

ТАБЛЕТИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В данной статье представлен обзор по эффективности и безопасности трех таблетированных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, которые зарегистрированы на территории Российской Федерации: терифлуномид, диметилфумарат, финголимод.

Ключевые слова: рассеянный склероз, терифлуномид, диметилфумарат, финголимод.

E.V. POPOVA, A.N. BOYKO, E.I. GUSEV

Russian National Research Medical University

ORAL DRUGS FOR PATHOGENETIC TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

This article presents a review of the efficacy and safety of three oral drugs for multiple sclerosis, which are registered in the Russian Federation: teriflunomide, dimethylfumarate, fingolimod.

Keywords: multiple sclerosis, teriflunomide, dimethylfumarate, fingolimod.

Рассеянный склероз (РС) в настоящее время занимает одну из ведущих позиций в мире среди причин инвалидизации людей молодого, трудоспособного возраста. Несмотря на то что патогенез данного заболевания до сих пор до конца не изучен, начиная с 90-х годов прошлого столетия начали активно применяться препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС). Данная группа препаратов позволяет контролировать патологические процессы при РС, что проявляется в снижении рисков развития обострений и радиологической активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Достаточно большой опыт применения к настоящему времени имеется в отношении препаратов глатирамера ацетат и бета-интерферона, которые относятся к инъекционным препаратам первой линии ПИТРС. Проведенные дорегистрационные клинические исследования и полученный опыт в рутинной практике позволяют говорить об эффективности примерно в 30% случаев и хорошем спектре безопасности при длительном их применении. Однако путь введения данной группы препаратов не позволяет соблюдать высокую приверженность при длительном применении, что, безусловно, является неотъемлемой частью успешной терапии РС [1]. В связи с этим разрабатываются новые препараты с более удобным способом применения, например таблетированные ПИТРС. К настоящему времени на территории Российской Федерации зарегистрировано три таблетированных препарата для лечения РС: терифлуномид, диметилфумарат (ДМФ) и финголимод.

Терифлуномид – это активный метаболит лефлуномида, который уже достаточно долгое время применяется для лечения ревматоидного артрита. Препарат применяется per os, независимо от приема пищи, и уже через 1–4 ч после первого приема отмечается максимальная концентрация в плазме [2]. Иммуномодулирующий эффект препарата реализуется за счет ингибирования ключевого

митохондриального фермента синтеза пиримидина (дегидрооротатдегидрогеназы) в активированных, быстроделющихся клетках Т- и В-лимфоцитах, что приводит к замедлению их клонального роста и уменьшению выраженности аутоиммунной воспалительной реакции. Препарат терифлуномид блокирует образование пиримидина только через дегидрооротатдегидрогеназу, поэтому защитные иммунные реакции в отношении инфекционных и онкологических процессов в организме сохраняются [3,4].

В ходе первых исследований препарата II фазы, которые стартовали в 2003 г. (проводилось сравнение препарата с плацебо и с высокодозным бета-интерфероном-1а (ВИФН-1а)), была выявлена эффективность и безопасность препарата терифлуномид, что послужило поводом для проведения дальнейших исследований [5–9]. В 2011 г. были опубликованы результаты III фазы (TEMSO), в ходе которого лечение было проведено 1 088 пациентам (91% с РРС и 9% с ВРС) препаратом терифлуномид (в дозировке 7 мг или 14 мг) и плацебо [7]. В группе терифлуномид 14 мг отмечалось достоверное снижение частоты обострений на 31,5% в сравнении с другими группами ($p < 0,001$), а также было выявлено значимое замедление прогрессирования инвалидизации для дозировки 14 мг ($p = 0,03$). Клиническая эффективность была также подтверждена и данными МРТ-исследований. В продолженном пятилетнем исследовании все пациенты из группы плацебо были переведены на активный препарат, было отмечено, что ежегодная частота обострений оставалась низкой на протяжении 5 лет во всех группах наблюдения. В другом исследовании III фазы (TOWER), где приняло участие 1 169 пациентов с ремиттирующим РС (РРС), было подтверждено достоверное влияние препарата в обеих дозировках на частоту обострений РС (в группе терифлуномида 14 мг снижение на 36,3%, $p < 0,001$), а также отмечалось значимое замедление прогрессирования необратимой инвалидизации по сравнению с плацебо в группе

терифлуномида 14 мг на 31,5% ($p = 0,0042$) [8]. В последующем были опубликованы и результаты исследования III фазы TENERE, где в качестве препарата сравнения был использован высокодозный бИФН-1а 44 мкг 3 раза в неделю подкожно – различий между группами пациентов по частоте обострений выявлено не было, но процент пациентов, прекративших терапию, был ниже, а удовлетворенность лечением выше у больных, получавших терифлуномид, по отношению к группе сравнения [9].

Несмотря на то что патогенез до сих пор до конца не изучен, начиная с 90-х годов прошлого столетия начали активно применяться препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

В ходе проведенных исследований как II фазы, так и III фазы было отмечено, что препарат имеет достаточно хороший спектр переносимости [10]. Наиболее частыми нежелательными явлениями были расстройства легкой либо средней степени со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде тошноты и диареи, которые исчезали в течение первых 3 месяцев от начала терапии без применения специфического лечения. Также было отмечено достаточно частое повышение печеночных трансаминаз (наиболее часто регистрировалось бессимптомное повышение уровня АЛТ). В исследовании TEMSO было отмечено, что и при приеме 7 мг (11,4%) и при приеме 14 мг (15,2%) препарата терифлуномид происходит истончение волосяного покрова, что в 1% случаев и послужило причиной самостоятельного прекращения приема препарата пациентами. У большей части пациентов на фоне непрерывной терапии препаратом терифлуномид ускоренное выпадение волос самопроизвольно прекращается через 3–6 месяцев после начала лечения. Механизм развития данного нежелательного явления на фоне приема препарата терифлуномид аналогичен таковому при стрессе, состоянию после родов и других транзиторных состояниях, когда происходит именно ускоренное выпадение зрелых волос в фазу покоя, а не молодых волос в фазу роста [11]. Также важно отметить, что в ходе проведенных всех исследований частота злокачественных новообразований и серьезных инфекций была сопоставима с группами сравнения.

Диметилфумарат – липофильный эфир фумаровой кислоты, который после перорального употребления достаточно быстро метаболизируется под действием кишечных эстераз в активный метаболит монOMETИЛФУМАРАТ (ММФ) [12]. После первого приема препарата пик концентрации в крови ММФ отмечается через 2–2,5 ч, а при прекращении приема через 2–5,5 ч идет снижение концентрации препарата в крови уже на 40%. Более медленное нарастание концентрации отмечено при совместном приеме пищи с высоким содержанием жиров. ДМФ имеет иммуномодулирующее и антиоксидантное действия, а также оказывает плейотропный эффект [13]. Иммуномодулирующее действие препарата в основном

связано с индукцией перехода от провоспалительного Th1 к противовоспалительному Th2-цитокинному паттерну [14]. ДМФ влияет на фенотип лимфоцитов, что приводит к уменьшению клеток памяти [15]. Снижение абсолютного количества лимфоцитов примерно на 1/3 достигается в основном за счет снижения количества CD8+ и CD19+ клеток [16].

В ходе первых исследований препарата у пациентов с РС, которые были опубликованы в 2006 г., было выявлено значимое снижение частоты обострений, а также уменьшение количества и объема активных очагов демиелинизации [17]. В последующем было проведено исследование препарата на более широкой выборке пациентов с РС – плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование IIb фазы ДМФ в дозировке 240 мг 3 раза в день. В ходе данного исследования было выявлено достоверное снижение средней частоты обострений по сравнению с плацебо на 32% и достоверное снижение активности заболевания по данным МРТ на 69% (в том числе на 48% снизилось количество новых гиперинтенсивных очагов в T2-режиме и на 53% новых гипоинтенсивных очагов в T1-режиме) [18]. Также проведены были двухлетние исследования III фазы – сравнивали эффективность двух дозировок ДМФ (720 мг и 480 мг в сутки) в сравнении с плацебо (DEFINE) и с плацебо и глатирамером ацетат (CONFIRM) [16,19]. В результате этих двух исследований было отмечено достоверное снижение частоты обострений, увеличение времени до первого обострения и увеличение количества больных РС без обострений на протяжении двух лет наблюдения, достоверное замедление времени до подтвержденного прогрессирования инвалидности, достоверное снижение количества и T1-гипоинтенсивных контрастнакапливающих очагов и T2-гиперинтенсивных очагов.

К настоящему времени на территории Российской Федерации зарегистрировано три таблетированных препарата для лечения РС: терифлуномид, диметилфумарат (ДМФ) и финголимод

Ряд проведенных исследований показал достаточно хороший уровень безопасности терапии ДМФ. К наиболее частым побочным эффектам относят чувство «приливов», жжения, «горения» на лице и других участках кожи, которые регистрировались у 35% пациентов в начале терапии, что связано с непосредственным механизмом действия препарата, а именно он относится к простагландин-опосредованным реакциям, вероятность развития которых возможно снизить при помощи аспирина [16, 19, 20]. Со стороны ЖКТ также часто регистрировались в начале терапии расстройства в виде диареи, тошноты, боли в эпигастрии и рвота, которые при длительной терапии снижались. Особого внимания требуют данные в отношении показателей лейкоцитарной формулы крови, а именно в 4–7% случаев отмечалась 3-я степень токсичности снижения уровня лимфоцитов – менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$

[21]. Такая длительная лимфопения на фоне приема ДМФ повышает риски развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, в связи с чем в настоящее время общепринятым является проведение ряда обследований, направленных на минимизацию возможных рисков – МРТ головного мозга перед началом терапии (как исходное исследование для сравнения в последующем при подозрении на ПМЛ); общий анализ крови перед началом терапии и каждые 3 месяца в последующем для отслеживания количества лимфоцитов; в случае развития лимфопении 3-й степени токсичности (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) следует отменить терапию ДМФ и отслеживать показатель до его восстановления.

В исследовании FREEDOMS финголимод продемонстрировал достоверное снижение частоты рецидивов и снижение темпов прогрессирования инвалидизации, а также уменьшение признаков воспалительной активности в центральной нервной системе

Финголимод – пероральный препарат, модулирующий рецепторы сфингозин-1-фосфата различных тканей организма. Действие препарата в значительной степени основано на супрессии ответа рецептора S1P в иммунной и центральной нервной системе, что приводит к обратной секвестрации соотношения CD4+ и CD8+ положительных Т- и В-лимфоцитов крови и селезенки в лимфоузлы и пейеровы бляшки, не влияя при этом на функциональные свойства этих клеток. Финголимод действует как агонист рецептора S1P1 на лимфоцитах, вызывая их интернализацию, в результате чего развивается невосприимчивость лимфоцитов к S1P, лишая их облигатного сигнала для выделения из лимфоидных органов и рецир-

куляции к очагам воспаления. Все это приводит к тому, что аутоагрессивные Т-лимфоциты остаются «фиксированными» в лимфатических узлах и, как следствие, отмечается снижение активности воспалительного процесса в тканях органов-мишеней (при РС – в тканях центральной нервной системы).

Препарат финголимод продемонстрировал свою эффективность по всем клиническим и инструментальным показателям активности заболевания как по сравнению с плацебо (FREEDOMS), так и по сравнению с активным контролем – бета-интерферон-1а (TRANSFORMS) [22, 23]. В исследовании FREEDOMS финголимод продемонстрировал достоверное снижение частоты рецидивов и снижение темпов прогрессирования инвалидизации, а также уменьшение признаков воспалительной активности в центральной нервной системе. В исследовании TRANSFORMS пациенты находились на более длительной терапии препаратом финголимод и было отмечено существенное снижение частоты рецидивов при длительном применении по сравнению с интерфероном бета-1а, а также достоверное снижение признаков активности заболевания по данным МРТ головного мозга. Также проводилось изучение влияния препарата финголимод и на атрофию головного мозга, что в настоящее время является перспективным параметром оценки нейропротективного эффекта и одним из лучших прогностических МРТ-параметров в моделях прогрессирования инвалидности при РС. Известно, что атрофия головного мозга у больных РС начинает развиваться уже на стадиях и продолжается на протяжении всего заболевания у большинства пациентов. Препарат финголимод позволяет значительно снизить скорость атрофии головного мозга как по сравнению с плацебо, так и в сравнении с бета-интерфероном.

В ходе проведенных крупномасштабных многоцентровых клинических исследований был изучен и профиль безопасности препарата финголимод. Общая

ПАССИВНОЕ КУРЕНИЕ ПРОВОЦИРУЕТ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Воздействие табака в раннем детстве еще более увеличивает этот риск. Результаты исследования, представленного на ежегодной конференции Европейского конгресса ревматологов EULAR-2017, подтвердили связь между активным курением и риском развития ревматоидного артрита (РА). Но впервые было высказано предположение, что пассивное курение в детском возрасте значительно увеличивало этот риск у взрослых курильщиков.

Кроме того, предварительные результаты метаанализа показали, что курение связано с увеличением прогрессирования структурного повреждения позвоночника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС). Это еще одна важная причина, по которой ревматологи должны побуждать своих пациентов отказаться от курения.

Чтобы проанализировать влияние активного и пассивного курения на риск развития РА, начиная с 1990 г. велось наблюдение за большим количеством женщин-добровольцев, родившихся между 1925 и 1950 годами. Женщинам были направлены 11 опросников для сбора медицинских, демографических, экологических и гормональных данных, а также диетических привычек.

Воздействие пассивного курения оценивалось по следующему вопросу: «Приходилось ли вам в детстве оставаться в прокуренной комнате?» Ответ считался положительным, если выбирались варианты «да, несколько раз» или «да, по несколько часов ежедневно».

Результаты показали, что у курильщиков, которые в детстве подвергались пассивному воздействию табака, коэффициент риска составлял 1,73, в то время как у тех, кто в детстве не оставался в прокуренном помещении, коэффициент опасности составлял 1,37. Чтобы определить связь курения с прогрессирующими нарушениями позвоночника у пациентов с АС, учеными были проанализированы все имеющиеся на данный момент исследования, которые подтвердили ее.

«Курение является основным фактором риска не только для восприимчивости к болезням, но также и для ухудшения состояния у пациентов с АС, – сказал ведущий автор исследования Сервет Акар (Servet Akar) из Университета Катип Целеби в Измире (Izmir Katip Celebi University). – Усилия ревматологов должны быть направлены на то, чтобы побудить своих пациентов с АС отказаться от курения, поскольку это может существенно повлиять на качество жизни в будущем».



частота нежелательных явлений, требующих отмены терапии, и частота серьезных нежелательных явлений были сопоставимы с таковыми на плацебо [22, 23]. Были выявлены специфические нежелательные явления,

В настоящее время общепринятой точкой зрения является то, что патогенетическое лечение при РС необходимо начинать как можно раньше с целью минимизации рисков обострений и, как следствие, инвалидизации пациентов

такие как уменьшение количества лимфоцитов и лейкоцитов (обусловлено механизмом действия препарата), преходящая брадикардия на фоне приема первой дозы (препарат финголимод является неселективным блоатором S1P-рецепторов, которые также присутствуют и в кардиомиоцитах), отек макулы. В связи с возможными рисками развития данных нежелательных явлений в настоящее время проводится мониторинг при помощи обследований: каждые три месяца на терапии контроль показателей общего анализа крови, проведение суточного мониторирования ЭКГ перед началом терапии для исключения групп риска, консультация окулиста перед

началом терапии и на фоне терапии через 3 месяца, а затем каждый год). Разработан также алгоритм мониторинга после приема первой дозы препарата финголимод, который позволяет минимизировать риски возможных кардиологических осложнений (брадикардия может способствовать повышенным рискам развития АВ-блокады) [24].

В настоящее время общепринятой точкой зрения является то, что патогенетическое лечение при РС необходимо начинать как можно раньше с целью минимизации рисков обострений и, как следствие, инвалидизации пациентов. Учитывая появившееся разнообразие ПИТРС, очень часто возникает вопрос: какой препарат какому пациенту назначить? Применение таблетированных препаратов для лечения РС, безусловно, повышает уровень приверженности к терапии, что способствует хорошей эффективности. Однако мы не должны забывать и о безопасности при длительном применении, в связи с чем для каждого препарата разработан алгоритм мониторинга с учетом спектра возможных побочных эффектов. В связи с этим врач обязан учитывать не только специфику течения заболевания у каждого конкретного больного, но и весь спектр возможной соматической патологии при выборе того или иного препарата.



ЛИТЕРАТУРА

1. Utz K, Hoog J, Wentrup A et al. Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2014, 7(6): 263-275. doi:10.1177/1756285614555335.
2. Claussen MKorn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS – Teriflunomide. *Clinical Immunology*, 2012, 142(1): 49-56. doi:10.1016/j.clim.2011.02.011.
3. Bar-Or A. Teriflunomide (Aubagio®) for the treatment of multiple sclerosis. *Experimental Neurology*, 2014, 262: 57-65. doi:10.1016/j.exp-neuro.2014.06.005.
4. Garnock-Jones K. Teriflunomide: A Review of Its Use in Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 2013, 27(12): 1103-1123. doi:10.1007/s40263-013-0118-2.
5. O'Connor P, Li D, Freedman M et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*, 2006, 66(6): 894-900. doi:10.1212/01.wnl.0000203121.04509.31.
6. Confavreux C, Li D, Freedman M et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012, 18(9): 1278-1289. doi:10.1177/1352458512436594.
7. O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011, 365(14): 1293-1303. doi:10.1056/nejmoa1014656.
8. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 2014, 13(3): 247-256. doi:10.1016/s1474-4422(13)70308-9.
9. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi L et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013, 20(6): 705-716. doi:10.1177/1352458513507821.
10. Comi G, Freedman M, Kappos L et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2016, 5: 97-104. doi:10.1016/j.msard.2015.11.006.
11. Sberghfeld HW. Diffuse hair loss: Its triggers and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2009, 76(6): 361-367. doi:10.3949/ccjm.76a.08080.
12. Litjens N, Burggraaf J, van Strijen E et al. Pharmacokinetics of oral fumarates in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 58(4): 429-432. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02145.x.
13. Albrecht P, Bouchachia I, Goebels N et al. Effects of dimethyl fumarate on neuroprotection and immunomodulation. *Journal of Neuroinflammation*, 2012, 9(3): 163. doi:10.1186/1742-2094-9-163.
14. Zoghi S, Amirghofran Z, Nikseresht A, Ashjazadeh N, Kamali-Sarvestani E, Rezaei N. Cytokine Secretion Pattern in Treatment of Lymphocytes of Multiple Sclerosis Patients with Fumaric Acid Esters. *Immunological Investigations*, 2011, 40(6): 581-596. doi:10.3109/08820139.2011.569626.
15. Longbrake E, Ramsbottom M, Cantoni C, Ghezzi L, Cross A, Piccio L. Dimethyl fumarate selectively reduces memory T cells in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 2015, doi:10.1177/1352458515608961.
16. Gold R, Kappos L, Arnold D et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2012 367(12): 1098-1107. doi:10.1056/nejmoa1114287.
17. Schimrigk S, Brune N, Hellwig K et al. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol*, 2006, 13(6): 604-610. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01292.x.
18. MacManus D, Miller D, Kappos L et al. BG-12 reduces evolution of new enhancing lesions to T1-hypointense lesions in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 2010, 258(3): 449-456. doi:10.1007/s00415-010-5777-z.
19. Fox R, Miller D, Phillips J et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(12): 1087-1097. doi:10.1056/nejmoa1206328.
20. O'Gorman J, Russell H, Li J, Phillips G, Kurukulasuriya N, Viglietta V. Effect of Aspirin Pretreatment or Slow Dose Titration on Flushing and Gastrointestinal Events in Healthy Volunteers Receiving Delayed-release Dimethyl Fumarate. *Clinical Therapeutics*, 2015, 37(7): 1402-1419.e5. doi:10.1016/j.clinthera.2015.03.028.
21. Berkovich R, Weiner L. Effects of dimethyl fumarate on lymphocyte subsets. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2015, 4(4): 339-341. doi:10.1016/j.msard.2015.06.002.
22. Cohen J, Barkhof F, Comi G et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(5): 402-415. doi:10.1056/nejmoa0907839.
23. Kappos L, Radue E, O'Connor P et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(5): 387-401. doi:10.1056/nejmoa0909494.
24. Попова Е.В., Ялымов А.А., Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Коляк Е.В., Трактирская О.В., Хачанова Н.В., Щур С.Г. Финголимод в лечении ремиттирующего рассеянного склероза: опыт применения в московском городском центре рассеянного склероза. *Медицинский совет*, 2014, 5: 60-62.