

Современные аспекты терапии рассеянного склероза

И.А. Завалишин, А.В. Переседова

За последние два десятилетия возможности терапии рассеянного склероза (РС) – хронического демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы, характеризующегося также развитием аксонального повреждения, – значительно улучшились. Это обусловлено достижениями в понимании патогенеза этого заболевания и разработкой новых, в том числе и высокотехнологичных, подходов к лечению болезни.

В настоящее время в терапии рассеянного склероза могут быть выделены следующие основные направления медикаментозного лечения: купирование обострений; предотвращение exacerbаций и прогрессирования неврологического дефицита, т.е. модулирование течения болезни; подбор симптоматических препаратов.

Одним из стандартных подходов при лечении обострений РС является проведение пульс-терапии метилпреднизолоном внутривенно, что положительно влияет на скорость восстановления неврологических нарушений [18]. В большинстве случаев подобный курс приводит к значительному или полному регрессу неврологических симптомов, однако в редких случаях при тяжелом обострении РС дополнительно требуется последующее назначение таблетированного метилпреднизолона. Кроме того,

пульс-терапию используют и при ухудшении состояния на фоне вторичного прогрессирования неврологических симптомов. При первично-прогрессирующем РС подобный курс, как правило, не дает эффекта, хотя имеются единичные публикации о значительном уменьшении степени неврологического дефицита на фоне лечения высокими дозами метилпреднизолона при данном варианте РС.

Для купирования тяжелых обострений РС (с развитием выраженного неврологического дефицита, особенно при нарушении витальных функций), а также при отсутствии эффекта монотерапии метилпреднизолоном внутривенно методом выбора является плазмаферез в сочетании с внутривенным введением метилпреднизолона.

Основным принципом терапии, модулирующей течение РС, в настоящее время считается раннее ее назначение для предотвращения обострений, стабилизации состояния, предупреждения трансформации в прогрессирующее течение при ремиттирующем РС, а также снижения частоты обострений и замедления нарастания инвалидизации при вторично-прогредиентном РС. В настоящее время общепризнанной практикой решения перечисленных задач является назначение иммуномодулирующих препаратов “первой линии”: интерферонов-бета (ИФН-β) и глатирамера ацетата.

Указанные препараты различаются по механизмам действия. Так, терапевтические эффекты ИФН-β предположительно связаны с влиянием на презентирование антигенов и угнетением пролиферации и активации воспалительных клеток; угнетением продукции провоспалительных цитокинов и изменением цитокинового профиля в сторону противовоспалительного

фенотипа, а также уменьшением поступления лейкоцитов в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер за счет влияния на молекулы адгезии, хемокины и матриксные металлопротеиназы [8, 23, 37]. Кроме того, ИФН-β индуцирует синтез фактора роста нервов астроцитами [5], а также усиливает секрецию данного нейротрофина эндотелиальными клетками при их взаимодействии с Т-лимфоцитами (т.е. на уровне гематоэнцефалического барьера), что также определяет его иммуномодулирующее влияние и, возможно, обуславливает непосредственное воздействие на нейрональные клетки [4].

В настоящее время существуют три коммерческих препарата интерферонов-бета: ИФН-β1а для подкожного (ребиф) и внутримышечного (авонекс) введения и ИФН-β1b (бетаферон), которые отличаются между собой по источнику получения, химической структуре, а также по способу и частоте введения.

Механизмы действия глатирамера ацетата (Копаксон) включают конкурентное с основным белком миелина связывание с молекулой II класса главного комплекса гистосовместимости, участвующей в презентировании антигенов, а также активацию Th₂-фенотипа CD4⁺-Т-клеток, пересекающих гематоэнцефалический барьер и секретирующих противовоспалительные цитокины (интерлейкин-4, интерлейкин-10, интерлейкин-13, трансформирующий фактор роста β), что приводит к угнетению аутоиммунного ответа на множественные антигены миелина [29]. Кроме того, показано, что глатирамера ацетата специфичные Т-клетки экспрессируют нейротрофический фактор мозгового происхождения и трансформирующий

Игорь Алексеевич Завалишин – докт. мед. наук, проф., руководитель нейроинфекционного отделения ГУ НИИ неврологии РАМН, руководитель Научно-методического центра по рассеянному склерозу Минздравсоцразвития России.

Анастасия Вячеславовна Переседова – канд. мед. наук, старший научный сотрудник нейроинфекционного отделения ГУ НИИ неврологии РАМН.

фактор роста β [3]. Результаты, полученные на модели экспериментального аллергического энцефаломиелита, позволяют предположить, что глатирамера ацетат способствует нейрогенезу [2]. В настоящее время не установлено, обладает ли глатирамера ацетат нейропротективным эффектом при РС, однако данные клинических исследований, свидетельствующие об уменьшении образования “черных дыр” (гипоинтенсивные очаги при МРТ в режиме T1, свидетельствующие о выраженном повреждении ткани мозга), могут быть обусловлены именно этим влиянием [7, 15].

В настоящее время в качестве критериев оценки эффективности иммуномодулирующей терапии используются: нейровизуализационные данные (количество активных очагов, объем поражения по данным МРТ в режиме T2, нарастание атрофии мозга); клинические параметры, а именно частота, тяжесть обострений и необходимость проведения глюкокортикоидной терапии; процент пациентов без обострений; время до первой эксацербации на фоне лечения. При этом надо отметить, что большинство из этих параметров имеет прогностическое значение при РС [6, 28, 36]. Однако конечной целью данного направления лечения РС является замедление инвалидизации (нарастания степени выраженности неврологического дефицита, которая при РС оценивается по шкале EDSS) и, соответственно, уменьшение числа пациентов с отрицательной динамикой неврологических симптомов.

Для каждого из указанных иммуномодулирующих препаратов при ремиттирующем РС проведены двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, продемонстрировавшие их положительное влияние на активность патологического процесса как по клиническим, так и по нейровизуализационным данным [20, 22, 31, 34]. Кроме того, для ребифа и авонекса при ремиттирующем РС также показано замедление прогрессирования неврологического дефицита по шкале EDSS. При исследовании эффективности Копаксона и бетаферона также

отмечено замедление нарастания неврологических нарушений, однако указанные изменения не были статистически значимыми.

При вторично-прогрессирующем течении РС проведены двойные слепые плацебоконтролируемые исследования эффективности ребифа и бетаферона, продемонстрировавшие снижение числа обострений и уменьшение выраженности иммуновоспалительных реакций по результатам МРТ. Также при назначении бетаферона показано замедление темпов нарастания инвалидизации пациентов (по шкале EDSS) независимо от исходной степени неврологических нарушений и наличия обострений до или во время исследования [14]. При лечении ребифом отмечен меньший процент пациентов с прогрессированием симптомов при наличии обострений в течение последних 2 лет (в отличие от больных без обострений) [33].

К настоящему моменту уже накоплен опыт длительной терапии данными препаратами. Так, обобщены результаты 16-летнего наблюдения за пациентами, получающими терапию бетафероном. Получены данные о $\approx 90\%$ пациентов, включенных в исследование в 1988 г. Из проанализированных наблюдений 30% пациентов продолжали терапию бетафероном, а средняя длительность терапии ИФН- $\beta 1b$ составила около 10 лет (максимальная длительность лечения – 16 лет). Показана меньшая частота обострений, замедление нарастания инвалидизации по шкале EDSS при большей длительности терапии ($>80\%$ прошедшего временного интервала) по сравнению с меньшими сроками лечения ($\leq 10\%$ прошедшего временного интервала) [12]. Подтверждены безопасность и хорошая переносимость терапии при длительном лечении.

Также получены данные 8-летнего лечения 68% пациентов с РС, первоначально включенных в исследование эффективности ребифа при ремиттирующем течении болезни. Из проанализированных наблюдений 72% пациентов продолжали терапию ребифом 44 мкг. Показано замедление прогрес-

сирования, уменьшение активности болезни по клиническим параметрам (частота обострений) и данным МРТ у пациентов, получавших терапию ИФН- $\beta 1a$ в дозе 44 мкг на протяжении 8 лет, по сравнению с другими терапевтическими группами [24]. Подтверждена хорошая переносимость длительной терапии указанным препаратом.

Наконец, обобщены результаты 10-летней терапии глатирамера ацетатом. При этом $\approx 50\%$ пациентов продолжили участие в открытой фазе после завершения двойного слепого плацебоконтролируемого исследования. Показано, что терапевтические влияния глатирамера ацетата в плане снижения частоты обострений и выраженности инвалидизации сохраняются на протяжении 10 лет лечения, при этом выявлена большая выраженность инвалидизации у пациентов, прекративших терапию Копаксоном, по сравнению с подгруппой, продолжавшей лечение [16, 30]. Также отмечена хорошая переносимость терапии: только 10% пациентов прекратили лечение в связи с побочными эффектами.

Таким образом, обобщая представленные данные, можно сделать заключение об эффективности и безопасности длительной иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза, а также о необходимости раннего начала лечения.

В то же время значительный интерес представляет сравнительный анализ эффективности и безопасности указанных препаратов, в том числе и с различным механизмом действия. К настоящему моменту опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных сравнительному анализу эффективности ИФН- β (бетаферон, ребиф, авонекс) и Копаксона при ремиттирующем течении РС. В основном в исследованиях при сравнении препаратов с различными механизмами действия продемонстрировано преимущество высокой частоты и высокой дозы введения ИФН- β , при этом больший терапевтический эффект продемонстрирован для бетаферона, ребифа и Копаксона по сравнению с аво-

нексом [10, 11, 25]. Однако, по мнению T. Vartanian [35], несогласованность между результатами ряда исследований требует осторожности при интерпретации полученных данных.

Одной из проблем терапии ИФН-β является выработка к ним нейтрализующих антител. При этом важно отметить, что интерфероны обладают различной иммуногенностью. Так, с наибольшей частотой нейтрализующие антитела вырабатываются при терапии бетафероном – 28–42% [14, 34], затем ребифом – 13–24% [31, 33] и с наименьшей частотой при назначении авонекса – около 3% [7]; это, вероятно, обусловлено различиями дозы, частоты и способа введения препаратов. У большинства пациентов данные антитела появляются между 6-м и 18-м месяцами после начала терапии [32]. Показано четкое отрицательное влияние нейтрализующих антител как на клинические (частота обострений), так и нейровизуализационные показатели активности РС, а также на прогрессирование инвалидизации. Существует также возможность регресса продукции нейтрализующих антител, что более вероятно при назначении ИФН-β1b.

В связи с этим в настоящее время разработаны рекомендации EFNS по оценке антител к ИФН-β и клиническому применению измерения нейтрализующих антител. Так, анализ связывающих антител к ИФН-β может быть использован для скрининга перед выполнением анализа на нейтрализующие антитела; измерение связывающих и нейтрализующих антител к ИФН-β должно выполняться в специализированной лаборатории; тесты на нейтрализующие антитела должны выполняться через 12 и 24 мес от начала терапии; измерение нейтрализующих антител должно быть прекращено при их отсутствии в этот период, однако необходимо возобновить исследование при нарастании активности болезни; при выявлении нейтрализующих антител исследование должно быть повторено через 3–6 мес; терапия ИФН-β должна быть прекращена у пациентов с высокими титрами нейтра-

лизующих антител, выявляющимися при повторном изменении с 3–6-месячными интервалами [32].

Помимо приведенных лекарственных средств модулирующим влиянием на течение РС обладают цитостатические препараты, что обусловлено их супрессорным влиянием на иммунные клетки. Однако выраженность побочных эффектов данной группы препаратов ограничивает длительность терапии и делает нецелесообразным их использование на ранних стадиях болезни. Наибольшее распространение из этого класса препаратов при РС нашел митоксантрон, обладающий иммуносупрессивным эффектом на Т- и В-лимфоциты, уменьшающий антиген-индуцированную пролиферацию антиген-презентирующих клеток, а также снижающий продукцию провоспалительных цитокинов [26, 27]. Данный препарат может быть отнесен к препаратам “второй линии”, модулирующим течение РС. По данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования митоксантрона при прогрессирующем РС выявлено снижение прогрессирования инвалидизации, уменьшение необходимости проведения пульс-терапии метилпреднизолоном, а также увеличение времени до первого обострения [19]. В настоящее время назначение митоксантрона считается целесообразным при прогрессирующем течении РС [13], а также при ремиттирующем РС и выраженном ухудшении, несмотря на проводимую иммуномодулирующую терапию (ИФН-β) [9]; опубликованы также результаты использования митоксантрона при злокачественном течении РС (например, вариант Марбурга [21]). Однако, учитывая возможные побочные эффекты митоксантрона, необходимо тщательное обследование пациентов перед назначением указанного препарата и во время терапии.

В ряде случаев для снижения частоты и выраженности обострений, замедления прогрессирования инвалидизации используется внутривенное введение иммуноглобулина G. При этом препарат может быть назначен:

пациентам детского возраста; пациентам, планирующим беременность, и в период лактации; при плохой переносимости ИФН-β и глатирамера ацетата [1].

Помимо препаратов, уже доказавших свою эффективность при РС, в настоящее время разрабатываются новые терапевтические направления. При этом как используемые в широкой практике, так и испытываемые лекарственные средства направлены в основном на уменьшение иммуновоспалительного компонента патогенетического процесса. Комплексный каскад иммунологических изменений обуславливает большое разнообразие потенциальных мишеней для терапевтического вмешательства.

Так, например, изучается возможность использования измененных пептидных лигандов, созданных исходя из структуры основного белка миелина; ДНК-вакцинации к определенным антигенам, вовлеченным в патогенез РС, что способствует индукции антиген-специфической иммуномодуляции. Кроме того, активно исследуется эффективность моноклональных антител, направленных на специфические антигены. Наконец, изучаются различные препараты для перорального приема, что представляется целесообразным, поскольку будет более удобным для пациентов и, возможно, повлияет на приверженность больных к длительной терапии [7].

Многообразие патогенетических механизмов при РС обуславливает целесообразность проведения исследований комбинаций различных препаратов. Сочетанное назначение лекарственных средств преследует своей целью повышение эффективности, одновременное использование различных механизмов терапевтического влияния, возможность назначения меньших доз каждого препарата, увеличение безопасности и улучшение переносимости [6, 17].

Одним из важных направлений, пока разрабатываемым в основном на экспериментальных моделях, является протективная терапия РС: защитное влияние на миелиновые оболочки,

нейропротективный эффект, влияние на эксайтотоксические механизмы и функции ионных каналов.

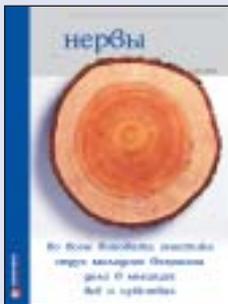
Приведенные данные демонстрируют многообразие терапевтических направлений при рассеянном склерозе. Некоторые из этих направлений, возможно, будут использоваться в широкой практике уже в ближайшее время.

Однако кроме патогенетической терапии не меньшее внимание при лечении пациента с РС должно уделяться адекватному назначению симптоматических средств, проведению комплекса физиотерапии. Помимо медикаментозной терапии большое значение имеет также всесторонняя поддержка пациента с РС и его семьи неврологами, психотерапевтами, нейропсихологами, медицинскими сестрами, обществами больных РС, а также трудовая и социальная реабилитация.

Список литературы

1. Протокол ведения больных. Рассеянный склероз // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006. № 2. С. 25.
2. Aharoni R. et al. // J. Neurosci. 2005. V. 25. P. 8217.
3. Aharoni R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. V. 100. P. 14157.
4. Biernacki K. et al. // Arch. Neurol. 2005. V. 62. № 4. P. 563.
5. Boutros T. et al. // J. Neurochem. 1997. V. 69. P. 939.
6. Brex P.A. et al. // N. Engl. J. Med. 2002. V. 346. № 3. P. 158.
7. Clanet M., Montalban X. The Future of Multiple Sclerosis Therapies. Uxbridge, 2006. 51 p.
8. Clanet M. et al. // Neurology. 2002. V. 59. P. 1507.
9. Correale J. et al. // J. Neuroimmunol. 2005. V. 162. P. 173.
10. Coyle P. // J. Neurol. Sci. 2001. V. 187. Suppl. 1. S436.
11. Durelli L. et al. // Neurology. 2001. V. 56. Suppl. 3. A148.
12. Ebers G. et al. // Mult. Scler. 2006. V. 12. Suppl. 1. S. 189. P666.
13. Edan G. et al. // J. Neurol. Sci. 2004. V. 223. P. 35.
14. European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis // Lancet. 1998. V. 352. P. 1491.
15. Filippi M. et al. // Neurology. 2001. V. 57. P. 731.
16. Ford C.C. et al. // Mult. Scler. 2006. V. 12. P. 309.
17. Gonsette R.E. // Int. MS J. 2004. V. 11. P. 10.
18. Goodin D.S. et al. // Neurology. 2002. V. 58. P. 169.
19. Hartung H.P. et al. // Lancet. 2002. V. 360. P. 2018.
20. Jacobs L.D. et al. // Ann. Neurol. 1996. V. 39. P. 285.
21. Jeffery D.R. et al. // J. Neuroimaging. 2005. V. 14. P. 58.
22. Johnson K.P. et al. // Neurology. 1995. V. 45. P. 1268.
23. Johnson K.P., Calabresi P.A. Interferon- β -1b: prophylactic therapy in multiple sclerosis // Handbook of Multiple Sclerosis / Ed. by Cook S.D. 3rd ed. N.Y., 2001. P. 503–518.
24. Kappos L. et al. // Neurology. 2006. V. 67. № 6. P. 930.
25. Khan O.A. et al. // Eur. J. Neurol. 2001. V. 8. P. 141.
26. Morrissey S.P. et al. // Int. MS J. 2005. V. 12. P. 74.
27. Neuhaus O. et al. // J. Neuroimmunol. 2005. V. 168. P. 128.
28. O’Riordan J.I. et al. // Brain. 1998. V. 121. P. 495.
29. Panitch H. Prophylactic therapy – glatiramer acetate (Copaxone) // Handbook of Multiple Sclerosis / Ed. by Cook S.D. 3rd ed. N.Y., 2001. P. 541.
30. Perumal J. et al. // Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol. 2006. V. 2. № 6. P. 1019.
31. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis // Lancet. 1998. V. 352. P. 1498.
32. Sorensen P.S. et al. // Eur. J. Neurol. 2005. V. 12. P. 817.
33. SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. Clinical results // Neurology. 2001. V. 56. P. 1496.
34. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized double blind, placebo-controlled trial // Neurology. 1993. V. 43. P. 655.
35. Vartanian T. // Clin. Ther. 2003. V. 25. № 1. P. 105.
36. Weinshenker B.G. et al. // Brain. 1989. V. 112. P. 1419.
37. Yong V.W. et al. // Neurology. 1998. V. 51. P. 682. ●

Научно-популярный журнал “НЕРВЫ”



Журнал популярных образовательных программ в неврологии. Издание предназначено врачам, ведущим образовательные беседы, кружки и семинары для больных нервными заболеваниями, их родственников и близких. В журнале в доступной форме рассказывается об особенностях течения различных нервных болезней, современных способах лечения и лекарствах, мерах профилактики, методах самонаблюдения при условии постоянного контроля со стороны лечащего доктора.

На страницах журнала в доступной форме освещаются вопросы здорового образа жизни и физической активности, контроля самочувствия в стрессовых ситуациях и снятия избыточного напряжения, обсуждаются современные подходы к профилактике, диагностике и лечению заболеваний нервной системы.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 40 руб., на один номер – 20 руб. **Подписной индекс 36160.**