

Е.В. ПОПОВА^{1,2}, к.м.н., А.Н. БОЙКО^{1,2}, д.м.н., профессор, М.В. ДАВЫДОВСКАЯ^{1,2}, д.м.н., профессор,

О.В. БОЙКО¹, к.м.н., Н.В. ХАЧАНОВА^{1,2}, к.м.н.

¹ Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы, филиал №1,
Московский городской центр рассеянного склероза

² Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

НАТАЛИЗУМАБ В ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В МОСКОВСКОМ ГОРОДСКОМ ЦЕНТРЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В настоящее время достигнут определенный успех в терапии больных рассеянным склерозом. Однако препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), первой линии не всегда способствуют стабилизации аутоиммунного процесса при данном заболевании. При активном течении ремиттирующего рассеянного склероза (РРС) и неэффективности терапии ПИТРС первой линии успешно применяются ПИТРС второй линии, в частности натализумаб. С учетом возможных рисков развития оппортунистической инфекции на фоне терапии натализумабом была создана программа стратификации рисков развития прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии (ПМЛ). Четкое следование алгоритму ведения больных РС в рамках данной программы позволяет минимизировать риски возникновения осложнений и успешно проводить терапию при активном течении заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, натализумаб, моноклональные антитела, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным воспалительным и нейродегенеративным заболеванием, в основе которого лежит нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, в результате чего Т-клетки проникают в центральную нервную систему, происходит поражение миелиновых оболочек и запускается каскад аутоиммунных воспалительных реакций. Итогом этих процессов является образование очагов демиелинизации, глиоза и аксональной дегенерации, что клинически проявляется нарушениями неврологических функций, накопление которых приводит к инвалидизации больных.

На протяжении последних 20 лет в широкой неврологической практике активно используются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), с целью замедления темпов инвалидизации. Эти препараты уменьшают вероятность обострений и прогрессирования инвалидности. Однако, несмотря на лечение ПИТРС первой линии, у многих пациентов с РС болезнь продолжает быть активной и прогрессировать. Конечной целью терапии является полное устранение активности заболевания. До внедрения в практику современных препаратов ПИТРС второй линии данная цель была труднодостижима у пациентов с РС. Одним из высокоэффективных препаратов ПИТРС второй линии в настоящее время является натализумаб (Тизабри).

Натализумаб – первый антагонист интегрин-α4 в классе лекарственных средств, называемых селективными ингибиторами молекул адгезии. Он связывается с интегрином-α4 на поверхности активированных Т-клеток, предотвращая адге-

зию между Т-клетками и эндотелиальными клетками и прерывая, таким образом, аутоиммунный воспалительный каскад. Препарат представляет собой моноклональные антитела к интегрину-α4.

В РФ данный препарат был зарегистрирован в 2010 г. для применения у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС). С сентября 2011 г. стартовала постмаркетинговая наблюдательная программа «Совет», позволяющая получить опыт применения данного препарата для лечения российской популяции больных РРС. Критериями включения в данную программу были возраст от 18 до 50 лет, достоверный РРС согласно критериям МакДональда от 2005 г., EDSS от 0 до 6 баллов и достоверная неэффективность ПИТРС первой линии.

На базе МГЦРС с момента начала данной программы начали лечение 31 больной РРС. Средний возраст пациентов на момент начала составил 31,9 года, средняя длительность заболевания – $10,4 \pm 7,6$ года (от 1 до 34 лет), средний балл по шкале EDSS – $3,69 \pm 0,86$ балла (от 2,5 до 5,5 балла). У всех больных ранее была зарегистрирована неэффективность ПИТРС первой линии – среднегодовая частота обострений до начала терапии препаратом натализумаб составляла $2,23 \pm 0,75$ (от 1 до 4 обострений в год). Натализумаб назначался, согласно инструкции по применению, в виде инфузий внутривенно капельно 1 раз в 4 нед.

Из 31 пациента к настоящему времени 26 прошли курс терапии препаратом натализумаб в течение 12 и более месяцев с постоянным ежеквартальным мониторингом общеклинических и биохимических показателей крови с целью контроля возможных побочных эффектов. Также на этапе начала терапии, согласно программе стратификации рисков прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии (ПМЛ), оппортунистическая вирусная инфекция голов-

ного мозга с высоким риском летальности) (рис.), было проведено иммунологическое исследование крови на JC-вирус (JCV) с целью определения возможных рисков развития ПМЛ с учетом анамнеза предшествующей иммуносупрессивной терапии. В 61,3% (19 человек) случаев был зарегистрирован серопозитивный JCV-статус у больных РС. В последующем мониторинг JCV-статуса (учитывались индексы АТ к JCV) проводился каждые 6 мес., в течение которых у 2 больных (38,7%) из 12 серонегативных по JCV была зарегистрирована сероконверсия.

В группе больных (26 человек), прошедших полный годовой курс терапии препаратом натализумаб, отмечено достоверное улучшение неврологического дефицита по шкале EDSS Куртцке (с $3,36 \pm 0,88$ до $2,9 \pm 0,91$ балла, $p \leq 0,001$). Аналогичная картина наблюдается и в последующем при продолжении данной терапии, а именно у 21 больного, которые продолжили получать терапию в течение 18 мес., отмечалось достоверное уменьшение неврологического дефицита с $3,6 \pm 0,86$ до $2,62 \pm 0,77$ балла ($p \leq 0,001$). Полученные данные сопоставимы с результатами ретроспективного анализа исследования AFFIRM, опубликованного в 2008 г. Munschauer F. и соавт. [2]. В ходе данного анализа было выявлено, что назначение препарата натализумаб пациентам с исходным значением EDSS больше 2 баллов приводило к достоверному увеличению вероятности стойкого уменьшения инвалидизации (что определялось как снижение на 1 балл по шкале EDSS в течение 12 нед. терапии) на 69% по сравнению с плацебо. Механизм наблюдаемого улучшения к настоящему времени не вполне ясен.

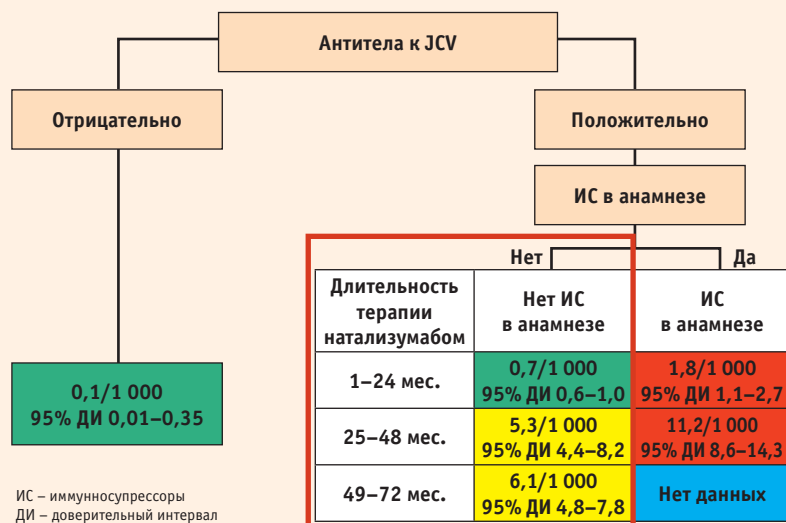
В результате годовой терапии в группе из 26 больных отмечено достоверное снижение среднегодового показателя частоты обострений с $2,12 \pm 0,67$ до $0,19 \pm 0,4$ ($p \leq 0,001$). Следует подчеркнуть, что это были пациенты с агрессивным течением РС, резистентным к ПИТРС первой линии. При продолжении терапии до 18 мес. также отмечается снижение активности заболевания: среднегодовая частота обострений достоверно снизилась с $2,19 \pm 0,68$ до $0,19 \pm 0,4$ ($p \leq 0,001$). За период наблюдения всего было зарегистрировано 5 обострений у 5 больных РС. Все обострения регистрировались в течение первых 3 мес. от начала терапии. Исходя из данного наблюдения, можно констатировать, что в 80,8% случаев (21 больной) отмечается стабилизация клинической активности заболевания уже на начальных этапах терапии препаратом натализумаб у больных с достаточно высокой исходной активностью заболевания. Аналогичные данные получены и в ходе ряда исследований, где было выявлено, что применение препарата натализумаб увеличивает долю больных с РС, у которых полностью отсутствует клиническая активность заболевания. Так, по данным исследования AFFIRM, отсутствие

клинической активности заболевания на фоне терапии препаратом натализумаб в течение 2 лет отмечено у 71% пациентов [1]. Таким образом, применение данного препарата позволяет остановить развитие неврологических нарушений у больных РС и, соответственно, снизить вероятность быстрой инвалидизации больных с исходным агрессивным течением заболевания. Более того, значительное снижение частоты обострений позволило существенно снизить частоту госпитализаций, что позитивно сказывается на уровне качества жизни больных РС. Исходя из того, что эффект от препарата натализумаб более выражен на второй год терапии, о чем свидетельствуют ранее проведенные исследования, следует ожидать, что эффективность лечения может увеличиваться с течением времени [1].

На протяжении всего времени применения препарата натализумаб на базе МГЦРС было зарегистрировано всего одно серьезное нежелательное явление (СНЯ) в виде генерализованной аллергической реакции в ходе 3-й инфузии (3,2%). Это послужило поводом для исключения данного пациента из дальнейшего лечения. Развитие генерализованной аллергической реакции связано с образованием нейтрализующих антител к натализумабу. Частота встречаемости данного СНЯ соответствует международным данным по использованию натализумаба (AFFIRM, SENTINEL) [1, 4].

К моменту начала терапии препаратом натализумаб у одного больного была диагностирована болезнь Жильбера в стадии компенсации. Уже после первой инфузии препарата было зарегистрировано значительное увеличение уровня билирубинов в крови. Основываясь на данных обзора по безопасности применения препарата натализумаб от 2008 г., а именно зарегистрированных ранее 4 случаев серьезных нарушений функции печени (ни один не привел к летальному исходу или необходимости трансплантации печени), данная ситуация потребовала более тщательного мониторинга функции печени [4]. Пациенту проводился контроль уровня билирубинов каждые 2 нед., а также симптоматиче-

Рисунок. Стратификация риска ПМЛ: предшествующее назначение иммуносупрессантов, длительность терапии препаратом натализумаб и антиJCV-АТ-статус [6]



ская терапия в виде гепатопротекторов, на фоне чего показатели состояния печени стабилизировались и больной продолжил успешно получать терапию натализумабом.

Отмена терапии препаратом натализумаб в связи с неэффективностью была произведена в одном случае (3,2%) – у больного с JCV отрицательным статусом на момент начала лечения через 8 мес. терапии было отмечено медленное ухудшение состояния в течение 3 мес. в виде нарастания неврологического дефицита (вероятное вторичное прогрессирование). В связи с выявленной сероконверсией JCV-статуса через 6 мес. терапии больному был проведен весь комплекс мероприятий, направленный на исключение развития ПМЛ (МРТ

■ В ряде исследований было показано, что применение препарата натализумаб увеличивает долю больных с РС, у которых полностью отсутствует клиническая активность заболевания. Терапия натализумабом позволяет остановить развитие неврологических нарушений у больных РРС и снизить вероятность быстрой инвалидизации больных с исходным агрессивным течением заболевания

головного мозга с контрастированием, исследование спинно-мозговой жидкости на антитела к JCV). Также проведено исследование сыворотки крови на наличие нейтрализующих антител (НАТ) к препарату натализумаб, выявление которых могло бы подтвердить неэффективность данной терапии. В ходе данного обследования наличие ПМЛ у больного было исключено, не были выявлены НАТ к препарату натализумаб. В данном случае это позволило трактовать зарегистрированное прогрессирование неврологического дефицита как продолженное естественное течение заболевания в виде перехода во вторичное прогрессирование РС. Данному больному была отменена терапия препаратом натализумаб, начата терапия препаратом бета-интерферон-1в и в течение 6 мес. проводилась каждые 4 нед. инфузия препарата метилпреднизолона 1 000 мг внутривенно капельно однократно с целью профилактики возникновения IRIS-синдрома (воспалительного синдрома восстановления иммунитета).

На базе МГЦРС 5 больных завершили терапию препаратом натализумаб после 12 мес. успешного применения в связи с высокими титрами антител к JCV и, соответственно, повышенным риском ПМЛ. Всем больным по завершении терапии препаратом натализумаб были назначены ПИТРС первой линии с учетом анамнеза предшествующей терапии. К 3-му мес. после завершения терапии у 3 больных (60%) были зарегистрированы обострения, ничем не отличающиеся по выраженности от обострений до назначения натализумаба и хорошо купируемые гормональной пульс-терапией с последующим регрессом неврологического дефицита. Однако на основании наших данных нельзя сделать какие-либо достоверные заключения об отсутствии т. н. феномена рикошета после отмены терапии препаратом натализумаб. Аналогичные наблюдения имеются и в международной практике. В ходе одного из исследований длительное время наблюдали за 23 пациентами с РС, которые ранее принимали участие в двух клинических исследованиях препарата натализумаб [5]. Было отмечено, что спустя 14 мес. после прекращения лечения не появлялись какие-либо клинические, радиографические или иммунологические признаки, свидетельствующие о развитии феномена рикошета. Более того, в течение этого периода наблюдения было зарегистрировано возвращение сниженного содержания лимфоцитов и, соответственно, клеточных соотношений крови к нормальному, исходному уровню. Таким образом, рецидивирование активности РС и возникновение феномена рикошета может и не являться серьезной проблемой после завершения терапии препаратом натализумаб [7]. Однако это требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в настоящее время препарат натализумаб является одним из высокоэффективных препаратов нового поколения для лечения РС с хорошей переносимостью и с достаточно низкой частотой побочных явлений. Учитывая международный опыт применения данного препарата в рамках клинических исследований и на постмаркетинговом этапе, следует помнить о редком, но тяжелом осложнении данной терапии — прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Жесткий отбор больных с учетом показаний и возможных противопоказаний, четкое следование разработанному алгоритму стратификации рисков ПМЛ способствуют достижению высокой эффективности терапии и снижению рисков развития возможных осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*, 2009, 8(3): 254-60.
2. Munschauer F, Giovannoni G, Lublin F et al. Natalizumab significantly increases the cumulative probability of sustained improvement in physical disability. Presentation at WCTRIMS. Montreal, 2008.
3. O'Connor PW et al. Return of Disease Activity After Cessation of Natalizumab Therapy in Patients with Multiple Sclerosis, Presented at the 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Dusseldorf, Germany, September 9–12, 2009.
4. Pucci E, Giuliani G, Solari A et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011 Oct 5 (10): CD007621.
5. Stuve O, Cravens PD, Frohman EM et al. Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy. *Neurology*, 2009, 72 (5): 396-401.
6. Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler.*, 2012, 18 (2): 143-152.
7. Sormani MP, Stefano N. Natalizumab discontinuation in the increasing complexity of multiple sclerosis therapy. *J Neurol.*, 2014, 82: 1–2.