

# Глатирамера ацетат (Копаксон) в лечении рассеянного склероза. Результаты длительного применения: возникающие вопросы и направления дальнейших исследований

*А.В. Переседова, И.А. Завалишин, Л.С. Адарчева, Л.Ш. Аскарова, М.Н. Захарова, Д.Д. Елисеева, А.С. Ниязбекова, Н.И. Стойда, О.В. Трифонова*

В статье обобщены результаты длительного применения глатирамера ацетата (Копаксон) у 30 пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза, свидетельствующие о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности препарата. Освещена актуальная проблема разработки маркеров (клинических, иммунологических, генетических) – предикторов терапевтического ответа, а также исследования терапевтической рефрактерности. Проводимые исследования нового режима введения, комбинаций препаратов представляют собой поиск терапевтических алгоритмов, направленных на повышение эффективности, безопасности и приверженности пациентов к длительной терапии.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, глатирамера ацетат, длительное применение.

Среди основных (базовых) препаратов первой линии терапии рассеянного склероза (РС) ремиттирующего течения глатирамера ацетат и интерфероны- $\beta$  (ИФН- $\beta$ ) принято относить к препаратам, изменяющим течение РС (ПИТРС). Эффективность оригинальных препаратов доказана в ходе двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в которых было продемонстрировано их положительное влияние на активность патологического процесса как по клиническим, так и по нейровизуализационным данным. В клинической практике по результатам постмаркетинговых исследований уже накоплен продолжительный опыт использования этих лекарственных средств.

К настоящему моменту в Научном центре неврологии (НЦН) РАМН также обобщены результаты длительного применения иммуномодулирующего препарата Копаксон (глатирамера ацетат), специально созданного для лечения РС, с оценкой его эффективности и переносимости.

Проведен анализ в группе из 30 пациентов (7 мужчин, 23 женщины) с ремиттирующим течением болезни, средних возраст которых составил  $44,9 \pm 7,5$  года, длительность РС –  $16,5 \pm 6,7$  года, продолжительность терапии глатирамера ацетатом – более 5 лет (от 5 до 14 лет, в среднем  $10,0 \pm 2,8$  года).

Активность патологического процесса до назначения терапии в этой группе пациентов подтверждалась высокой частотой обострений за 2 года до лечения –  $1,9 \pm 0,7$ . В ходе терапии было отмечено статистически значимое снижение частоты обострений на 1-м году терапии по сравнению с показателем за 1 год до лечения, а также на 2-м году лечения по сравнению с 1-м годом лечения, затем частота обострений оставалась на постоянно низком уровне (табл. 1).

При этом балл по расширенной шкале инвалидизации (EDSS) до начала лечения составлял  $2,7 \pm 0,8$ , а на момент последнего осмотра на фоне терапии глатирамера ацетатом –  $2,5 \pm 0,9$  ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в целом по группе при длительном лечении Копаксоном наблюдалась достоверная стабилизация степени выраженности неврологического дефицита. Полученные данные подтверждались результатами частотного анализа: показатель по шкале EDSS не изменился у 18 человек (60%), уменьшился на

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

**Анастасия Вячеславовна Переседова** – докт. мед. наук, ст. науч. сотр. VI неврологического отделения.

**Игорь Алексеевич Завалишин** – профессор, руководитель VI неврологического отделения.

**Любовь Сергеевна Адарчева** – канд. мед. наук, врач-невролог VI неврологического отделения.

**Лола Шавкатовна Аскарова** – канд. мед. наук, науч. сотр. VI неврологического отделения.

**Мария Николаевна Захарова** – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. VI неврологического отделения.

**Дарья Дмитриевна Елисеева** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории клинических исследований.

**Аида Сабировна Ниязбекова** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отделения.

**Наталья Игоревна Стойда** – канд. мед. наук, врач-невролог VI неврологического отделения.

**Ольга Васильевна Трифонова** – канд. мед. наук, науч. сотр. VI неврологического отделения.

0,5 балла или более у 10 человек (33%) и только у 2 пациентов (7%) увеличился на 0,5 балла или более. У 3 пациентов (10%) из проанализированной группы был отмечен переход течения РС из ремиттирующего во вторично-прогрессирующее.

Профиль безопасности был полностью аналогичен спектру побочных эффектов, зафиксированных в других исследованиях и приведенных в инструкции по применению глатирамера ацетата; только у 2 пациентов были выявлены липодистрофии.

Для более детальной оценки длительного использования глатирамера ацетата из представленной группы была выделена подгруппа пациентов, применявших препарат более 10 лет. В нее вошло 19 человек (5 мужчин, 14 женщин), средний возраст  $47,3 \pm 7,1$  года, длительность РС  $17,9 \pm 6,4$  года, средняя длительность лечения глатирамера ацетатом  $11,9 \pm 1,4$  года.

Эта подгруппа характеризовалась высокой активностью патологического процесса до начала терапии: частота обострений за 2 года до лечения составила  $2,0 \pm 0,8$ . В ходе терапии было отмечено статистически значимое снижение частоты обострений на 1-м году терапии по сравнению с 1 годом до лечения, затем частота обострений оставалась на постоянно низком уровне (табл. 2).

При этом у статистически значимого большинства пациентов – у 13 (68%) наблюдалось не более 2 обострений за всё время терапии ( $p < 0,05$ ).

В указанной подгруппе показатель по шкале EDSS до начала лечения составил  $2,8 \pm 0,8$  балла, на момент последнего осмотра на фоне терапии глатирамера ацетатом –  $2,7 \pm 1,0$  балла ( $p > 0,05$ ), что подтверждает отсутствие прогрессирования инвалидизации при длительном применении глатирамера ацетата. Полученные данные согласуются с результатами частотного анализа: показатель по шкале EDSS не изменился у 11 человек (58%), уменьшился на 0,5 балла или более у 6 человек (32%) и только у 2 пациентов (10%) увеличился на 0,5 балла или более.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности длительного использования глатирамера ацетата в представленной группе. Однако проанализированная группа, безусловно, относительно немногочисленна.

Полученные данные согласуются с результатами других длительных исследований использования Копаксона.

Так, на основании результатов 15-летнего анализа проспективного открытого исследования глатирамера ацетата было установлено, что у 100 пациентов, получавших лечение препаратом в течение  $13,6 \pm 1,3$  года при средней длительности болезни 22 года, имело место достоверное снижение частоты обострений с  $1,12 \pm 0,82$  исходно до  $0,25 \pm 0,34$  в год; у 57% пациентов наблюдалась стабилизация/улучшение балла по шкале EDSS; у 65% пациентов течение РС не перешло во вторично-прогрессирующее, при этом только у 38, 18 и 3% пациентов было достигнуто 4, 6 и 8 баллов по шкале EDSS соответственно [1].

**Таблица 1.** Частота обострений за 1 год до лечения и на фоне 10 лет лечения глатирамера ацетатом в группе пациентов с длительностью терапии более 5 лет

Срок наблюдения	Количество больных, абс.	Частота обострений
1 год до терапии	30	$1,5 \pm 0,7$
Год лечения		
1-й	30	$0,6 \pm 0,8^*$
2-й	30	$0,3 \pm 0,7^{**}, ***$
3-й	30	$0,1 \pm 0,3^{**}$
4-й	30	$0,1 \pm 0,3^{**}$
5-й	30	$0,1 \pm 0,3^{**}$
6-й	28	$0,1 \pm 0,4^{**}$
7-й	25	$0,2 \pm 0,5^{**}$
8-й	23	$0,2 \pm 0,4^{**}$
9-й	20	$0,2 \pm 0,4^{**}$
10-й	19	$0,2 \pm 0,4^{**}$

Примечание. Достоверность различий с показателем за 1 год до терапии: \*  $p < 0,0001$ , \*\*  $p < 0,000001$ , \*\*\*  $p < 0,05$  – достоверность различий между показателями 1-го и 2-го года лечения.

**Таблица 2.** Частота обострений за 1 год до лечения и на фоне 10 лет лечения глатирамера ацетатом в подгруппе пациентов с длительностью терапии более 10 лет

Срок наблюдения	Частота обострений	Срок наблюдения	Частота обострений
1 год до терапии	$1,5 \pm 0,8$	Год лечения	
Год лечения		6-й	$0,2 \pm 0,4^{***}$
1-й	$0,6 \pm 0,8^*$	7-й	$0,2 \pm 0,5^{***}$
2-й	$0,3 \pm 0,7^{**}$	8-й	$0,2 \pm 0,4^{***}$
3-й	$0,1 \pm 0,3^{***}$	9-й	$0,2 \pm 0,4^{***}$
4-й	$0,1 \pm 0,2^{***}$	10-й	$0,2 \pm 0,4^{***}$
5-й	$0,2 \pm 0,4^{***}$		

Примечание. Достоверность различий с показателем за 1 год до терапии: \*  $p < 0,005$ , \*\*  $p < 0,0001$ , \*\*\*  $p < 0,000001$ .

Важно отметить, что у 48 из этих 100 пациентов, продолжавших лечение, показатель по шкале EDSS в начале лечения составил  $\geq 2,5$  балла, в среднем 3,58 балла, в конце наблюдения – 3,71 балла, т.е. увеличение составило  $0,13 \pm 2,02$  балла. У 2/3 пациентов (68,8%) не отмечено подтвержденного прогрессирования заболевания; 3/4 пациентов могли передвигаться без дополнительной опоры/помощи; у 62,5% пациентов была выявлена стабилизация/улучшение балла по шкале EDSS (изменение  $\leq 0,5$  балла); тяжесть неврологического дефицита оценивалась в 4, 6 и 8 баллов по шкале EDSS у 57, 1; 25,5 и 4,2% пациентов соответственно [2].

Проводится обобщение и российского опыта. Так, по результатам 10-летнего использования глатирамера ацетата в Московском городском центре рассеянного склероза, у 74 больных с активным ремиттирующим РС отмечалось существенное снижение частоты обострений заболевания на протяжении всех 10 лет. Показатель тяжести заболевания по шкале EDSS был стабильным и достоверно повышался только к 10-му году наблюдения. Положительная устойчивая клиническая динамика не зависела от тяжести заболевания на момент начала терапии. Переносимость препарата была

хорошей, что позволяло практически контролировать течение РС: у 64,8% больных было не более одного обострения за 10 лет, а у 71,6% больных прогрессирование тяжести болезни отсутствовало или было минимальным (до 1 балла по шкале EDSS). Сделан вывод, что длительное (10-летнее) лечение Копаксоном позволяет у многих пациентов контролировать развитие заболевания [3].

Важным аспектом всех представленных результатов длительного использования глатирамера ацетата является доказанный эффект в плане замедления/стабилизации степени выраженности инвалидизации, которая в значительной мере обусловлена нейродегенеративным процессом. Нейродегенерация и, следовательно, потеря вещества головного мозга (атрофия) при РС – динамический процесс, даже на относительно ранних этапах ремиттирующего течения. Предотвращение или по крайней мере замедление нарастания атрофии мозга в настоящее время является одним из актуальнейших критериев оценки эффективности ПИТРС. При этом следует отметить, что, согласно данным ряда авторов, наименьшая потеря вещества мозга за 5 лет отмечалась на фоне лечения глатирамера ацетатом по сравнению с показателем при низкодозовой и высокодозовой терапии ИФН- $\beta$  [4].

Таким образом, глатирамера ацетат является эффективным средством длительного лечения РС. Однако, согласно вышеприведенным данным литературы, 100 пациентов, получавших длительное лечение препаратом в проспективном открытом исследовании, составили только 43% от первоначального числа пациентов. По статистике Московского городского центра рассеянного склероза, в конце 2001 г. Копаксон по линии Департамента здравоохранения Москвы начали получать 155 больных; из них в 2011 г. без перерывов и замен все 10 лет препарат продолжали получать 67 пациентов (43%).

По собственному опыту НЦН РАМН, при анализе эффективности иммуномодулирующей терапии РС ребифом 22 мкг, бетафероном и Копаксоном показано, что даже 3 года непрерывного лечения заканчивают только 43–46% пациентов из первоначальной группы. Причины прекращения терапии различные, чаще всего – по собственному желанию пациента (что подчеркивает актуальность приверженности пациентов к длительному непрерывному лечению), а также в связи с неэффективностью лечения и плохой переносимостью, что определяет направления дальнейших исследований.

Так, возможная неэффективность терапии при высокой стоимости ПИТРС, а также обоснованная необходимость достижения оптимальной терапевтической эффективности уже на ранних этапах лечения РС определяют крайнюю актуальность проблемы разработки маркеров (клинических, иммунологических, генетических) – предикторов терапевтического ответа на конкретный препарат, а также исследования терапевтической рефрактерности.

В ходе определения подобных предикторов клинического ответа на ПИТРС первой линии по результатам 9-летнего

проспективного наблюдения у 81 пациента, получавшего терапию в течение  $54 \pm 33$  мес, у респондеров (отвечающих на лечение) были отмечены меньшие длительность болезни и выраженность неврологических нарушений на момент начала терапии. При этом выявлено, что уменьшение числа обострений в первые 2 года лечения предопределяет клиническую эффективность в последующие годы. В связи с этим было сделано заключение, что 2-летний период является показательным для определения терапевтической эффективности ПИТРС. При недостаточном снижении числа обострений в первые 2 года терапии должна быть рекомендована смена ПИТРС/терапевтического подхода [5].

При ретроспективном анализе терапии ИФН- $\beta$  и глатирамера ацетатом на протяжении примерно 10 лет отсутствие признаков клинической и радиологической активности отмечено у 28,3% пациентов, получавших ИФН- $\beta$ , и у 37% пациентов, лечившихся Копаксоном. Согласно полученным данным многофакторного анализа, результаты этой группы исследований свидетельствуют о том, что только длительность болезни <3 лет до начала терапии является независимым предикторным фактором отсутствия активности болезни при терапии глатирамера ацетатом [6].

Уменьшение экспрессии ИФН- $\gamma$  и стабильная экспрессия интерлейкина-4 (ИЛ-4) анти-CD3/CD28-стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови, а также увеличение отношения ИЛ-4/ИФН- $\gamma$  ассоциировались с благоприятным клиническим ответом на глатирамера ацетат [7].

Также в последние годы начинает активно разрабатываться фармакогеномный подход, согласно которому молекулярный ответ на препарат коррелирует с клинической эффективностью. Разработка биологических маркеров будет способствовать прогнозу, выбору терапии, уточнению механизмов действия препаратов и пониманию патогенеза заболевания. Субоптимальная клиническая эффективность может развиваться вследствие генетических вариантов рецепторов препарата или сигнальных компонентов, появления нейтрализующих антител. Подобные механизмы могут приводить к неадекватным молекулярным реакциям – чрезмерно усиленным, уменьшенным или неизменным. Молекулярный профиль, паттерн модулирующих генов свидетельствуют об индивидуальности ответа на препарат, аналогичной индивидуальности отпечатков пальцев [8].

Полученные в ходе изучения фармакогеномики РС результаты свидетельствуют о вкладе полиморфных вариантов генов *CCR5* (рецептор CC-хемокинов 5), *DRB1* ( $\beta$ -цепь молекул главного комплекса гистосовместимости класса II), *IFNG* (ИФН- $\gamma$ ), *TGFB1* (трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1), *IFNAR1* (первая субъединица рецептора ИФН типа I), *IL7RA* ( $\alpha$ -субъединица рецептора ИЛ-7), а также, возможно, *TNF* (фактор некроза опухолей) и *CTLA4* (антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов) в формирование ответа на прием Копаксона. Аллели генов *CCR5* и *DRB1* значимо ассоциированы с эффективностью терапии по отдельности. Носительство полиморфных вариантов остальных генов

дает более слабый, но значимый в составе биаллельных или триаллельных сочетаний вклад в формирование ответа на Копаксон. Результаты позволили сделать заключение, что полученные данные могут лечь в основу создания прогностического теста, позволяющего выбирать иммуномодулирующий препарат, эффективный для конкретного больного РС [9].

В то же время носители наиболее значимых комбинаций: DRB1\*15 + TGFB1\*T + CCR5\*d + IFNAR1\*G и DRB1\*15 + TGFB1\*T + CCR5\*d – имеют в 14–15 раз более высокий риск неэффективности терапии глатирамера ацетатом [10].

В другом исследовании генетической модели предопределения эффективности глатирамера ацетата (GWAS) при ДНК-анализе были выявлены полиморфизмы одиночных нуклеотидов, ассоциированные с суперэффективностью и неэффективностью глатирамера ацетата [11].

Подобные данные, с одной стороны, служат доказательством адаптивного и эпистатического влияния генов на эффективность терапии глатирамера ацетатом, а с другой – могут явиться основой для разработки прогностических тестов, обеспечивающих индивидуализированный подход к выбору ПИТРС.

Вместе с тем проблемы плохой переносимости и низкой приверженности (комплаентности) пациентов к длительной терапии ПИТРС определяют необходимость поиска, усовершенствования лекарственной формы, режима и способа введения.

В июне 2012 г. были анонсированы положительные результаты исследования III фазы новой дозы глатирамера ацетата при ремиттирующем РС (GALA, Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration) с оценкой эффективности, безопасности и переносимости инъекций 40 мг/1 мл глатирамера ацетата 3 раза в неделю в сравнении с плацебо. Целесообразность исследования такой дозы глатирамера ацетата определяется возможностью сокращения количества инъекций, что может способствовать уменьшению частоты возникновения местных реакций и липодистрофий при отсутствии изменений суммарной дозы препарата в неделю. Согласно представленным данным, продемонстрировано значительное снижение активности болезни при прежнем благоприятном профиле безопасности и переносимости. В однолетнее рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование было включено 1400 пациентов в 155 центрах. По первичному критерию было выявлено значимое снижение частоты обострений – на 34,4% по сравнению с показателем при использовании плацебо ( $p < 0,0001$ ). Первоначальный анализ свидетельствует о положительных результатах и по вторичным критериям, за исключением уменьшения атрофии мозга ([http://www.drugs.com/clinical\\_trials/teva-announces-top-line-results-gala-phase-iii-trial-evaluating-new-glatiramer-acetate-given-three-13884.html](http://www.drugs.com/clinical_trials/teva-announces-top-line-results-gala-phase-iii-trial-evaluating-new-glatiramer-acetate-given-three-13884.html)). Планируется дальнейший детальный анализ результатов исследования, что, возможно, отразится и на проблеме комплаентности пациентов к новому режиму введения препарата.

В качестве других направлений исследований следует отметить поиск возможных эффективных комбинаций глатирамера ацетата с другими ПИТРС: натализумабом (NCT00097760), ИФН-β1а для внутримышечного введения (CombiRx, NCT00211887), N-ацетилцистеином (NCT00203099), эстриолом (NCT00451204), миноциклином (NCT00203112), терифлуномидом (NCT00475865), BG12 (EXPLORE, NCT01156311). Однако в настоящее время глатирамера ацетат применяется только в качестве монотерапии.

Наконец, еще одним перспективным направлением, в частности у пациентов с агрессивным течением РС, является разработка терапевтических алгоритмов, сочетающих индукционную терапию с последующим переходом на поддерживающее лечение, в том числе и глатирамера ацетатом. Подобная наиболее часто используемая схема на сегодняшний день – это применение Копаксона после короткой индукции митоксантроном, что доказало свою эффективность и безопасность [12, 13].

В заключение следует отметить, что глатирамера ацетат является эффективным препаратом при ремиттирующем РС. В ходе проведенных многоцентровых исследований не выявлено достоверных клинических различий в эффективности при сравнении высокодозовых ИФН-β и глатирамера ацетата. Крайне актуальной на сегодняшний день является разработка биомаркеров, которые помогут прогнозировать тяжесть болезни у конкретного пациента, а также предикторов, предопределяющих терапевтический ответ на конкретный препарат, что необходимо в связи с расширением спектра применяемых лекарственных средств. Кроме того, исследования терапевтической рефрактерности позволят разработать новейшие терапевтические алгоритмы. Наконец, проводимый поиск новых форм введения, комбинаций препаратов направлен на повышение эффективности, безопасности и комплаентности пациентов к длительной терапии, которая необходима для максимально возможного предотвращения инвалидизации и повышения качества жизни пациентов с РС.

### Список литературы

1. Ford C. et al. // *Mult. Scler.* 2010. V. 16. № 3. P. 342.
2. Ford C. // 64th Annual Meeting of American Academy of Neurology. 2012. P. 05-091.
3. Бойко А.Н. и др. // *Журн. неврол. и психиатр.* 2012. № 2. Вып. 2 "Рассеянный склероз". С. 86.
4. Khan O. et al. // *J. Neurol. Sci.* 2012. V. 312. № 1–2. P. 7.
5. Mezei Z. et al. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2012. V. 8. P. 465.
6. Rojas G. // 64th Annual Meeting of American Academy of Neurology. 2012. P. 05-008.
7. Valenzuela R.M. et al. // *Mult. Scler.* 2007. V. 13. № 6. P. 754.
8. Goertsches R.H. et al. // *Pharmacogenomics.* 2011. V. 12. № 3. P. 423.
9. Царева Е.Ю. и др. // *Мол. биол.* 2011. Т. 45. № 6. С. 963.
10. Tsareva E.Y. et al. // *Pharmacogenomics.* 2012. V. 13. № 1. P. 43.
11. Macchiardi F. // 64th Annual Meeting of American Academy of Neurology. 2012. P. S20-003.
12. Arnold D.L. et al. // *J. Neurol.* 2008. V. 255. № 10. P. 1473.
13. Vollmer T. et al. // *Mult. Scler.* 2008. V. 14. № 5. P. 663. ●