

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Моноклональные антитела используются довольно широко в разных областях современной медицины, например в онкологии, ревматологии, гастроэнтерологии, трансплантологии. Более 10 лет моноклональные антитела стали исследоваться для лечения рассеянного склероза (РС) и внедряться в патогенетическую терапию РС. Обсуждаются клинические исследования уже зарегистрированных моноклональных антител на территории РФ, таких как натализумаб и алектузумаб.

Ключевые слова: рассеянный склероз, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, моноклональные антитела, натализумаб, алектузумаб.

E.V. POPOVA, Ph.D. in medicine, Pirogov Russian National Research Medical University
MONOCLONAL ANTIBODY FOR MULTIPLE SCLEROSIS TREATMENT

Monoclonal antibodies are widely used in various fields of modern medicine, for example, in oncology, rheumatology, gastroenterology, transplantation. Since beginning of this century monoclonal antibodies began to be explored for the treatment of multiple sclerosis (MS). From this period monoclonal antibody also actively introduced in pathogenetic therapy of MS. In this review, we discuss the findings of clinical trials already registered monoclonal antibodies in the Russian Federation, such as Natalizumab and Alemtuzumab.

Keywords: disseminated sclerosis, drugs changing the course of DS (DCCDS), monoclonal antibodies, Natalizumab, Alemtuzumab.

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунно-опосредованным заболеванием с поражением центральной нервной системы (ЦНС). С конца прошлого века начали внедряться препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). Однако на фоне данной терапии частота обострений может сохраняться, что указывает на резистентность к лечению. Также выделяется группа пациентов с изначальным агрессивным течением, что требует достаточно оперативно решать вопрос в отношении индукционной терапии. С целью разработки более эффективного препарата для лечения РС проводятся исследования новых лекарственных средств с последующей их регистрацией и внедрением в клиническую практику. Так, на территории Российской Федерации к настоящему времени зарегистрировано два препарата из группы моноклональных антител для лечения ремиттирующего РС (РРС).

НАТАЛИЗУМАБ (ТИЗАБРИ)

Натализумаб является первым антагонистом интегрин- $\alpha 4$ в классе лекарственных средств, называемых селективными ингибиторами молекул адгезии. Он связывается с интегрином- $\alpha 4$ на поверхности активированных Т-клеток, предотвращая адгезию между Т-клетками и эндотелиальными клетками и прерывая, таким образом, аутоиммунный воспалительный каскад. Препарат представляет собой гуманизованное моноклональное антитело к интегрину- $\alpha 4$.

Натализумаб в ходе двух клинических исследований III фазы (AFFIRM, SENTINEL) показал более высокую эффективность по сравнению с плацебо у пациентов с РРС. В исследовании AFFIRM было выявлено, что частота обострений снизилась на фоне терапии препаратом

натализумаб на 68% ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо уже через год после начала терапии, а в течение 2 лет терапии скорость прогрессирования неврологического дефицита снизилась на 42% ($p < 0,001$) в группе активного лечения. Активность заболевания снизилась также и по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), а именно было отмечено уменьшение на 83% частоты появления новых или увеличения объема Т2-гиперинтенсивных очагов [1]. В исследовании SENTINEL изучалась эффективность препарата натализумаб у пациентов с исходным недостаточным эффектом препарата бета-интерферон-1а (ИФН β -1а), которым дополнительно назначались натализумаб или плацебо. На фоне данной комбинированной терапии было отмечено уменьшение частоты обострений в обеих группах с более выраженным эффектом на фоне терапии натализумабом + ИФН β -1а (0,34 и 0,75 соответственно, $p < 0,001$). Прогрессирование неврологического дефицита на фоне терапии натализумабом + ИФН β -1а снизилось на 24% ($p = 0,02$) по сравнению с группой плацебо + ИФН β -1а [2].

Согласно инструкции к зарегистрированному препарату натализумаб в качестве побочных эффектов могут отмечаться головная боль, утомляемость, артралгия, инфекции мочевых и дыхательных путей, диарея, сыпь, вагинит, боль в животе, анафилактические реакции [3]. Также может в редких случаях отмечаться и гепатотоксичность, в связи с чем необходимо до начала терапии проводить периодический мониторинг показателей печеночных трансаминаз. Не следует применять натализумаб у больных с острой герпетической инфекцией или другими активными или хроническими инфекциями [3]. В случае наступления беременности на фоне терапии лечение препаратом натализумаб должно быть прекращено или продолжено, если потенциальная

польза оправдывает и/или превышает потенциальный риск для плода.

Несмотря на столь благоприятный спектр указанных выше возможных побочных эффектов, не стоит забывать, что к настоящему времени зарегистрировано уже более 300 случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) [4]. ПМЛ – это быстро прогрессирующее демиелинизирующее инфекционное заболевание ЦНС с асимметричным поражением вещества головного мозга, вызываемое активацией полиомавируса человека – 2 (JCV), носителем которого является около 80% населения. При возникновении каких-либо подозрений на ПМЛ лечение препаратом натализумаб должно быть немедленно прекращено, а диагноз ПМЛ

Натализумаб в ходе двух клинических исследований III фазы (AFFIRM, SENTINEL) показал более высокую эффективность по сравнению с плацебо у пациентов с РРС

должен быть подтвержден МРТ и исследованием ликвора методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на JCV. Единственный метод лечения ПМЛ в настоящее время – это проведение плазмафереза с целью ускорения элиминации препарата натализумаб и открытия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Учитывая возможные риски развития ПМЛ у пациентов, находящихся на терапии препаратом натализумаб, создана и периодически обновляется программа стратификации рисков развития ПМЛ на фоне терапии, в которой четко расписаны алгоритмы ведения пациентов с низкими, средними и высокими рисками, а также протокол наблюдения пациентов после завершения терапии. После завершения лечения возможно наблюдать выраженную активацию заболевания, в основе чего лежит развитие иммунного воспалительного синдрома (IRIS) – наблюдается у 1/3 пациентов [5–8]. Единственным лечением IRIS является проведение гормональной пульс-терапии [9].

АЛЕМТУЗУМАБ (ЛЕМТРАДА)

Алемтузумаб является рекомбинантным гуманизированным IgG1-к-моноклональным антителом к поверхностному клеточному гликопротеину, кластеру дифференцировки CD52. У человека CD52 экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, в меньшей степени на NK-клетках, моноцитах и макрофагах. Связывание препарата алемтузумаб с лимфоцитарным CD52 приводит через ряд реакций к разрушению Т- и В-лимфоцитов, циркулирующих в крови. После каждого курса терапии препаратом алемтузумаб начинается процесс репопуляции лимфоцитов – восстановление пула В-лимфоцитов обычно происходит в течение 6 месяцев, в то время как число Т-лимфоцитов медленно нарастает и может достичь нижней границы нормы к 12-му месяцу. Важно отметить, что наблюдаемое восстановление иммунной системы характеризуется изменением числа, процентного содержания и свойств лим-

фоцитов – происходит увеличение числа регуляторных Т-клеток, которые уменьшают Т-клеточный ответ, изменяется микросреда цитокинов, снижается уровень провоспалительных и повышается концентрация противовоспалительных цитокинов [10, 11].

Первоначально препарат алемтузумаб исследовался на небольшой когорте пациентов с РС, куда входили несколько пациентов с первично-прогрессирующим течением РС (ППРС), несколько пациентов с вторично-прогрессирующим течением РС (ВПРС) и пациенты с РРС. Было отмечено достоверное снижение активности заболевания в виде уменьшения появления новых очагов по данным МРТ головного мозга ($p < 0,001$) [12–14]. У больных с ВПРС в течение 18 месяцев после проведенного курса терапии было отмечено достоверное замедление увеличения объема Т2-гиперинтенсивных очагов. Но, несмотря на это, прогрессирование неврологического дефицита у данной категории больных отмечалось более чем в половине случаев. После чего стало очевидным, что более выраженные преимущества терапии отмечаются на ранней стадии заболевания, в фазе ремитирующего течения. Это привело к тому, что в дальнейших исследованиях с препаратом алемтузумаб участвовали только пациенты с РРС. В последующем высокая эффективность лечения пациентов с РРС алемтузумабом была продемонстрирована в трех крупных исследованиях – II фаза CAMMS223 и два исследования III фазы (CARE-MS I и CARE-MS II) [7, 9–14]. Во всех трех исследованиях алемтузумаб сравнивали с ИФНβ-1а.

Исследование CAMMS223 (II фаза) продемонстрировало достоверное снижение частоты обострений на 74% ($p < 0,001$) по сравнению с ИФНβ-1а; более выраженный эффект был отмечен на терапии препаратом алемтузумаб большей дозировки (24 и 12 мг/день) – 79 и 69% соответственно [15, 16]. Было зафиксировано и значительное замедление прогрессирования неврологического дефицита – на 71% по сравнению с ИФНβ-1а ($p < 0,001$). Снижение активности заболевания отмечено было и по данным МРТ в виде значимого уменьшения объема Т2-очагов в обеих группах на терапии препаратом алемтузумаб к 24-му месяцу по сравнению с группой сравнения.

ПМЛ – это быстро прогрессирующее демиелинизирующее инфекционное заболевание ЦНС с асимметричным поражением вещества головного мозга, вызываемое активацией полиомавируса человека – 2 (JCV), носителем которого является около 80% населения

В продолженном исследовании CAMMS223, которое длилось 5 лет, была подтверждена высокая эффективность препарата [17, 18]: в течение четырех лет после последнего курса терапии препаратом алемтузумаб у 65% пациентов не было признаков клинической активности заболевания (отсутствовали обострения и нарастание инвалидизации) по сравнению с 27% у больных, получавших ИФНβ-1а. В исследованиях CARE-MS I (III фаза) [15, 19] и

CARE-MS II (III фаза) через 2 года терапии различие в частоте обострений между группами *алемтузумаб 12 мг/день* и *ИФНβ-1α* было статистически достоверным (уменьшение на 55,5% в CARE-MS I и на 49,4% в CARE-MS II, $p < 0,0001$) [16]. В CARE-MS II было отмечено также достоверное снижение рисков прогрессирования инвалидизации в группе исследуемого препарата по сравнению с группой контроля на 42% ($p < 0,001$), а в CARE-MS I прогрессирование инвалидизации на терапии препаратом алемтузумаб отмечалось только в 8% случаев. Снижение активности заболевания отмечалось и по данным МРТ – на терапии препаратом алемтузумаб отмечалось достоверное уменьшение доли пациентов с активными или увеличивающимися в объеме T2-гиперинтенсивными очагами или очагами, накапливающими контрастный препарат.

В ходе проведенных клинических исследований были выявлены побочные эффекты в виде инфузионных реакций (в 91,6% случаев, в основном легкой или средней степени тяжести), вторичных аутоиммунных заболеваний (заболевания щитовидной железы, аутоиммунные цитопатии), нефропатии (мембранная нефропатия и синдром Гудпасчера – не более 0,3% случаев) и другие заболевания почек, инфекционные заболевания, злокачественные новообразования (не более 0,7% случаев) [20].

Из всех перечисленных возможных побочных эффектов особое внимание необходимо уделять иммунной тромбоцитопенической пурпуре (ИТП), которая была зафиксирована в 1,2% случаев [20]. После этого был введен тщательный мониторинг для выявления признаков ИТП в виде ежемесячного анализа крови с полным подсчетом форменных элементов и количества тромбоцитов [21]. Также необходимо акцентировать внимание при мониторинге и на возможном развитии вторичных аутоиммунных и цитокин-индуцируемых заболеваний [20], среди которых наиболее распространенными являются заболевания щитовидной железы, включая цитокин-индуцированный гипертиреоз, гипотиреоз и болезнь Грейвса (зарегистрированы в 34% случаев). В связи с этим тщательный мониторинг возможных побочных эффектов на терапии препаратом алемтузумаб и после должен проводиться в соответствии с разработанными клиническими рекомендациями [22].

После каждого курса терапии препаратом алемтузумаб начинается процесс репопуляции лимфоцитов – восстановление пула В-лимфоцитов обычно происходит в течение 6 месяцев, в то время как число Т-лимфоцитов медленно нарастает и может достичь нижней границы нормы к 12-му месяцу

В отношении влияния препарата алемтузумаб на фертильность можно достоверно утверждать, что адекватные клинические данные в настоящее время отсутствуют. Согласно инструкции по применению препарата, женщинам детородного возраста рекомендовано использова-

ние эффективных средств контрацепции во время лечения и в течение 4 месяцев после окончания курса терапии [23]. Препарат можно применять во время беременности, только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

Исследование CAMMS223 (II фаза) продемонстрировало достоверное снижение частоты обострений на 74% ($p < 0,001$) по сравнению с ИФНβ-1α; более выраженный эффект был отмечен на терапии препаратом алемтузумаб большей дозировки (24 и 12 мг/день) – 79 и 69% соответственно

Натализумаб и алемтузумаб в настоящее время зарегистрированы для монотерапии совершеннолетних пациентов с РРС (согласно критериям МакДональда 2010 г.) [3, 23]. Препараты могут быть назначены при наличии клинической и нейровизуализационной (радиологической) активности заболевания у пациентов, «резистентных» к терапии одним или несколькими ПИТРС (препараты ИФН-β, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуноמיד, финголимод) в течение года наблюдения (табл.).

Препарат натализумаб также может быть назначен пациентам с РРС с подтвержденным быстрым прогрессированием заболевания – пациентам, перенесшим два

Таблица. Показания к терапии препаратами натализумаб и алемтузумаб

	Натализумаб	Алемтузумаб
Клиническая и нейровизуализационная (радиологическая) активность заболевания у пациентов, «резистентных» к терапии одним и более ПИТРС (препараты ИФН-β, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуноמיד, финголимод) в течение года наблюдения	+	+
Больные РРС с подтвержденным быстрым прогрессированием заболевания (два или большее число обострений в течение года и наличие одного и более очагов на МРТ головного мозга, накапливающих контрастное вещество, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с предыдущим исследованием)	+	-
Пациенты с высокоактивным РРС в случае имеющихся противопоказаний к терапии препаратом натализумаб	-	+
Пациенты после завершения терапии препаратом натализумаб при наличии высоких рисков развития ПМЛ	-	+
Пациенты с сохраняющейся активностью заболевания, ранее получавшие иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид и др.)	-	+

или большее число обострений в течение года и имеющим 1 и более очагов на МРТ головного мозга, накапливающих контрастное вещество, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с предыдущим исследованием.

Препарат алемтузумаб согласно клиническим рекомендациям также может быть назначен пациентам с высокоактивным РРС в случае имеющих противопоказаний к терапии препаратом натализумаб. Еще двум категориям больных может быть назначена терапия препаратом алемтузумаб: пациентам после завершения терапии препаратом натализумаб с высокими рисками развития ПМЛ и пациентам с сохраняющейся активностью заболевания, ранее получавшим иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид и др.), что, согласно инструкции по применению, является противопоказанием к назначению препарата натализумаб [3].

Внедрение в патогенетическую терапию РС моноклональных антител заставило пересмотреть алгоритмы ведения пациентов, выделить достаточно большую группу пациентов с достоверной резистентностью к ПИТРС первой линии или изначально агрессивным течением забо-

левания. Безусловно, натализумаб к настоящему времени продемонстрировал свою высокую эффективность, но в то же время необходимо помнить и мониторировать потенциальные риски ПМЛ. Препарат алемтузумаб является вторым моноклональным антителом, зарегистрированным для лечения РРС. При его высокой эффективности также не стоит забывать о потенциальных рисках развития аутоиммунных осложнений, что должно соизмеряться с его преимуществами. Место каждого из этих двух моноклональных антител по отношению друг к другу

Препарат алемтузумаб согласно клиническим рекомендациям также может быть назначен пациентам с высокоактивным РРС в случае имеющих противопоказаний к терапии препаратом натализумаб

в алгоритме лечения пациентов с РРС еще необходимо уточнять. Но очевидным является то, что для пациентов с агрессивным течением РРС, которые составляют около 24% от общей популяции больных РРС, имеются препараты с высокой эффективностью.



ЛИТЕРАТУРА

- Polman C, O'Connor P, Havrdova E et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354(9): 899-910. doi: 10.1056/nejmoa044397.
- Rudick R, Stuart W, Calabresi P et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354(9): 911-923. doi: 10.1056/nejmoa044396.
- Инструкция по применению препарата натализумаб 2015 г., регистрационный номер ЛСР-008582/10.
- Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2013, 84(10): 1068-1074. doi: 10.1136/jnnp-2013-304897.
- Kerbrat A, Le Page E, Leray E et al. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: An observational study in very active relapsing remitting Multiple Sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 2011, 308(1-2): 98-102. doi: 10.1016/j.jns.2011.05.043.
- West T, Cree B. Natalizumab dosage suspension: Are we helping or hurting? *Annals of Neurology*, 2010, 68(3): 395-399. doi: 10.1002/ana.22163.
- Killestein J, Vennegoor A, Strijbis E et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: Poorly Tolerated. *Annals of Neurology*, 2010, 68(3): 392-395. doi: 10.1002/ana.22074.
- O'Connor P, Goodman A, Kappos L et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2011, 76(22): 1858-1865. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e7c8a.
- Kleinschmidt-DeMasters B, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS Occurring in Multiple Sclerosis Patients Treated With Natalizumab. *Journal of Neuroopathology & Experimental Neurology*, 2012, 71(7): 604-617. doi: 10.1097/nen.0b013e31825caf2c.
- Freedman M. Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of Alectuzumab in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, 2013, 04(04). doi: 10.4172/2155-9899.1000152.
- Hassoun L, Eisele J, Thomas K, Ziemssen T. Hands on Alectuzumab-experience from clinical practice: whom and how to treat. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*, 2016, 1(1). doi: 10.1186/s40893-016-0011-1.
- Moreau T, Scolding N, Compston A et al. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *The Lancet*, 1994, 344(8918): 298-301. doi: 10.1016/S0140-6736(94)91339-0.
- Coles A, Wing M, Molyneux P et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 1999, 46(3): 296-304. doi: 10.1002/1531-8249(199909)46:3<296::aid-ana4>3.0.co;2-#.
- Paolillo A, Coles A, Molyneux P et al. Quantitative MRI in patients with secondary progressive MS treated with monoclonal antibody Campath 1H. *Neurology*, 1999, 53(4): 751-751. doi: 10.1212/WNL.53.4.751.
- Montalban X, Inshasi J, Coles A et al. Efficacy and safety of Alectuzumab in treatment-naive patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Four-year follow-up of the Care-MS I study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2014, 3(6): 761-762. doi: 10.1016/j.msard.2014.09.207.
- Kieseier B, Sahraian M, Coles A et al. Efficacy and safety of alectuzumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who relapsed on prior therapy: Four-year follow-up of the Care-MS II study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2014, 3(6): 756. doi: 10.1016/j.msard.2014.09.194.
- Хасаева М., Горохова Т., Бойко А., Гусев Е. Алемтузумаб – новый препарат на основе моноклональных антител для лечения рассеянного склероза: терапевтические возможности и риски (обзор). *Журн. неврологии и психиатрии*, 2013, 113: 87-92.
- Coles A, Fox E, Vldic A et al. Alectuzumab more effective than interferon -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology*, 2012, 78(14): 1069-1078. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824e8ee7.
- Perumal J, Khan O. Emerging Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*, 2012, 14(3): 256-263. doi: 10.1007/s11940-012-0173-x.
- Cosburn M, Pace A, Jones J et al. Autoimmune disease after alectuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. *Neurology*, 2011, 77(6): 573-579. doi: 10.1212/WNL.0b013e318228bec5.
- Alireza M, J Steven A, Mohammad Ali S, Robert Z. Alectuzumab and multiple sclerosis: therapeutic application. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2010, 10(3): 421-429. doi: 10.1517/14712591003586806.
- Клинические рекомендации по применению препарата алемтузумаб (Лемтрада), 2017. https://www.ructrims.org/files/ructrims_org_recomend_alemtuzumab.pdf.
- Инструкция по применению препарата Лемтрада 2016 г.