

Е.В. ПОПОВА^{1,2}, В.В. БРЮХОВ³, А.Н. БОЙКО^{1,2}, М.В. КРОТЕНКОВА³¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы»² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва³ ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО РЕМИТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ С СУБОПТИМАЛЬНЫМ ОТВЕТОМ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В данной статье представлен клинический случай субоптимального ответа на терапию рассеянного склероза и алгоритм ведения с учетом имеющихся критериев эффективности.

Ключевые слова: рассеянный склероз, диметилфумарат, субоптимальный ответ.

E.V. POPOVA^{1,2}, V.V. BRYUKHOV³, A.N. BOYKO^{1,2}, M.V. KROTENKOVA³¹ Interregional Department of Multiple Sclerosis at Moscow Clinical Hospital №24, Moscow, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia³ Research Center of Neurology, Moscow, Russia

THE ALGORITHM OF TREATMENT OF THE PATIENT WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS WITH SUBOPTIMAL RESPONSE: THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

This article presents a clinical case of suboptimal response to multiple sclerosis therapy and an algorithm for treatment, taking into account the existing performance criteria.

Keywords: multiple sclerosis, dimethylfumarate, suboptimal response.

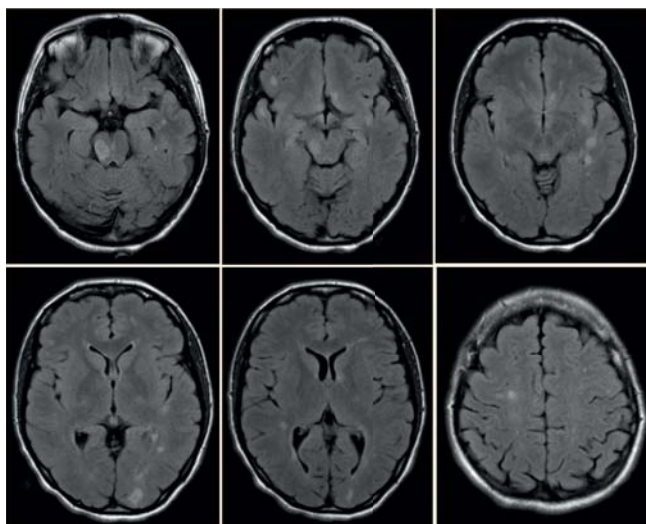
Одной из самых частых причин инвалидизации лиц молодого, трудоспособного возраста в настоящее время является рассеянный склероз (РС), при котором происходит поражение центральной нервной системы (ЦНС). Течение РС весьма вариативно. Так, например, с 1996 г. и до недавнего времени выделяли рецидивирующе-ремитирующий РС с полным и не полным восстановлением после обострений и прогрессирующий РС (вторично-прогрессирующий РС, первично-прогрессирующий РС и прогрессирующе-ремитирующий РС) [1]. В 2013 г. D. Lublin с соавт. предложил модифицировать классификацию течения РС. Согласно новой фенотипической классификации выделяют клинически изолированный синдром с признаками и без признаков активности, рецидивирующе-ремитирующий РС с признаками активности и без таковых, а также прогрессирующий РС. Непосредственно прогрессирующий РС подразделяют на первично-прогрессирующий и вторично-прогрессирующий, которые могут протекать по 4 разным сценариям: активный с прогрессированием, активный без прогрессирования, не активный с прогрессированием и не активный без прогрессирования. Учитывая разработку и внедрение новых активных формул лекарственных препаратов, пересмотр общепринятой ранее классификации является актуальным. Основываясь на степени выраженности активности

ремитирующего РС (PPC), ряд зарубежных коллег выделяют в 24% случаев агрессивное течение [2], которое может отмечаться как с самого начала заболевания, так и с течением времени после постановки диагноза.

Согласно новой фенотипической классификации выделяют клинически изолированный синдром с признаками и без признаков активности, рецидивирующе-ремитирующий РС с признаками активности и без таковых, а также прогрессирующий РС

Безусловно, выделение групп пациентов с разной степенью активности и скоростью нарастания неврологического дефицита является очень важным как на этапе назначения первого препарата, изменяющего течение РС (ПИТРС), так и в период мониторинга эффективности применяемой терапии. В связи с этим разрабатываются и внедряются критерии для назначения индукционной терапии. Также уделяется пристальное внимание и критериям субоптимального ответа на терапию ПИТРС первой линии, согласно которым пациенту не назначают препараты второй линии, а переключают на другой ПИТРС в той же группе первой линии. При регистрации субоптимального ответа на применяемую терапию пер-

Рисунок 1. МРТ головного мозга от 14.06.2013 года в режиме T2FLAIR



В субкортикальном и глубоком белом веществе обоих полушарий большого мозга, правой ножке мозга, варолиевом мосту выявляются множественные очаги демиелинизации. Контрастное вещество не вводилось

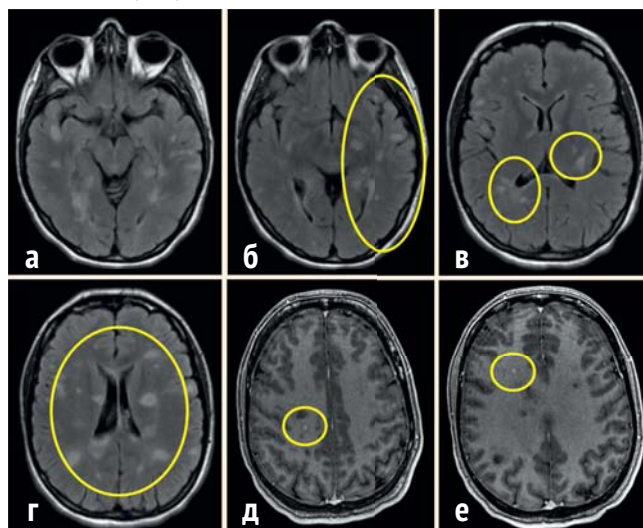
вой линии возникает вопрос: на какой другой препарат переводить пациента?

В данной публикации представляем возможный алгоритм ведения больной РС с зарегистрированным субоптимальным ответом на терапию ПИТРС первой линии. Пациентка наблюдается на базе межклубного отделения РС клинической больницы №24 Москвы (Университетская клиника РНИМУ им. Н.И. Пирогова) и в отделении лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Пациентка С. 1990 года рождения в 2011 г. на фоне полного соматического здоровья отметила появление двоения с самостоятельным регрессом симптоматики в течение двух недель, за медицинской помощью не обращалась. В начале июня 2013 г. отметила развитие повторного эпизода двоения, в связи с чем впервые проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, при которой были выявлены множественные очаги демиелинизации супра- и субтенториальной локализации (контрастное вещество не вводилось) (рис. 1). Согласно критериям МакДональда 2010 г. [3] был поставлен диагноз «ремитирующий РС» и в связи с обострением проведена гормональная пульс-терапия с последующим назначением клинико-МРТ-наблюдения для уточнения степени активности заболевания и определения дальнейшей тактики ведения. В августе 2013 г. повторно проводится МРТ головного мозга и выявляется отрицательная динамика в виде появления новых очагов в большом количестве, часть из которых накапливает контраст (рис. 2), но неврологических данных за обострение нет. Для определения масштаба вовлечения ЦНС проводится МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга – визуализируется очаг демиелинизации на уровне С5 позвонка, который

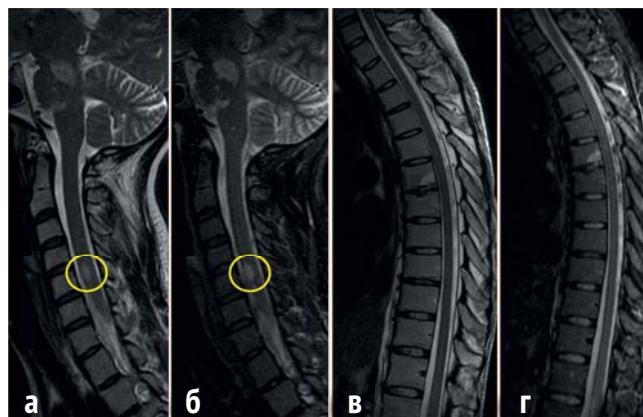
контрастный препарат не накапливает (рис. 3). Пациентке рекомендуется начать терапию ПИТРС, от которой она временно воздерживается, и в дальнейшем продолжается клинико-МРТ-мониторинг активности заболевания. В октябре 2013 г. на фоне стабильности неврологического статуса по данным МРТ головного мозга отмечается отрицательная динамика в виде появления новых очагов, часть из которых накапливает контрастный препарат (рис. 4). После повторного выявления радиологической активности с февраля 2014 г. пациентка начинает терапию препаратом глатирамера ацетат 20 мг подкожно ежедневно (к назначению препаратов бета-интерферона имеются противопоказания в виде нали-

Рисунок 2. МРТ головного мозга от 13.08.2013 года в режимах T2FLAIR (а-г) и T1 после введения контрастного вещества (д-е)



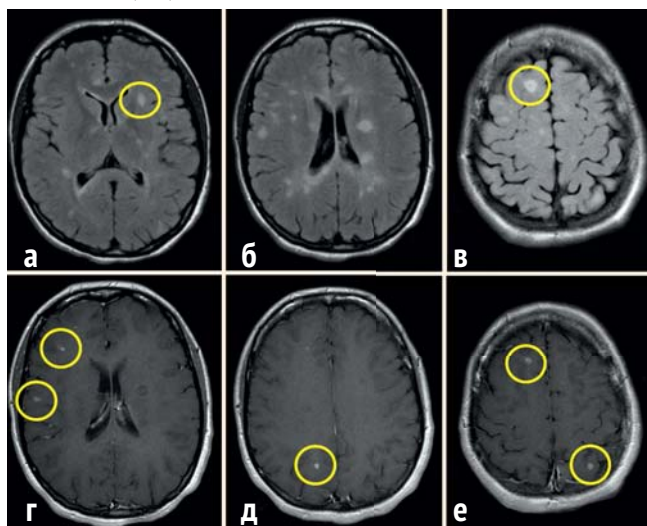
По сравнению с МРТ головного мозга от 14.06.2013 года наблюдается отрицательная динамика в виде появления большого количества новых очагов, часть из которых накапливает контрастное вещество

Рисунок 3. МРТ шейного (а, б) и грудного (в, г) отделов спинного мозга от 13.08.2013 года в режимах T2 (а, в) и T2STIR (б, г)



Отмечается очаг демиелинизации в спинном мозге на уровне С5 позвонка. Остальные отделы спинного мозга без очаговой патологии

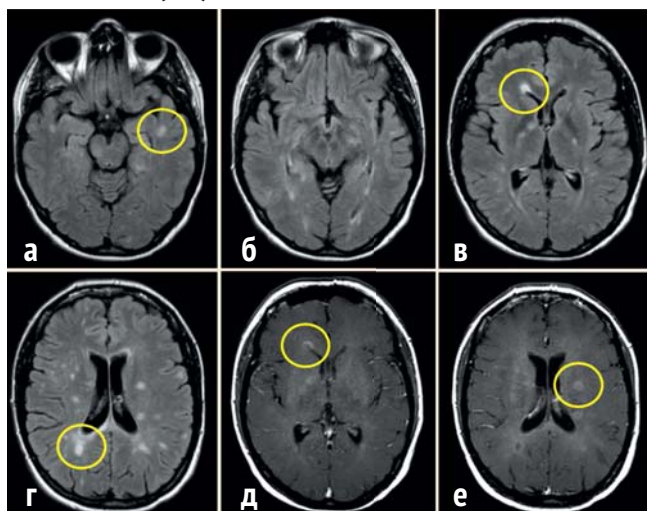
Рисунок 4. МРТ головного мозга от 27.10.2013 года в режимах T2FLAIR (а-в) и T1 после введения контрастного вещества (г-е)



По сравнению с МРТ головного мозга от 13.08.2013 года наблюдается отрицательная динамика в виде появления новых очагов, часть из которых накапливает контрастное вещество

чия в анамнезе фебрильных судорог в детстве). Спустя 3 мес. после начала терапии неврологических данных за обострение не наблюдается и проводится повторно плановая МРТ головного мозга, по данным которой вновь фиксируется отрицательная динамика в виде появления новых очагов, часть из которых также накапливает контрастное вещество. Учитывая то, что применяемый препарат глатирамера ацетат, согласно данным регистраци-

Рисунок 5. МРТ головного мозга от 08.08.2016 года в режимах T2FLAIR (а-г) и T1 после введения контрастного вещества (д-е)

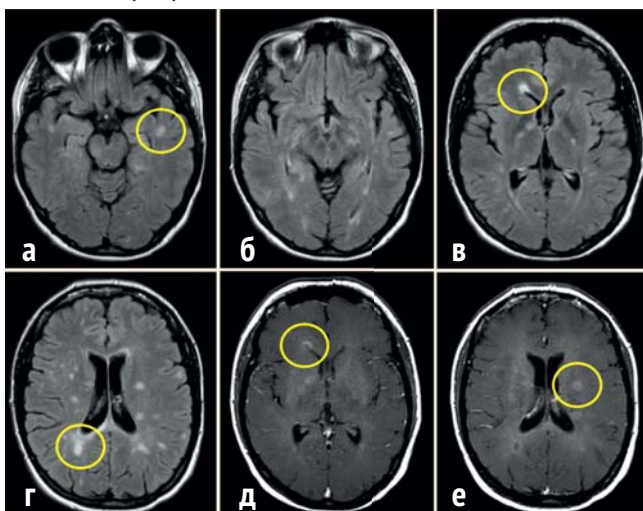


По сравнению с предыдущими МРТ головного мозга наблюдается отрицательная динамика в виде появления новых очагов, часть из которых накапливает контрастное вещество

онных исследований, развивает иммуномодулирующую активность через 8–9 мес. от начала терапии, выявленная радиологическая активность через 3 мес. после начала терапии не могла являться причиной смены препарата. Пациентка продолжила лечение, и снова был рекомендован клинко-МРТ-мониторинг. С 2014 по 2016 г. обострений у пациентки не наблюдалось, но и МРТ-мониторинг также не проводился по причине невыполнения врачебных рекомендаций пациенткой. В августе 2016 г. на фоне полного клинического благополучия проводится повторная МРТ головного мозга и выявляется отрицательная динамика в виде радиологической активности (рис. 5). В связи с регистрацией субоптимального ответа на терапию препаратом глатирамера ацетат и отсутствием критериев для применения индукционной терапии пациентке с октября 2016 г. назначается терапия препаратом диметилфумарат (ДМФ) с мониторингом лабораторных показателей согласно клиническим рекомендациям [4] и клинко-МРТ-активности заболевания. ДМФ был зарегистрирован в Российской Федерации в октябре 2015 г. на основании данных клинических исследований, которые продемонстрировали оптимальное соотношение эффективности, переносимости и безопасности (DEFINE, CONFIRM) [5]. Препарат имеет иммуномодулирующее и антиоксидантное действие, а также оказывает плейотропный эффект. Эффективность препарата регистрируется уже через 8 недель непрерывного приема. Пациентке в январе 2017 г. проведена МРТ головного мозга, и впервые за весь период наблюдения не было выявлено радиологической активности заболевания (рис. 6).

Для оценки эффективности применяемой терапии зарубежными коллегами и российскими экспертами

Рисунок 6. МРТ головного мозга от 14.01.2017 в режимах T2FLAIR (а-г) и T1 после введения контрастного вещества (д-е)



По сравнению с МРТ головного мозга от 08.08.2016 года появления новых очагов демиелинизации не выявлено. После введения контрастного вещества патологического накопления последнего не получено

постоянно разрабатываются и внедряются специализированные шкалы. Так, например, в 2009 г. была предложена шкала RIO, которая в последующем, в 2013 г., была модифицирована [6]. Группой канадских ученых в 2013 г. также были предложены критерии, целью которых является оптимизировать алгоритм ведения больных РС на терапии ПИТРС [7]. Российские критерии, разработанные экспертной группой РОКИРС, были опубликованы в 2015 г. (рис. 7) [8]. В основе всех предлагаемых критериев лежит оценка трех показателей (обострения – частота и тяжесть, прогрессирование инвалидизации (скорость нарастания) и радиологическая активность) с последующими рекомендациями по дальнейшей тактике ведения.

Согласно проведенным исследованиям было выявлено, что ДМФ обладает большей эффективностью при назначении «наивным» пациентам сразу после постановки диагноза, а также после уже неуспешного применения другого ПИТРС

При регистрации отсутствия эффекта от применяемой терапии и наличия критериев для начала ее индукции пациента переводят на ПИТРС второй линии, эффективность от которых достаточно высокая, но существует большая настороженность в плане их безопасности. Однако большое количество пациентов не имеют критериев для перевода на вторую линию в тех случаях, когда отмечается субоптимальный ответ. Согласно проведенным исследованиям было выявлено, что ДМФ обладает большей эффективностью при назначении «наивным» пациентам сразу после постановки диагноза, а также после уже неуспешного применения другого ПИТРС [9]. Препарат ДМФ показал высокую эффективность и при

Рисунок 7. Критерии субоптимального ответа (РОКИРС-2015) [8]

Обострения	Прогрессирование инвалидности	МРТ
1 среднее/тяжелое обострение	Нет	> 1 новых Gd+-очагов и/или > 2 новых/увеличенных T2-очагов
1 легкое обострение	+1 балл по EDSS за 6 мес. или на +2 балла по EDSS за 12 мес.	Нет негативных изменений или только нарастание атрофии
2 средних обострения	Нет	Нет негативных изменений
Повторное обследование через 6 мес., при сохранении изменений – перевод на ПИТРС 2-й линии; отмена ИФН-бета при выявлении НАТ к ИФН		

переводе после выявления субоптимального ответа на инъекционные ПИТРС первой линии (глатирамера ацетат, высокодозные интерфероны) [10]. На основании этого можно сделать заключение, что ДМФ является препаратом с высокой эффективностью и безопасностью как для лечения пациентов с впервые диагностированным РРС, так и для перевода при субоптимальном ответе с инъекционных ПИТРС первой линии.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Lublin FD et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis, The 2013 revisions. *Neurology*, 2014 Jul 15; 83(3): 278–286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.
- Freedman M, Rush C Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2016, 22: 761–784. doi: 10.1212/con.0000000000000331.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2): 292–302. doi:10.1002/ana.22366.
- Алифинова В.М., Бойко А.Н., Власов Я.В. [и др.]. Клинические рекомендации по применению препарата диметилфумарат при ремиттирующе-рецидивирующем рассеянном склерозе. *Журн. неврол и психиатр*, 2017, 1: 97–102. doi: 10/17116/jnevro201711171197-102./ Alifirova VM, Boyko AN, Vlasov YaV, et al. Clinical guidelines for use of dimethyl fumarate in remitting-relapsing multiple sclerosis. *Zhurn. Nevrol i Psikhiatr*, 2017, 1: 97–102. doi: 10/17116 / jnevro201711171197-102
- Moharreggh-Khiabani D, Linker R, Gold R, Stangel M. Fumaric Acid and its Esters: An Emerging Treatment for Multiple Sclerosis. *Current Neuropharmacology*, 2009, 7(1): 60–64. doi:10.2174/157015909787602788.
- Sormani MP, Rio J, Tintore M, Signori A, Li D, Cornelisse P. Scoring treatment response in patients with relapsing multiplesclerosis. *Mult Scler*, 2013, 19: 605–612. doi:10.1177/1352458512460605.
- Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J NeurolSci*, 2013, 40: 307–323. doi: 10.1017/S0317167100014244.
- Критерии неэффективности терапии и отмены ПИТРС первой линии и замены на препараты второй линии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Приложение*, 2015, 115(8): 44–44. doi: 10.17116/jnevro20151158244./ Criteria for ineffectiveness of therapy and cancellation of multiple sclerosis disease modifying drugs of the first line and replacement them for second-line therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Im. S.S. Korsakova. Prilozheniye*, 2015, 115 (8): 44–44. doi: 10.17116 / jnevro20151158244.
- Inc. M. Longer-term follow-up of the efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with RRMS: an integrated analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Onlinelibraryectrims-congresseu*. 2016. Available at: <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/115560/>. Accessed April 24, 2016.
- Viglietta V, Miller D, Bar-Or A et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2014, 2(2): 103–118. doi:10.1002/acn3.148.