

Корпоративна інформація

Історія Копаксону — історія боротьби з розсіяним склерозом

Соколова Л.І.

Кафедра нервових хвороб (зав. — проф. С.М.Віничук)
Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця, м.Київ

Розсіяний склероз (РС) — захворювання, що спричиняє багатоголишеве ураження центральної нервової системи (ЦНС), виникає переважно у осіб молодого віку. Його вважають найпоширенішим захворюванням ЦНС у хворих молодого віку. Перебіг РС різний, нерідко він швидко прогресує і робить хворих інвалідами. В останні роки спостерігають помітне збільшення кількості хворих на РС, що пов'язують з різними чинниками: з одного боку, посиленням впливу негативних зовнішніх факторів на людину, з іншого, поліпшенням діагностики. За даними патоморфологічного дослідження у хворих виявляють вогнища демієлінізації переважно у білій речовині головного та спинного мозку, наявність яких підтверджено за допомогою сучасних методів нейровізуалізації.

Етіологія та патогенез РС досить складні. Основне місце в етіології посідає співдія екзогенних та ендогенних чинників: персистенція вірусів, вплив географічних чинників, спадковість. У патогенезі хвороби провідне значення мають запальні та аутоімунні процеси, наслідком яких є демієлінізація провідників ЦНС з подальшим утворенням склеротичних бляшок [3].

Перебіг хвороби надзвичайно індивідуальний. Як правило, спочатку переважає ремітуючий варіант з чергуванням загострень та ремісій. З часом він трансформується у вторинно-прогресивний, без загострень, або у прогресуючо-ремітуючий з збереженням загострень на тлі постійного прогресування. Набагато рідше (у 5% пацієнтів) спостерігають первинне прогресування хвороби. Імунопатологічні ознаки кожного типу перебігу РС певною мірою різняться, неоднакова й ефективність лікування хворих за різного перебігу. Наприклад, якщо під час загострення ефективні кортикостероїдні препарати, при прогресування хвороби їх ефективність набагато менша.

Раніше можливості терапії хворих на РС були вкрай обмежені. Лікування проводили епізодично: спочатку — лише під час загострення, потім — перед загостренням з метою запобігти його виникненню. Вважали, що за наявності ремісії хвороба не прогресує, отже лікування не потрібне. Дослідженнями останніх років з використанням методів нейровізуалізації: магнітно-резонансної томографії (МРТ), МР спектроскопії, позитронно-емісійної томографії доведено, що хвороба прогресує незалежно від стадії і характеру перебігу. Так, виявлені

зміни у „незмінній білій речовині”, показано прогресування атрофії мозку у хворих з часом за відсутності загострень. Це підтвердило необхідність проведення лікування й під час ремісії, стимулювало пошуки, а потім і ствердження нових напрямків, які отримали назву превентивної терапії.

Сьогодні найпоширенішими є два напрямки превентивної терапії: антиген-специфічний та антиген-неспецифічний. Перший представлений препаратом глатирамеру ацетату (ГА), другий — препаратами інтерферонів β (ІФН β). Нами підсумовані основні характеристики і етапи розвитку антиген-специфічного напрямку терапії.

Глатирамер ацетат (Копаксон) — поліпептид, що складається з 4 амінокислот (L-глутамінової кислоти, L-аланіну, L-лізіну та L-тироzinу) у певному молекулярному співвідношенні — 1,4 : 4,2 : 3,4 : 1,0). Копаксон, як правило, вводять підшкірно, щоденно, у дозі 20 мг на добу. Механізм дії, хоча до кінця не вивчений, проте пов'язаний з певними імунними ефектами. Так, під впливом ГА відбувається індукція антиген-специфічних Т-супресорів, пригнічення аутореактивних (мієлінреактивних) клонів Т-лімфоцитів шляхом блокування антигенів комплексу гістосумісності та презентації антигену, конкурентне пов'язання основного білка мієліну та індукція імунного зсуву CD4+ клітин з Th1 у Th2 фенотип. Такий зсув сприяє активації протизапальних і пригніченню синтезу прозапальних цитокінів [4, 10,12, 17–19].

Під час пілотних досліджень клінічної ефективності ГА [6,7] отримані позитивні результати щодо зменшення частоти загострень та уповільнення прогресування хвороби.

Перші результати великого багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з ГА опубліковані у 1995 і 1998 р. р. [13, 14]. До нього було включено 251 пацієнта з ремітуючим перебігом РС, показник інвалідизації яких не перевищував 5 балів за розширеною шкалою інвалідизації хворих (EDSS) і в яких спостерігали не менш як 2 загострення протягом двох попередніх років до проведення дослідження. Хворим призначали плацебо або ГА підшкірно протягом 3 років. Показано, що використання ГА протягом 2 років сприяло значному зменшенню частоти клінічних загострень (–29 %; $p=0,007$) — до результату, який був основним критерієм оцінки у даному спостереженні. Препарат також

сприяв зниженню швидкості прогресування (-12 %), проте це не було вірогідно. У цьому дослідженні МРТ-критерії не брали до уваги.

Друге масштабне, але нетривале, Європейсько-Канадське дослідження виконане спеціально для аналізу даних МРТ [8]. До нього включені 249 хворих з ремітуючим перебігом РС, до 5 балів інвалідизації за шкалою EDSS і мінімум з одним загостренням за два попередні роки. У першій фазі хворі були рандомізовані, їм призначали плацебо (контрольна група) або ГА (основна група) протягом 9 міс. МРТ-сканування проводили кожного місяця. За результатами цієї фази в основній групі, у порівнянні з контрольною, спостерігали зменшення кількості активних вогнищ, що накопичували контрастну речовину (-35%; $p=0,001$), проте це виявляли лише через 6–7 міс від початку лікування. У хворих цієї групи також менш помітним було зменшення об'єму мозку, яке не перевищувало 1% за 9 міс лікування. Клінічний ефект відзначений щодо зменшення частоти загострень — 0,51, у контрольній групі 0,76 (-33 %; $p=0,01$). У другій фазі дослідження в усіх хворих, яким раніше призначали плацебо, застосований ГА протягом ще 9 міс. Результатом цього стало зниження частоти загострень (з 0,76 до 0,33) і зменшення кількості вогнищ демієлінізації за даними МРТ. Загальний аналіз виявив також зменшення кількості нових вогнищ, які утворювали „чорні діри” за умови лікування ГА (15,6%), в контрольній групі — 31,4% ($p=0,002$). За цим показником оцінили глибину деструкції головного мозку. Як відомо, „чорні діри” виявляють у режимі T1 МРТ сканування за умови зниження щільності аксонів менше 40%. Якщо щільність аксонів становить 50–90%, такі вогнища можна помітити у T2 зображеннях, проте вони помітні у T1 зображенні. Автори вважають, що ГА справляє сприятливий вплив на пошкоджену тканину у вогнищах демієлінізації [11].

У 2000 р. опубліковане повідомлення про тривале застосування ГА у 152 пацієнтів з ремітуючим перебігом РС [15], яким раніше вводили плацебо у контрольованому рандомізованому дослідженні [13,14]. Хворим призначали ГА протягом 6 років. Відзначено стабілізацію неврологічного дефіциту та суттєве зниження частоти загострень за час додаткового періоду спостереження. Проте, оскільки 40% хворих були виключені з дослідження після первинної рандомізації, до оцінки терапевтичного ефекту ставляться обережно. Так, наведені відмінності щодо частоти загострень за рік і збільшення показників інвалідизації хворих, які продовжили і які припинили прийом ГА, є надзвичайно великими. Ці хворі належать до групи з найтривалішим періодом спостереження за пацієнтами з РС, яким призначали антиген-специфічну превентивну терапію. Не виключене, що ГА буде ефективним у хворих за прогресування РС, проте переконливих даних щодо цієї тези поки що немає.

Три роки тому опубліковані результати проспективного однорічного відкритого нерандомізованого дослідження, в якому порівню-

вали ІФН β -1a (Авонекс — 30 мкг одноразово на тиждень), ІФН β -1b (Бетасерон — 28 ММЕ одноразово на тиждень), ГА (Копаксон — 20 мг щоденно) або відсутність терапії у 156 пацієнтів за ремітуючого перебігу РС [16]. Початкові показники інвалідизації та кількість загострень до лікування в групах не різнилися. Через 12 міс лікування частота загострень в усіх терапевтичних групах була меншою, ніж за відсутності лікування. Вірогідною ця різниця виявилася лише у хворих, яким призначали ІФН β -1b і ГА ($p\leq 0,003$). У цих же групах спостерігали достовірне зменшення балу EDSS (відповідно $p=0,01$, $p=0,001$). Автори зробили висновок, що у таких дозах і за умови наведених режимів введення ці препарати найефективніші. Для остаточної порівняльної оцінки необхідно проведення рандомізованого сліпого дослідження.

Нещодавно опубліковані матеріали щодо оцінки впливу ГА (Копаксону) на зниження показників інвалідизації за умови ремітуючого перебігу РС [5]. Використавши непроаналізовані дані з трьох попередніх рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень [6, 8, 14], автори провели мета-аналіз усіх хворих (540) з метою визначення, які вихідні клінічні параметри справляють вплив на ефективність і, відповідно, прогресування інвалідизації за умови застосування ГА. За допомогою математичного аналізу визначено, що частота загострень за рік була меншою у хворих, яким призначали ГА (0,82), у контролі — 1,14. Період до початку наступного загострення становив у середньому 322 доби у терапевтичних групах, 219 діб — у групах хворих, яким призначали плацебо ($p=0,0001$). Для об'єктивізації швидкості прогресування показників інвалідизації використовували критерій Каплана-Мейера, за яким визначали період, протягом якого відбувалося зниження за шкалою EDSS на 1 бал і більше. За даними аналізу, цей період був майже вдвічі більший при застосуванні ГА, ніж плацебо. На частоту загострень під час лікування суттєво впливали такі показники: початкова кількість балів за шкалою EDSS ($p=0,02$), частота загострень протягом попередніх 2 років до початку лікування ($p=0,002$), своєчасність призначення ГА ($p=0,004$). У висновку обґрунтовано доцільність раннього призначення ГА.

Опубліковані нові дані щодо можливості застосування ГА під час вагітності [9]. Імуномодуючу терапію не рекомендують проводити вагітним. Поряд з тим, при проведенні 21 глобального клінічного дослідження встановлен, що з 3400 хворих на РС, яким призначали ГА, було 30 вагітних. Вагітність завершилась у 18 пацієнток штучним, у 5 — самовільним абортom, у 7 — пологами. В однієї дитини виявлені вроджені аномалії, не пов'язані із застосуванням ГА.

Протягом подальших спостережень з'явилася інформація про 345 вагітних, 90% з яких призначали ГА у I триместрі вагітності. Відомі наслідки вагітності у 215 з них: 72% народили здорових немовлят, у 20% — самовільний, у 4% — штучний аборт. В одному спостереженні народилася мертва дитина, у 6 (2,8%) немовлят

виявлені вроджені аномалії. У порівнянні з популяцією в цілому ризик появи вроджених аномалій становить 3%, спонтанного аборту — 15–20%. На думку авторів [9], отримані дані свідчать про відсутність підвищеного ризику переривання вагітності або виникнення вроджених аномалій у I триместрі вагітності, які б асоціювалися з ГА.

В останні роки у вітчизняній літературі також з'явилися роботи про досвід застосування Копаксону [1,2]. Наш власний досвід використання ГА (Копаксону) в 11 хворих за ремітуючого та у 4 — вторинно-прогресуючого перебігу РС, яким призначали препарат протягом від 6 міс до 1,5 року, теж позитивний. За умови ремітуючого перебігу препарат був ефективним щодо зменшення частоти й вираженості загострень: за період лікування у хворих не було жодного загострення. Перебіг вторинно-прогресуючого РС не змінювався, принаймні, неврологічний статус стабілізувався на період лікування і протягом 4–5 міс після його припинення. До препарату хворі виявляли хорошу толерантність. З побічних реакцій частіше спостерігали місцеві — гіперемію, свербіж у місці ін'єкцій. В одного хворого після чергової ін'єкції з'явилася загальна реакція у вигляді задишки, нестачі повітря, яка тривала кілька хвилин, зникла самостійно і не потребувала додаткового лікування.

Таким чином, розгляд питання про підтвердження ефективності антиген-специфічної терапії РС можна заключити висновком, який увійшов до рекомендацій Підкомітету з оцінки препаратів і технологій Американської Академії Неврології та Ради з норм клінічної практики для РС (2001 р.). Проведені дослідження довели, що ГА сприяє зниженню частоти загострень у хворих за ремітуючого перебігу РС і, можливо, уповільнює прогресування хвороби за умови такого перебігу. Застосування цього препарату забезпечує позитивні зміни за даними МРТ, зокрема, зменшення об'єму T2 вогнищ ураження мозку. Все це є підставою для призначення ГА хворим за ремітуючого перебігу РС.

Список літератури

1. Волошина Н.П., Шестопалова Л.Ф., Негреба Т.В. та ін. Копаксон у лікуванні хворих на розсіяний склероз // *Нова медицина*. — 2002. — № 2. — С.34–36.
2. Жученко Т.Д. Світовий і російський досвід застосування препарату Копаксон у хворих на розсіяний склероз // *Нова медицина*. — 2002. — № 2. — С.37–39.
3. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / Под ред. И.А.Завалишина, В.И.Головкина. — М., 2000. — 638 с.
4. Aharoni R., Teitelbaum D., Sela M. et al. Copolymer 1 induces T-cells of the T-helper type 2 that crossreact with myelin basic protein and suppress experimental autoimmune encephalomyelitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1997. — V. 94, N20. — P. 10821–10826.
5. Boneschi F.M., Rovaris M., Johnson K.P. et al. Effect of Glatiramer Acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials // *Multiple sclerosis*. — 2003. — V.9. — P. 349–355.
6. Bornstein M.B., Miller A., Slagle S. et al. A pilot trial of COP 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis // *New Engl. J. of Med.* — 1987. — V.317, N7. — P.408–414.
7. Bornstein M.B., Miller A., Slagle S. et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of COP 1 in chronic progressive multiple sclerosis // *Neurology*. — 1991. — V.41. — P.533–539.
8. Comi G., Filippi M., Wolinsky J.S. et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging — measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* — 2001. — V.49. — P. 290–297.
9. Coyle P.K., Johnson K., Pardo L. et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with Glatiramer Acetate (Copaxone) // *Neurology*. — 2003. — V.60, suppl. 1. — P.118.
10. Duda P.W., Schmier M.C., Cook S.L. et al. Glatiramer Acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis // *J. Clin. Invest.* — 2000. — V.105. — P. 967–976.
11. Filippi M., Rovaris M., Rocca M.A. et al. Glatiramer Acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into “black holes” // *Neurology*. — 2001. — V.57. — P.731–733.
12. Gran B., Tranguill L.R., Chen M. et al. Mechanisms of immunomodulation by Glatiramer Acetate // *Neurology*. — 2000. — V.55. — P.1704–1714.
13. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multi-center, double-blind, placebo-controlled trial // *Neurology*. — 1995. — V.45. — P.1268–1276.
14. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability // *Neurology*. — 1998. — V. 50. — P. 701–708.
15. Johnson K.P., Brooks B.R., Ford C.C. et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years // *Multiple sclerosis*. — 2000. — V. 6. — P. 255–266.
16. Khan O.A., Tselis A.C., Kamholz J.A. et al. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN β -1a (Avonex), IFN β -1 b (Betaseron), and Glatiramer Acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Europ. J. Neurol.* — 2001. — V.8, N2. — P.141–148.
17. Neuhaus O., Farina C., Wekerle H. et al. Mechanisms of action of Glatiramer Acetate in multiple sclerosis // *Neurology*. — 2001. — V.56. — P.702–708.
18. Teitelbaum D., Milo R., Arnon R., Sela M. Synthetic copolymer-1 inhibits human T-cell lines specific for myelin basic protein // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1992. — V. 89. — P. 137–141.
19. Teitelbaum D., Aharoni R., Sela M. Et al. Cross-reactions and specificities of monoclonal antibodies against myelin basic protein and against the synthetic copolymer-1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1991. — V. 88. — P. 9528–9532.