

# Современные методы лечения рассеянного склероза: краткий обзор

О.А. Кичерова, д.м.н., Л.И. Рейхерт, д.м.н., проф., М.Т. Бимусинова

Адрес для переписки: Оксана Альбертовна Кичерова, ran1912@mail.ru

Для цитирования: Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Бимусинова М.Т. Современные методы лечения рассеянного склероза: краткий обзор. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (24): 22–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-24-22-25

*В последние годы появилось достаточно большое количество лекарственных препаратов для патогенетического лечения рассеянного склероза. Несмотря на принципиально различный механизм действия и влияние на разные аспекты патогенеза заболевания, эти препараты объединяет общее свойство – способность изменять течение рассеянного склероза, замедлять прогрессирование инвалидизации и предупреждать возникновение обострений. Высокая эффективность часто сопряжена с рисками серьезных осложнений, поэтому знание стратегии управления указанными рисками – залог не только эффективной, но и безопасной терапии. В статье проанализированы данные литературы по группе препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, механизмы их действия, показания к назначению, представлены результаты клинических испытаний, характеризующих эффективность и безопасность современных лекарственных средств для лечения больных рассеянным склерозом.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, ПИТРС, интерфероны бета, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод, натализумаб, алемтузумаб, окрелизумаб, кладрибин

Несмотря на то что лечение рассеянного склероза (РС) по-прежнему остается сложной задачей, за последние 30 лет возможности терапии значительно расширились. Так, если до 1990-х гг. основным методом лечения было купирование обострений глюкокортикостероидами, то с появлением первых препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), стало возможно влиять на течение патологического процесса. Данные первых исследований продемонстрировали, что новые лекарственные средства способны замедлять нарастание инвалидизации у больных РС, предупреждать возникновение обострений и в целом улучшать качество жизни пациентов [1, 2].

Одними из первых препаратов, доказавших ингибирующее воздействие на прогрессирование патологического процесса при РС, стали интерфероны (ИФН) бета, полученные методом генной инженерии. Теоретической предпосылкой для применения интерферонов при РС послужили представления о вирусной природе заболевания, а первоначальный интерес к ИФН-бета возник из-за их способности тормозить продукцию провоспалительных факторов, таких как ИФН-гамма и фактор некроза опухоли альфа. Клинический эффект ИФН-бета обусловлен их способностью снижать экспрессию HLA класса II на антигенпредставляющих клетках, активировать апоптоз аутореактивных T1-лимфоцитов, а также подавлять их активацию посредством воздействия на молекулы костимуляции. Кроме того, за счет воздействия

на молекулы адгезии и матриксные металлопротеиназы ИФН-бета снижают проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), препятствуя проникновению иммунокомпетентных клеток в центральную нервную систему. Среди многочисленных положительных эффектов ИФН-бета – повышение уровня противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 10 и фактор роста нервов бета-1 [3, 4]. Одним из первых представителей группы ИФН-бета стал ИФН-бета-1b – очищенный белковый продукт, полученный методом рекомбинации ДНК человека с использованием штамма *Escherichia coli*. Утвержденный для лечения ремиттирующего рассеянного склероза (РРС) в 1993 г., уже в первых исследованиях он продемонстрировал достоверно значимое (на 34%) снижение частоты обострений (тяжелых и среднетяжелых – в два раза) [5, 6]. Препарат вводится через день, применяется у больных с РРС и вторично-прогредиентным РС с баллом инвалидизации по шкале EDSS до 6,5, а также рекомендован к назначению после первого эпизода заболевания – при клинически изолированном синдроме. На фармацевтическом рынке представлены препараты Бетаферон, Экставиа, а также российские аналоги Ронбетал и Инфибета. Основным нежелательным эффектом при использовании ИФН-бета-1b является гриппоподобный синдром у большинства пациентов, развивающийся на начальных этапах применения. Реже наблюдается преходящее повышение уровня печеночных трансаминаз [7].

Представителями группы ИФН-бета являются также ИФН-бета-1а, синтезированные из ДНК яичниковых клеток китайского хомячка, – препараты Ребиф и Авонекс и их аналоги Тебериф, Синновекс и Генфаксон. Они имеют свои особенности в отношении показаний (степень инвалидизации по шкале EDSS), разнообразия доз (Ребиф), способов и кратности введения, хранения (Авонекс), меньшей выработки нейтрализующих антител (Ребиф Новая Формула). В остальном их характеристики не отличаются от таковых ИФН-бета [8–10].

В 2014 г. был создан препарат пегилированного ИФН-бета (вводится один раз в две недели), представляющего собой улучшенную форму высокодозного ИФН-бета-1а для частого введения. Новая форма обладает термической стабильностью, что повышает срок хранения, пролонгированным действием, на нее в ничтожном числе случаев (менее 1%) вырабатываются нейтрализующие антитела [11, 12].

В исследованиях получены положительные результаты применения ИФН-альфа при РС. Однако эти данные требуют подтверждения, поскольку исследования проводились на небольших выборках и непродолжительное время [7].

История еще одного препарата из группы ПИТРС глатирамера ацетата (ГА) началась более 50 лет назад, когда в лаборатории «Тева» (Израиль) разрабатывали вещество для моделирования экспериментального аллергического энцефаломиелита. В результате был получен кополимер, состоящий из четырех аминокислот: глутамина, лизина, аланина и тирозина, который не только не вызывал развития заболевания у лабораторных животных, но, напротив, подавлял его проявления. Так на фармацевтическом рынке появился препарат Копаксон, который за более чем 20-летнюю историю применения доказал свою эффективность и безопасность у больных РРС. Механизм действия ГА (Копаксон) связан с его способностью вытеснять основной белок миелина и другие аутоантигены из тримолекулярного комплекса, образуя с ним более прочную связь и таким образом играя роль ложной мишени в аутоиммунных реакциях при РС. Кроме того, ГА способствует выработке ГА-специфичных Т2-лимфоцитов, проникающих через ГЭБ и вырабатывающих противовоспалительные цитокины [13–17]. В ряде работ показана способность ГА подавлять процессы перекисного окисления липидов и окислительный стресс у больных РРС [18, 19]. Клинический эффект препарата проявляется через 6–9 месяцев от начала применения в стандартной дозе 20 мг/сут ежедневно подкожно, а эффективность сохраняется на протяжении всего периода лечения. Препарат не обладает выраженными иммуносупрессивными свойствами, поэтому не вызывает серьезных побочных реакций. Нежелательные эффекты включают местные кожные проявления и редко системные постинъекционные реакции. Несмотря на принципиально различный механизм действия, клинический эффект ГА сопоставим с клиническим эффектом ИФН-бета в отношении влияния на частоту обострений и прогрессирование инвалидизации. На фармацевтическом рынке представлены различные препараты ГА – Копаксон («Тева», Израиль), Аксоглатиран, Тимексон (Россия) [7].

Первым пероральным препаратом для лечения РС стал диметилфумарат (ДМФ) (Текфидера), представляющий собой диметилловый эфир фумаровой кислоты, играющей важную роль в процессах тканевого дыхания (цикле Кребса, цикле лимонной кислоты). Механизм противовоспалительного и цитопротективного действия ДМФ при РС до конца не изучен, но в клинических исследованиях последних лет подтверждена его более высокая эффективность по сравнению с ИФН-бета и ГА. Предположительно клинический эффект ДМФ опосредуется через угнетение экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [20, 21]. При назначении в дозе 240 мг два раза в сутки препарат эффективно снижает среднегодовую частоту обострений и замедляет прогрессирование инвалидизации. Наряду с высокой эффективностью ДМФ характеризуется благоприятным профилем безопасности. Нежелательные явления обычно включают местные кожные реакции (гиперемию) и желудочно-кишечные расстройства (тошноту, диарею, боль в верхней части живота). Лимфопения встречается редко (6% пациентов). С учетом указанных особенностей препарат показан пациентам с недостаточным ответом на терапию препаратами первой линии, но в отсутствие достаточных оснований для перехода на терапию препаратами второй линии (например, при наличии обострений, но без нарастания инвалидизации) [22].

Еще один препарат из группы ПИТРС первого ряда – терифлуномид (Абаджио) – иммуномодулятор, снижающий пролиферацию Т- и В-лимфоцитов за счет ингибирования активности дигидрооротатдегидрогеназы (ДГОДГ) – фермента, необходимого для синтеза пиримидина. Поскольку его цитотоксические эффекты распространяются только на клетки, использующие ДГОДГ, то есть на активированные, пролиферирующие, и не распространяются на медленно делящиеся клетки кроветворной системы, которые используют «запасной» путь синтеза пиримидина без участия ДГОДГ, пул данных клеток не снижается, благодаря чему сохраняется защитный иммунитет [22, 23]. К дополнительным преимуществам терифлуномида относятся пероральный прием (доза 14 мг/сут) и более высокая эффективность по сравнению с ИФН-бета и ГА (активность терифлуномида показана и у пациентов, ранее получавших эти препараты). Однако, несмотря на указанные преимущества, часто прием препарата сопровождается нежелательными явлениями, такими как истончение волос, диарея, тошнота, головная боль, повышение уровня аланинаминотрансферазы. Применение терифлуномида ограничивается его тератогенным эффектом и, как следствие, необходимостью строгой контрацепции как у мужчин, так и у женщин [22]. Основные критерии эффективности терапии РС – снижение количества обострений, замедление нарастания инвалидизации и отсутствие новых очагов при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). Если по всем трем показателям наблюдаются незначительная отрицательная динамика, либо изменения средней степени по двум параметрам, либо очень выраженные изменения даже по одному показателю, рекомендуется переход на препараты второй линии [7].

Первым препаратом второй линии, зарегистрированным в России, стал натализумаб, относящийся к группе моноклональных антител к молекулам адгезии (МА). Меха-

низ его действия заключается в блокировании МА, что приводит к замедлению проникновения активированных Т-лимфоцитов через ГЭБ. Препарат показан для монотерапии высокоактивных форм РС, назначается в виде ежемесячных внутривенных инъекций в дозе 300 мг и требует определенных условий, а именно: возможность проведения МРТ по экстренным показаниям, гематологического контроля и обязательного исключения у больных иммунодефицитных состояний и злокачественных образований. Из-за высокого риска развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, вызываемой условно-патогенным ДНК-содержащим полиомавирусом Джона Каннингема (JCV), всем пациентам перед назначением натализумаба обязательно проводится исследование титра антител к JCV. Пациентам также предоставляется памятка, содержащая информацию о безопасности. Строгое соблюдение стратегии управления рисками при использовании натализумаба позволяет сохранить положительный баланс от преимуществ терапии по сравнению с возможными осложнениями и улучшить качество жизни пациентов [24]. Наряду с натализумабом к препаратам второй линии для лечения РС относится финголимод – модулятор сфингозин-фосфатных рецепторов, широко представленных в лимфоцитах и клетках периферической и центральной нервной системы. Блокирование указанных рецепторов на мембранах лимфоцитов препятствует выходу этих клеток из регионарных лимфоузлов в периферическую кровь. Возникающая на фоне лечения лимфопения не приводит к снижению иммунного ответа в результате воздействия новых антигенов, то есть не нарушает способность Т-клеток к активации, не повреждает иммунную память или формирование антител. Эффективность финголимода выше, чем у препаратов первого ряда. Количество пациентов, у которых за время лечения финголимодом не регистрируется ни одного обострения, постоянно увеличивается. В исследованиях зафиксировано также снижение скорости атрофических процессов в головном мозге на фоне данной терапии. Рекомендуемая доза препарата – 0,5 мг в день перорально независимо от приема пищи. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются назофарингит, головная боль, диспноэ, диарея, тошнота. Из-за потенциального развития отека макулы необходим осмотр окулиста после начала применения финголимода. Важно также контролировать клинический и биохимический анализы крови и ЭКГ. Препарат не рекомендован детям, подросткам и лицам старше 65 лет [25]. Препарат алемтузумаб (Лемтрада) относится к группе моноклональных антител. Его мишенью служит глико-

протеин CD52, находящийся в основном на поверхности Т- и В-лимфоцитов. Препарат показан для лечения взрослых пациентов с активным рецидивирующе-ремиттирующим РС, то есть перенесших два или более обострения в течение последних двух лет. В нескольких крупных исследованиях препарат зарекомендовал себя как высокоэффективное лекарственное средство для лечения РС, превосходящее по эффективности лекарственные препараты первого ряда, однако возможность развития на фоне его применения серьезных аутоиммунных заболеваний (аутоиммунного тиреоидита, тромбоцитопенической пурпуры), а также листериозного менингита делает его препаратом второй или даже третьей линии. Разработан также перечень мероприятий для обеспечения безопасности пациентов, получающих алемтузумаб [26].

Первым и пока единственным препаратом для лечения больных первично-прогредиентным РС считается окрелизумаб, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в марте 2017 г. Препарат представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно воздействует на CD20+ В-клетки и вызывает их деплецию посредством множества механизмов. Препарат также показан больным высокоактивным РС в отсутствие ответа или при субоптимальном ответе на терапию одним и более ПИТРС (ИФН-бета, ГА, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод, натализумаб, алемтузумаб) в течение года наблюдения либо при наличии риска терапии другими высокоэффективными ПИТРС (натализумаб, алемтузумаб). Инфузии препарата проводят один раз в шесть месяцев в дозе 600 мг на курс [27, 28].

Еще один таблетированный препарат для лечения РС – кладрибин зарегистрирован в России в марте 2020 г. Механизм его действия при РС окончательно не выяснен. Считается, что каскад воспалительных реакций прерывается за счет его воздействия на Т- и В-лимфоциты. Препарат показан при высокоактивном РС, когда другие лекарственные средства неэффективны. В настоящее время исследования безопасности кладрибина продолжаются [29]. Таким образом, на сегодняшний день возможности лечения РС значительно расширились. Появляющиеся на фармацевтическом рынке новые препараты имеют серьезные преимущества перед хорошо известными лекарственными средствами. Однако наряду с повышением эффективности возрастает и бремя терапии. Поэтому четкий план управления возможными рисками – залог эффективной и безопасной терапии РС. \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Шмидт Т.Е. Лечение рассеянного склероза. РМЖ. 2001; 9 (7–8): 322–328.
2. Алифинова В.М., Бахтиярова К.З., Белова А.Н. и др. Рекомендации по использованию новых препаратов для патогенетического лечения рассеянного склероза. М.: РООИ «Здоровье человека», 2011.
3. Bertolotto A., Deisenhammer F., Gallo P., Sölberg Sørensen P. Immunogenicity of interferon beta: difference among products. J. Neurol. 2004; 251 (Suppl. 2): 15–24.
4. Chofflon M. Recombinant human interferon beta in relapsing-remitting MS. Eur. J. Neurol. 2000; 7 (4): 369–380.
5. Arnason B. Long-term experience with interferon-beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis. J. Neurol. 2005; 252 (Suppl. 3): III28–III33.
6. Burks J. Interferon beta-1b for MS. Exp. Rev. Neurotherap. 2005; 5 (2): 153–164.

7. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: от патогенеза через клинику к лечению. М.: Медпресс-информ, 2021.
8. Быкова О.В., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М. и др. Опыт длительного эффективного лечения препаратом Ребиф 22 рассеянного склероза у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз. 2006; 3: 116–121.
9. Blumhardt L.D. Interferon beta-1a. In: Principles of treatment in multiple sclerosis / C.P. Hawkins, J.S. Wolinsky (Eds). Oxford: Butterworth Heinemann, 2000; 38–70.
10. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения / под ред. М.Н. Захаровой. М.: Медиа Менге, 2018.
11. Calabresi P.A., Kieseier B.C., Arnold D.L., et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomized, phase 3, double-blind study. Lancet Neurol. 2014; 13 (7): 657–665.
12. Arnold D.L., Calabresi P.A., Kieseier B.C., et al. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. BMC Neurol. 2014; 31 (14): 240.
13. Шмидт Т.Е., Чуркина И.Г., Елагина И.А., Яхно Н.Н. Течение ремиттирующего рассеянного склероза на фоне терапии копаксоном и после его отмены. В кн. «Копаксон в лечении рассеянного склероза» / под ред. И.А. Завалишина, Г.Я. Шварца. М.: Миклош, 2007; 269–281.
14. Arnon R. Does glatiramer acetate induce neurogenesis in experimental autoimmune encephalomyelitis? J. Neurol. 2007; 254 (1): 41–46.
15. Arnold D.L., Narayanan S., Antel S. Neuroprotection with glatiramer acetate: evidence from the PreCISe trial. J. Neurol. 2013; 260 (7): 1901–1906.
16. Blanchette F., Neuhaus O. Glatiramer acetate. Evidence for a dual mechanism of action. J. Neurol. 2008; 255 (1): 26–36.
17. Gran B., Tranquill L.R., Chen M., et al. Mechanisms of immunomodulation by glatiramer acetate. Neurology. 2000; 55: 1704–1714.
18. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Замятина Е.А. Клинико-патогенетическое обоснование применения копаксона у больных рассеянным склерозом. Неврологический журнал. 2006; 11 (5): 33–36.
19. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Соколова А.А., Молчанова Ж.И. Влияние копаксона на механизмы окислительного стресса при рассеянном склерозе. Бюллетень сибирской медицины. 2009; 8 (1–2): 64–68.
20. Linker R., Lee D., Ryan S., et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. Brain. 2011; 134 (Pt 3): 678–692.
21. Albrecht P., Bouchachia I., Goebels N., et al. Effects of dimethyl fumarate on neuroprotection and immunomodulation. J. Neuroinflammation. 2012; 9: 163.
22. Nicholas J., Boster A., Wu N. Comparative effectiveness of delayed-release Dimethyl Fumarate versus Fingolimod and Teriflunomide for risk of relapse. Neurology. 2017; 88 (16 Suppl).
23. Bar-Or A., Pachner A., Menguy-Vacheron F., et al. Teriflunomide and its mechanisms of action in multiple sclerosis. Drugs. 2013; 74 (6): 659–674.
24. Ryerson L.Z., Foley J., Chang I., et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. Neurology. 2019; 93 (15): e1452–e1462.
25. Chun J., Hartung H. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. Clin. Neuropharm. 2010; 33 (2): 91–101.
26. Berger T., Elovaara I., Fredrikson S. et al. Alemtuzumab use in clinical practice. CNS Drugs. 2017; 31 (1): 33–50.
27. Hauser S., Bar-Or A., Comi G. OPERA I and OPERA II: Ocrelizumab vs interferon beta-1b in relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2017; 376 (3): 221–234.
28. Montablan X., Hauser S., Kappos L., et al. Ocrelizumab vs placebo in primary progressive multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2017; 376 (3): 209–220.
29. Vermarsh P., Martinelli V., Pflieger C., et al. Benefit-risk assessment of cladribine using multi-criteria decision analysis for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Clin. Ther. 2019; 41 (2): 249–260.

## Modern Methods of Treatment of Multiple Sclerosis: a Brief Overview

O.A. Kicherova, PhD, L.I. Reikherth, PhD, Prof., M.T. Bimusinova

*Tyumen State Medical University*

Contact person: Oksana A. Kicherova, pan1912@mail.ru

*In recent years, a sufficiently large number of drugs for the pathogenetic treatment of multiple sclerosis have appeared. Despite the fundamentally different mechanism of action and influence on different aspects of the pathogenesis of the disease, all these drugs have a common property – the ability to change the course of multiple sclerosis, slow down the progression of disability and prevent the occurrence of exacerbations. High efficiency is often associated with risks of serious complications, therefore, knowledge of the strategy for managing these risks is the key to not only effective, but also safe therapy. The authors provide a review of the data on the group of drugs that change the course of multiple sclerosis, describe the mechanisms of their action, indications for prescribing, and present the results of clinical trials that characterize the efficacy and safety of modern drugs for the treatment of patients with multiple sclerosis.*

**Key words:** multiple sclerosis, multiple sclerosis-altering drugs, DMT, interferons beta, glatiramer acetate, dimethyl fumarate, teriflunomide, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribine