M., Havrdova E., Lublin F. et al.** (2006) Most patients with multiple sclerosis or a clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis. *Arch. Neurol.*, 63(4): 614–619.
- Gold R., Kappos L., Arnold D.L. et al.** (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 367(24): 2362.
- Goodin D.S., Frohman E.M., Garmany G.P. et al.** (2002) Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*, 58: 169–178.
- Goodin D.S., Arnason B.G., Coyle P.K. et al.** (2003) Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 61: 1332–1338.
- Goodin D.S., Frohman E.M., Hurwitz B. et al.** (2007) 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*, 69(7): 712.
- Granberg T., Martola J., Kristoffersen-Wiberg M. et al.** (2013) Radiologically isolated syndrome — incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult. Scler.*, 19: 271–280.
- Hartung H.P., Gonsette R., Konig N. et al.** (2002) Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 360: 2018–2025.
- Havrdova E., Galetta S., Hutchinson M. et al.** (2009) Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis (AFIRM) study. *Lancet Neurol.*, 8: 254–260.
- Hartung H.P.** (2014) Interferon β -1a for multiple sclerosis: old drug, new clothes. *Lancet Neurol.*, 13(7): 638–639.
- Herbert J., Ryerson L.Z., Tornatore C. et al.** (2014) Multicenter retrospective study of extended dosing of natalizumab in multiple sclerosis: a strategy for mitigating risk of progressive multifocal leukoencephalopathy while maintaining efficacy? *Neurology*, 82(10): 2251.
- IFNB Multiple Sclerosis Study Group** (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*, 43(4): 655–661.
- IMS Health.** *Gilenia Unique Patient Exposure.* 2014.
- Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. et al.** (1996) Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann. Neurol.*, 39: 285–294.
- Jacobs L.D., Beck R.W., Simon J.H. et al.** (2000) Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 343: 898–904.
- Jolivel V., Luessi F., Masri J. et al.** (2013) Modulation of dendritic cell properties by laquinimod as a mechanism for modulating multiple sclerosis. *Brain*, 136(4): 1048–1066.
- Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al.** (1995) Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 45: 1268–1276.
- Kappos L.** (1998) Placebo-controlled multicenter randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon β -1b in secondary progressive MS. *Lancet*, 352(9139): 1491–1497.
- Kappos L., Comi G., Confavreux C. et al.** (2012) The efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing MS: results from TOWER, a phase III, placebo-controlled study. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Lyon, France, 10–13 October.
- Kappos L., Freedman M.S., Polman C.H. et al.** (2009) Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol.*, 8: 987–997.
- Kappos L., Radue E.-W., O'Connor P. et al.** (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 362(5): 387–401.
- Kappos L., Radue E.-W., O'Connor P. et al.** (2012) Phase 3 FREEDOMS study extension: fingolimod (FTY720) efficacy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving continuous or placebo-fingolimod switched therapy for up to 4 years. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Lyon, France, October 10–13.
- Kornek B., Bernert G., Balassy C. et al.** (2003) Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*, 34(3): 120–126.
- Krapf H., Morrissey S.P., Zenker O. et al.** (2005) Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS. Results of the MIMS trial. *Neurology*, 65: 690–695.
- Le Page E., Leray E., Taurin G. et al.** (2008) Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5-year follow-up observational study of 100 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 79: 52–56.
- Leary S.M., Miller D.H., Stevenson V.L. et al.** (2003) Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*, 60: 44–51.
- Leray E., Yaouanq J., Le Page E. et al.** (2010) Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*, 133: 1900–1913.
- Linker R.A., Lee D.H., Ryan S. et al.** (2011) Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 134: 678–692.
- Lublin F.D., Cofield S.S., Cutter G.R. et al.** (2013) Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 73: 327–340.
- Lublin F.D., Salter A.R., Narayana P. et al.** (2011) MRI outcomes in CombiRx: blinded, 7-year extension results. 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Honolulu, Hawaii, 9–16 April.
- Marcus J.F., Waubant E.L.** (2013) Update on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurohospitalist*, 3(2): 65–80.
- Marrion J.J., Miyasaki J.M., Gronseth G., O'Connor P.W.** (2010) Evidence report: the efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 74(18): 1463–1470.
- May T.S.** (2007) REGARD: Glatiramer acetate, interferon-beta equally effective for MS. 23rd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Prague, Czech Republic (<http://www.medscape.com/viewarticle/564944>).
- Menzin J., Caon C., Nichols C. et al.** (2013) Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J. Manag. Care Pharm.*, 19(1): 24–40.
- Montalban X., Barkhof F., Comi G. et al.** (2012) Long-term comparison of fingolimod with interferon beta-1a: results of 4.5-year follow-up from the extension phase III TRANSFORMS study. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Lyon, France, 10–13 October.
- Moses H.Jr., Brandes D.W.** (2008) Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr. Med. Res. Opin.*, 24: 2679–2690.
- O'Connor P., Wolinsky J.S., Confavreux C. et al.** (2011) Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 365: 1293–1303.
- PRISMS Study Group** (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 352(7): 1498–1504.
- Rieckmann P., Heidenreich F., Sailer M. et al.** (2012) Treatment deescalation after mitoxantrone therapy: results of a phase IV, multicentre, open-label, randomized study of subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 5(1): 3–12.
- Rio J., Comabella M., Montalban X.** (2011) Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr. Opin. Neurol.*, 24: 230–237.
- Robertson N., Hirst C.** (2013) Epidemiology of progressive multiple sclerosis. Springer-Verlag, 31–50.
- Rommer P.S., Stuve O.** (2013) Management of secondary progressive multiple sclerosis: prophylactic treatment—past, present, and future aspects. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 15: 241–258.
- Rovaris M., Confavreux C., Furlan R. et al.** (2006) Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol.*, 5: 343–354.
- Ruffini F., Rossi S., Bergamaschi A. et al.** (2013) Laquinimod prevents inflammation-induced synaptic alterations occurring in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mult. Scler.*, 19(8): 1084–1094.
- Scafari A., Neuhaus A., Daumer M. et al.** (2013) Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* [Epub ahead of print].
- Scannevin R.H., Chollate S., Jung M.Y. et al.** (2012) Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 341: 274–284.
- Schwid S.R., Panitch H.S.** (2002) Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*, 359: 1453–1460.
- Schwid S.R., Panitch H.S.** (2007) 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.*, 29: 2031–2048.
- Simone I.L., Carrara D., Tortorella C. et al.** (2002) Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*, 59(12): 1922–1928.
- Singer B., Comi G., Miller A. et al.** (2013) Frequency of Infections during treatment with teriflunomide: pooled data from three placebo-controlled teriflunomide studies. 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, San Diego, USA.
- Sorensen P.S., Koch-Henriksen N., Petersen T. et al.** (2014) Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *J. Neurol.*, Apr. 12 [Epub ahead of print].
- Stadelmann C., Bruck W.** (2008) Interplay between mechanisms of damage and repair in multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 255(1): 12–18.
- Trapp B.D., Ransohoff R., Rudick R.** (1999) Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr. Opin. Neurol.*, 12: 295–302.

Twyman C., Oyuela P., Palmer J. et al. (2014) Thyroid autoimmune adverse events in patients treated with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: four-year follow-up of the CARE-MS studies. 66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(10).

Vollmer T., Coni G., Sorensen S.P. et al. (2012) C. 64th AAN Annual Meeting of the American Academy of Neurology, New Orleans, USA, 21–28 April.

Warnke C., Meyer zu Horste G., Hartung H.P. et al. (2009) Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 5: 333–340.

Wolinsky J.S. (2004) Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 5: 875–891.

Болезнь-модифицирующая терапия рассеянного склероза с позиций доказательной медицины

В.М. Школьник, О.М. Бараненко, О.В. Погорелов, О.И. Кальбус

Резюме. С появлением болезнь-модифицирующей терапии (БМТ) существенно изменился прогноз для пациентов с рассеянным склерозом (РС). Наиболее действенной стратегией лечения РС в настоящее время является как можно более раннее начало БМТ у пациентов с клинически изолированным синдромом и рецидивирующе-ремитирующим РС (PPPC) для задержки или пре-

дотвращения развития болезни. Базовыми препаратами, применяемыми для БМТ, являются интерферон бета и глатирамера ацетат. В случае неэффективности базовых препаратов возможно назначение препаратов 2-й линии (натализумаб, митоксантрон, финголимод и др.), обладающих большей эффективностью, но при этом имеющих и более серьезные побочные эффекты. При этом еще нет согласованного подхода, когда переводить пациентов, не имеющих терапевтического эффекта при базисной терапии, на препараты 2-й линии, но имеются препараты этой группы, которые разрешены для применения у пациентов с PPPC в качестве 1-й линии терапии (финголимод, диметилфумарат).

Ключевые слова: рассеянный склероз, болезнь-модифицирующая терапия, базовая терапия, натализумаб, финголимод, терифлуномид, диметилфумарат.

Disease-modifying therapy of multiple sclerosis on evidence-based medicine positions

V.M. Shkolnyk, O.M. Baranenko, O.V. Pogorelov, O.I. Kalbus

Summary. With the advent of disease-modifying therapy (DMT) significantly

changed the prognosis for patients with multiple sclerosis (MS). The most effective strategy for the treatment of MS is earliest start of DMT in patients with clinically isolated syndrome and relapsing-remitting MS (RRMS) to delay or prevent the development of disease. Base agents which are used for DMT-interferon-beta and glatiramer acetate. In case of failure of basic treatment it may be prescribe drugs of the second line (natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, etc.), which have greater efficiency, but more serious side effects. No still agreed approach when the treatment must be change on drugs 2 lines, but there are drugs this group, are permitted for use in patients with RRMS as line 1.

Key words: multiple sclerosis, disease-modifying therapy, basic therapy, natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimethylfumarate.

Адреса для листування:

Бараненко Олександр Миколайович
49000, Дніпропетровськ,
вул. Леніна, 1, кор. 1, кв. 3
Дніпропетровська медична академія
МОЗ України,
кафедра неврології і офтальмології
E-mail: faithalexandr@i.ua

Одержано 10.06.2014

Реферативна інформація

Шизофрения повышает риск развития метаболических нарушений

Американские ученые в ходе нового исследования доказали, что в течение нескольких недель после первых эпизодов расстройств шизофренического спектра у пациентов повышается риск развития кардиометаболических нарушений. Результаты работы опубликованы онлайн в журнале «JAMA Psychiatry». Они предположили, что, по всей видимости, это связано с особенностями течения основного заболевания, нездоровым образом жизни и побочными эффектами от применения антипсихотических препаратов.

Известно, что среди пациентов с шизофренией наблюдается высокий уровень заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако влияние отдельных условий на факторы риска развития данных патологий на ранних стадиях заболевания остаются не до конца изученными.

В ходе данной работы ученые проанализировали результаты исследования, направленного на изучение программы раннего лечения эпизодов шизофрении, в котором участвовали 394 пациента (средний возраст — 23,6 года). Все участники в течение ≤6 мес получали антипсихотики (средняя продолжительность лечения — 47,3 дня). Исследователи обратили внимание на композиционный состав тела и уровень липидов, глюкозы и инсулина в крови пациентов.

Авторы исследования отметили, что у пациентов на ранней фазе расстройств шизофренического спектра имеется множество маркеров кардиометаболического риска, однако их выраженность стремительно нарастает с первого дня применения антипсихотиков. Они отметили, что у 48,3% участников отмечали избыточную массу тела или ожирение (средний индекс массы тела — 26,6±6,7 кг/м²), 50,8% пациентов курили, у 56,5% — наблюдали дислипидемию, у 40% — прегипертензию, у 10% — гипертензию, а у 13% — метаболический синдром. Исследователи подчеркнули, что лишь 0,5% пациентов с дис-

липидемией применяли гиполлипидемические средства и лишь 3,6% участников с гипертензией — антигипертензивные препараты. Состояние предиабета, определенное на основании измерения уровня глюкозы в крови, отмечали у 4% участников, а определенное на основании оценки уровня гликозилированного гемоглобина крови A1c — у 15,4%. Сахарный диабет, диагностированный по уровню глюкозы крови, наблюдали у 3%, а диагностированный по показателю гликозилированного гемоглобина — у 2,9%.

Продолжительность течения психиатрического заболевания значимо коррелировала с индексом массы тела, окружностью талии и процентным содержанием жировой ткани в организме ($p < 0,01$), но не коррелировала с другими метаболическими показателями, за исключением уровня триглицеридов ($p = 0,04$).

Особенно значимо с нарушением метаболических процессов было связано применение двух антипсихотических препаратов — оланзапина и кветиапина. Например, у пациентов, применявших оланзапин, значительно повышен уровень триглицеридов и инсулина ($p < 0,02$).

Комментируя данную работу, доктор Вильям Т. Карпентер (William T. Carpenter) из Медицинской школы Мерилендского университета (University of Maryland School of Medicine), США, отметил, что полученные результаты не оказались неожиданными, однако они являются дополнительным напоминанием специалистам о том, что шизофрения, как и другие психозы, могут быть связаны с риском развития метаболических нарушений как врожденной, так и приобретенной природы.

Correll C.U., Robinson D.G., Schooler N.R. et al. (2014) Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders. Baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry*, October 08 [Epub ahead of print].

Lowry F. (2014) Rapid rise in cardiometabolic risk in early schizophrenia. *Medscape*. October 14 (www.medscape.com/viewarticle/833223#vp_2).

Юлия Котикович