



Эволюция парадигмы лечения рассеянного склероза

Перспективными препаратами для лечения рассеянного склероза считаются моноклональные антитела к рецептору CD20 В-лимфоцитов, в частности офатумумаб. В рамках сателлитного симпозиума прозвучали доклады ведущих российских экспертов в области неврологии, посвященные актуальным вопросам использования анти-В-клеточной терапии при рассеянном склерозе с обострениями. Специалисты обсудили особенности патогенеза рассеянного склероза, а также продемонстрировали новые данные, подтверждающие преимущества раннего назначения высокоэффективных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.



К.м.н.
Н.В. Хачанова

Доклад профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Натальи Валерьевны ХАЧАНОВОЙ был посвящен вопросам выбора оптимальной стратегии лечения с использованием препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). Данные исследований последнего десятилетия подтверждают ключевую роль не только Т-, но и В-лимфоцитов в патогенезе рассеянного склероза. У паци-

От патофизиологии и клинических исследований к осознанному выбору препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза

ентов с рассеянным склерозом происходит повреждение аксона В-лимфоцитами через продукцию антител и активацию микроглии и астроцитов цитокинами. В-лимфоциты инфильтрируют паренхиму головного мозга. При рассеянном склерозе В-клетки агрегируются в лимфоидные структуры в органе-мишени. В головном мозге пациентов с рассеянным склерозом выявляются инфильтраты воспалительных клеток и лимфонеогенез¹. В научной литературе обсуждается роль иммунных клеток в развитии и функционировании третичного лимфоидного органа (ТЛО) при рассеянном склерозе. Так, применение таргетной В-клеточной терапии при аутоиммунных заболеваниях, связанных с образованием ТЛО, потенциально может влиять как на раннюю инициацию развития ТЛО, так и на долгосрочное поддержание продукции антител и локальное праймирование Т-клеток².

Инtrateкальные В-клетки при рассеянном склерозе имеют значительно больший лимфангиогенный потенциал по сравнению с В-клетками здоровых субъектов без рассеянного склероза. Определяющая роль инtrateкальных В-клеток при рассеянном склерозе заключается в содействии компартментализации воспаления в ткани центральной нервной системы путем стимуляции лимфангиогенеза³. В настоящее время опубликованы работы, посвященные поиску различных биомаркеров, выявлению корреляции между ними и течением рассеянного склероза. Одной из таких молекул являются нейрофиламенты. Уже на ранних стадиях рассеянного склероза наблюдается повышение уровня легких цепей нейрофиламентов (ЛЦН) в цереброспинальной жидкости. Уровень ЛЦН связан с физической работоспособностью и нарушением когнитивной функции у пациентов с рассеянным склерозом. Из

¹ Franciotta D., Salvetti M., Lolli F. et al. B cells and multiple sclerosis // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7. № 9. P. 852–858.

² Jones G.W., Hill D.G., Jones S.A. Understanding immune cells in tertiary lymphoid organ development: it is all starting to come together // Front. Immunol. 2016. Vol. 7. ID 401.

³ Stein J., Xu Q., Jackson K.C. et al. Intrathecal B cells in MS have significantly greater lymphangiogenic potential compared to B cells derived from non-MS subjects // Front. Neurol. 2018. Vol. 9. ID 554.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

всей группы биомаркеров уровень ЛЦН в цереброспинальной жидкости – самый эффективный прогностический маркер активности рассеянного склероза⁴.

Показано также, что уровень ЛЦН в сыворотке крови коррелирует с прогрессированием рассеянного склероза. Полученные данные указывают на возможность замены люмбальной пункции на взятие образца крови для получения этого биомаркера⁵.

Кроме того, пациентов с выраженными проявлениями раннего рассеянного склероза, определяемыми по строгим критериям данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), проще выявлять, комбинируя маркеры интратекального накопления В-клеток и повреждения аксонов. Таким образом, с помощью этих маркеров можно отличать агрессивное начало рассеянного склероза от «доброкачественного»⁶.

Итак, повышенная активация В-клеток наблюдается даже в исследованиях клеток в цереброспинальной жидкости у пациентов с первыми клиническими проявлениями рассеянного склероза. Без сомнений, В-клетки памяти служат основными мишенями для эффективной иммунотерапии при рецидивирующем рассеянном склерозе. Снижение количества В-клеток памяти позволяет управлять течением рассеянного склероза⁷.

В настоящее время для лечения пациентов с рассеянным склерозом используют ПИТРС, воздействующие на В-клетки. Пре-

параты различаются уровнем эффективности и профилем безопасности. Деление терапии на первую, вторую и третью линии носит условный характер. Так, для пациентов с быстро прогрессирующим рассеянным склерозом препаратами первого выбора являются препараты второй линии.

Перед принятием решения о назначении схемы терапии следует проанализировать индивидуальные факторы риска пациента с рассеянным склерозом, определяющие благоприятный или негативный прогноз.

К факторам, определяющим неблагоприятный прогноз, относят поздний и многоочаговый дебют заболевания, эфферентные расстройства, высокую частоту обострений в первые два года, МРТ с большим числом очагов, контрастируемые очаги в спинном мозге, задней черепной ямке, исходную атрофию мозга и многое другое.

Н.В. Хачанова отметила, что современные международные рекомендации и подходы к раннему лечению рассеянного склероза различны. Согласно рекомендациям (2018) международной группы ученых, занимающихся проблемами диагностики рассеянного склероза с использованием МРТ (Magnetic Resonance Imaging in MS – MAGNIMS), текущие данные не обосновывают лечение пациентов с радиологически изолированным синдромом, даже если результаты предполагают субклинический

рассеянный склероз, но рекомендуют последующее наблюдение.

В рекомендациях Европейского комитета по лечению и исследованиям рассеянного склероза (ECTRIMS) и Европейской академии неврологии (EAN) 2017 г. сказано, что интерферон (ИФН) или глатирамера ацетат следует предлагать пациентам с клинически изолированным синдромом и атипичными результатами МРТ. В соответствии с рекомендациями ECTRIMS/EAN, ранний прием ПИТРС показан пациентам с активным рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом, определяемым по клиническим обострениям или активности по данным МРТ. Более эффективное лекарственное средство рекомендуется пациентам, принимающим ИФН или глатирамера ацетат, при наличии признаков активности заболевания⁸.

В свою очередь в рекомендациях Американской академии неврологии (American Academy of Neurology, AAN) 2018 г. указано на то, что глатирамера ацетат или ИФН-бета-1а подожкожно эффективнее плацебо. По мнению экспертов, необходимы исследования, чтобы выяснить, улучшает ли начальная высокоэффективная терапия на ранней стадии заболевания долгосрочные результаты⁹.

Все ПИТРС первой линии (ИФН, глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат) считаются одинаково высокоэффективными на ранней фазе заболевания.

⁴ Hakansson I., Tisell A., Cassel P. et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis // Eur. J. Neurol. 2017. Vol. 24. № 5. P. 703–712.

⁵ Novakova L., Zetterberg H., Sundström P. et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein // Neurology. 2017. Vol. 89. № 22. P. 2230–2237.

⁶ Engel S., Friedrich M., Muthuraman M. et al. Intrathecal B-cell accumulation and axonal damage distinguish MRI-based benign from aggressive onset in MS // Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2019. Vol. 6. № 5. P. e595.

⁷ Baker D., Marta M., Pryce G. et al. Memory B cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis // EBioMedicine. 2017. Vol. 16. P. 41–50.

⁸ Montalban X., Gold R., Thompson A.J. et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis // Mult. Scler. 2018. Vol. 24. № 2. P. 96–120.

⁹ Rae-Grant A., Day G.S., Marrie R.A. et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2018. Vol. 90. № 17. P. 777–788.



4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

Такой параметр выбора терапии, как безопасность, учитывают, если нет других явных различий между ПИТРС.

Кроме того, значение имеет приверженность пациентов терапии, поскольку лечение рассчитано на многие годы. Раннее выявление субоптимального ответа или резистентности к терапии – важные факторы ее эффективности, поскольку первые годы лечения являются прогностическими.

В мире по-прежнему наиболее распространенными препаратами первого выбора для лечения рассеянного склероза считаются ИФН-бета, глатирамера ацетат или диметилфумарат. Тем не менее у ряда пациентов с рассеянным склерозом стартовая терапия препаратами первой линии неэффективна. Роль и пользу новых и более эффективных ПИТРС в раннем лечении рассеянного склероза еще предстоит выяснить, а пока клиницисты сталкиваются с неопределенностью при выборе лучшего плана лечения для таких больных.

Исследователи оценивали схемы лечения и активизацию рассеянного склероза у пациентов, начинающих лечение ИФН/глатирамера ацетатом/диметилфумаратом в качестве первой линии, чтобы понять целесообразность назначения более эффективных препаратов в первой линии¹⁰. В рамках исследования проведен ретроспективный анализ базы данных административных запросов США по недавно диагностированным пациентам в возрасте старше 18 лет, которые использовали один или более ПИТРС. Результаты оценивали как в группе комбинированных ПИТРС, так и в группе монотерапии. Активизация рассеянного склероза определялась как возникновение обострения в течение периода лечения.

Согласно результатам исследования, неэффективность лечения отмечалась у 43,4% пациентов в течение первого года. При этом 29,3% пациентов, начавших лечение ИФН/глатирамера ацетатом/диметилфумаратом, прекратили его в течение первого года после старта. Примерно 14,1% больных перешли на другой ПИТРС в течение года от начала терапии¹⁰.

У 28% пациентов, начавших лечение ИФН/глатирамера ацетатом или диметилфумаратом, наблюдалось как минимум одно обострение в год. Интересно, что снижение среднегодовой частоты обострений (СЧО) не зафиксировано и в комбинированной когорте ПИТРС в первой линии терапии.

В другом исследовании в рутинной практике сравнивали пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом, которые получали высокоэффективную терапию после одного и более года терапии ИФН, глатирамера ацетатом, азатиоприном, терифлуномидом или диметилфумаратом (эскалационная терапия), с пациентами на ранней интенсивной терапии, которые начинали терапию с таких ПИТРС, как окрелизумаб, финголимод, натализумаб, кладрибин, алемтузумаб, митоксантрон. Результаты показали, что стратегия раннего интенсивного лечения рассеянного склероза по сравнению с эскалационным подходом более эффективна в отношении контроля прогрессирования заболевания¹⁰.

Сегодня продолжают исследования раннего старта с высокоэффективной терапии при рассеянном склерозе. В рамках рандомизированного контролируемого исследования TREAT-MS сравнивают как совокупно, так и отдельно раннюю агрессивную терапию и традиционное начало терапии первой линии в отноше-

нии влияния на риск инвалидизации у пациентов в среднесрочной перспективе. Исследователи выясняют, наблюдаются ли различия в среднесрочном риске прогрессирования у пациентов, в начале рандомизации отнесенных к группе низкого риска инвалидизации и начавших принимать ПИТРС первой линии, а затем ввиду сохраняющейся активности заболевания переключаемых на высокоэффективную терапию – вторую линию.

В ходе открытого рандомизированного исследования DELIVER-MS ученые пытаются понять, улучшается ли прогноз больных рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом при раннем начале высокоэффективной терапии ПИТРС. В заключение Н.В. Хачанова подчеркнула необходимость проведения дальнейших исследований по поиску новых методов лечения рассеянного склероза. Малые молекулы, нацеленные на передачу сигналов В-клетками, включая ингибиторы тирозинкиназы Брутона и ингибиторы киназы PI3, рассматриваются в качестве потенциальных вариантов терапии, направленных на В-клетки, участвующие в патогенезе рассеянного склероза. Среди задач будущих исследований – углубленное изучение роли В-лимфоцитов в патогенезе рассеянного склероза, оценка роли плазматических клеток и других резидентных В-клеток в центральной нервной системе, которые не попадают под действие анти-CD20-терапии при рассеянном склерозе, разработка более селективной анти-В-клеточной терапии, использование олигоклональных полос в ликворе в качестве суррогатного маркера сохранения гуморального аутоиммунитета в центральной нервной системе, оптимальная частота приема анти-CD20-терапии и др.

¹⁰ Conway D., Hersh C., Wang M. et al. Treatment failure in patients with multiple sclerosis initiating frequently used first line therapies. Poster presentation at the 8th joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, MSWashingtonDC Virtual, 2020. P0409.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

От раннего старта с высокоэффективных ПИТРС к долгосрочному контролю рассеянного склероза

Как отметила заведующая меж-
оценным отделением рассе-
янного склероза Городской
клинической больницы № 24, асси-
стент кафедры неврологии, нейро-
хирургии и медицинской генетики
Российского национального иссле-
довательского медицинского уни-
верситета им. Н.И. Пирогова, д.м.н.
Екатерина Валериевна ПОПОВА,
при рассеянном склерозе воспа-
ление в активных очагах обусловлено
инфильтрацией периферических Т-
и В-клеток. Ранние признаки нейро-
дегенерации могут быть незаметны-
ми или маскироваться механизмами
компенсаторного восстановления,
которые со временем истощаются.
Поэтому ранняя воспалительная
стадия рассеянного склероза – под-
ходящее время для воздействия на
периферические иммунные клетки
с помощью противовоспалительно-
го лечения.

Безусловно, все пациенты с рас-
сеянным склерозом нуждаются в те-
рапии. Возникает вопрос: можно
ли считать, что те, кто получает
терапию иммуномодуляторами,
в отсутствие клинических проявлений
заболевания, нейроневрологиче-
ской симптоматики относительно
здоровы и нуждаются только в на-
блюдении? Или важно не допустить
дальнейшего развития нейродегене-
ративного процесса, который приве-
дет к повышению активности и вто-
рично-прогрессирующему течению
рассеянного склероза? Данные мно-
гочисленных исследований под-
тверждают необходимость раннего
назначения высокоэффективных

ПИТРС в целях предотвращения
нейродегенерации и прогресси-
рования рассеянного склероза. Таким
образом, при умеренном течении
заболевания ранний контроль вос-
паления с помощью высокоэффек-
тивных ПИТРС – не только лечение,
но и профилактика инвалидизации
пациентов в будущем.

Показано, что среди больных реци-
дивирующим ремиттирующим рас-
сеянным склерозом начальное лече-
ние высокоэффективными ПИТРС
(финголимодом, алемтузумабом
или натализумабом) ассоциирует-
ся с более низким риском перехода
во вторичный прогрессирующий
рассеянный склероз по сравнению
с начальным лечением глатираме-
ра ацетатом или ИФН-бета. Кроме
того, раннее переключение с глати-
рамера ацетата или ИФН-бета на
высокоэффективные ПИТРС за-
медляет трансформацию ремитти-
рующего рассеянного склероза во
вторично-прогрессирующий рас-
сеянный склероз¹¹.

Наиболее востребованной так-
тикой ведения пациентов с рас-
сеянным склерозом в реальной
клинической практике остается
эскалационный подход. Между
тем результаты исследований ука-
зывают на несостоятельность этой
тактики лечения. Так, по данным
итальянского регистра рассеян-
ного склероза, ранняя интенсивная
терапия эффективнее традици-
онного эскалационного подхода
в контроле над прогрессированием
заболевания и инвалидизацией.
При этом разница в эффектив-



Д.м.н.
Е.В. Попова

ности между ранним назначени-
ем высокоэффективных ПИТРС
и эскалационным подходом со вре-
менем увеличивается¹².

В условиях реальной клинической
практики отдаленные результаты
были более благоприятными при
раннем применении более эф-
фективных ПИТРС по сравнению
с ПИТРС умеренной эффективно-
сти из первой линии терапии¹³.

В метаанализе с использованием
базы данных 154 клинических ис-
следований с 411 терапевтически-
ми группами сравнивали эффек-
тивность лечения ремиттирующего
рассеянного склероза. Исследовате-
ли проанализировали СЧО и под-
твержденное нарастание инва-
лидизации на основе моделей.
В метаанализ СЧО было включено
41 клиническое исследование (106
терапевтических групп) с данны-
ми средней (или медианой) СЧО¹⁴.
В долгосрочный метаанализ под-
твержденного нарастания инва-
лидизации включили 26 клинических
исследований (69 терапевтических
групп) с данными о доле пациентов
с 12-недельным подтвержденным
нарастанием инвалидизации¹⁵.

¹¹ Brown J.W.L., Coles A., Horakova D. et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis // JAMA. 2019. Vol. 321. № 2. P. 175–187.

¹² Iaffaldano P. Early intensive MS treatment yields better outcomes than escalation approach. Poster presentation at the 8th joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, MSWashingtonDC Virtual, 2020.

¹³ Harding K., Williams O., Willis M. et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis // JAMA Neurol. 2019. Vol. 76. № 5. P. 536–541.

¹⁴ Zierhut M. Comparative efficacy of RMS therapies: a model-based meta-analysis for annual relapse rate. Poster presentation at the 8th joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, MSWashingtonDC Virtual, 2020. P1256.

¹⁵ Zierhut M. Comparative efficacy of RMS therapies: a longitudinal model-based meta-analysis for confirmed disability accumulation. Poster presentation at the 8th joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, MSWashingtonDC Virtual, 2020. P1257.



4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

Проанализированы данные 31 160 участников. Результаты метаанализа показали, что из 17 ПИТРС при ремиттирующем рассеянном склерозе наиболее эффективны в отношении воздействия на СЧО препараты из группы моноклональных антител. Кумулятивная доля пациентов с трехмесячным подтвержденным нарастанием инвалидизации была наименьшей в группе пациентов, находившихся с самого начала на высокоактивной терапии моноклональными антителами. Офатумумаб – полностью человеческое моноклональное антитело против поверхностного антигена CD20. На сегодняшний день проведены исследования применения офатумумаба при рассеянном склерозе. Так, в рамках исследований ASCLEPIOS I и II оценивали пользу и риск офатумумаба у ранее не получавших лечения пациентов с ранним рецидивирующим рассеянным склерозом¹⁶. В анализ была включена группа наивных пациентов (32,7% общей объединенной

популяции), которые не получали каких-либо ПИТРС до того, как им назначили офатумумаб. Их характеристики были типичными для недавно диагностированных (в течение трех лет до скрининга) наивных пациентов. Препаратом сравнения стал терифлуномид.

Как оказалось, офатумумаб статистически значимо снижал СЧО на 50,3% по сравнению с терифлуномидом. Кроме того, офатумумаб уменьшал трехмесячное подтвержденное нарастание инвалидизации на 38% и шестимесячное – на 46% по сравнению с терифлуномидом. Кроме того, на фоне применения офатумумаба статистически значимо сокращалось количество очагов активности, по данным МРТ, по сравнению с терифлуномидом.

При использовании критериев NEDA-3 положительный результат в группе наивных пациентов с рассеянным склерозом при использовании офатумумаба был достигнут уже в первый год от начала терапии

и нарастал на протяжении второго года. Профиль безопасности офатумумаба в подгруппе пациентов с впервые установленным диагнозом, не получавших лечения, соответствовал таковому в общей популяции, без каких-либо новых сигналов о безопасности.

Таким образом, офатумумаб – первый высокоэффективный инъекционный ПИТРС, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), который пациенты могут вводить самостоятельно в домашних условиях. Офатумумаб продемонстрировал более высокий уровень эффективности по сравнению с терифлуномидом у недавно диагностированных пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, ранее не получавших лечения, с низкой частотой обострений, очень низкой МРТ-активностью и увеличенным временем до нарастания инвалидизации.



Профессор, д.м.н.
А.Н. Бойко

Профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, директор Института клинической неврологии, руководитель отдела

Анти-В-клеточная терапия как долгосрочная стратегия лечения рассеянного склероза

нейроиммунологии Федерального центра мозга и нейротехнологий, директор Московского центра рассеянного склероза, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ Алексей Николаевич БОЙКО подробно рассказал об особенностях применения анти-В-клеточной терапии при рассеянном склерозе. Он отметил, что существуют важные различия в молекулах CD20-моноклональных антител, основанные на их структуре, преимущественном механизме действия уничтожения В-клеток и скорости включения/выключения связывания с клеточной поверхностью CD20.

Основные механизмы терапии антителами к антигену CD20 при рас-

сеянном склерозе – антителозависимая клеточная цитотоксичность, комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность и непосредственный апоптоз В-клеток^{17,18}.

Как правило, моноклональные антитела хорошо переносятся пациентами, несмотря на широкий диапазон нежелательных явлений, включая кожные реакции в месте инъекции, гипертермию, гриппоподобный синдром, острую анафилаксию, синдром системного воспалительного ответа. После введения моноклональных антител острые реакции могут протекать через различные механизмы – острые анафилактические и анафилактоидные реакции, синдром

¹⁶ Hauser S.L. Ofatumumab highly effective in treatment-naïve relapsing-remitting multiple sclerosis. Poster presentation at the 8th joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, MSWashingtonDC Virtual, 2020.

¹⁷ Dalakas M.C. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders // Nat. Clin. Pract. Neurol. 2008. Vol. 4. № 10. P. 557–567.

¹⁸ Li R., Rezk A., Healy L.M. et al. Cytokine-defined B cell responses as therapeutic targets in multiple sclerosis // Front. Immunol. 2016. Vol. 6. ID 626.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм), сывороточная болезнь.

Один из рисков, ассоциированных с терапией моноклональными антителами, – риск, связанный с иммуногенностью. Неэффективность терапии может быть вызвана образованием нейтрализующих антител к моноклональным антителам (иммуногенность препаратов). Одной из целей исследований является снижение иммуногенности чужеродных белков, приводящей к неблагоприятным эффектам и потере эффективности терапии¹⁹. Согласно полученным данным, выработка нейтрализующих антител может лежать в основе как быстрой, так и вторичной потери ответа на терапию моноклональными антителами²⁰.

В зависимости от механизма формирования выделяют два типа иммуногенного ответа – выработку связывающих и/или нейтрализующих анти-антител. В первом случае анти-антитела связываются с участком моноклонального антитела, не блокируя его способность к связыванию антигена. В то же время нейтрализующие анти-антитела распознают антиген-связывающий участок и связываются с ним. При этом возможно изменение эффективности препарата моноклонального антитела²¹.

Полностью человеческие моноклональные антитела ассоциируются с наименьшим риском развития иммуногенной реакции. Внедрение полностью человеческих моноклональных антител в медицинскую практику стало важным этапом на пути преодоления риска иммуногенности.

Офатумумаб – первое полностью человеческое моноклональное антитело, исследуемое для применения при рассеянном склерозе. В отличие от окрелизумаба

и ритуксимаба офатумумаб воздействует прежде всего на клеточно-зависимую цитотоксичность и характеризуется минимальной иммуногенностью.

В многоцентровых двойных плацебоконтролируемых клинических исследованиях ASCLEPIOS I и II сравнивали уровень эффективности и профиль безопасности офатумумаба и терифлуномида у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. В исследованиях участвовало большое количество пациентов с рассеянным склерозом из разных стран, в том числе из России. Первичной конечной точкой была СЧО (число подтвержденных обострений рассеянного склероза в течение года), вторичными – показатели, оцениваемые на протяжении трех и шести месяцев, связанные с нарастанием инвалидизации, а также результаты индивидуальных исследований: очаги в режиме T1 и T2, по данным МРТ, оценка уровня сывороточных ЛПЧ, а также потеря объемов головного мозга²².

Анализ результатов исследований продемонстрировал значительное снижение СЧО на фоне терапии офатумумабом. Так, в исследовании ASCLEPIOS I в группе офатумумаба СЧО снизилась на 50,5%, а в исследовании ASCLEPIOS II – на 58,5% по сравнению с терифлуномидом. Кроме того, анализ данных показал, что офатумумаб по сравнению с терифлуномидом демонстрирует тенденцию к росту шестимесячного подтвержденного улучшения на 35,2% по шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Эти результаты подтверждены соответствующими данными МРТ. В исследованиях ASCLEPIOS I и II в группе офатумумаба зафиксировано значительное снижение появления новых или увеличиваю-

щихся очагов в режимах T1 (на 97,5 и 93,8%) и T2 (на 82 и 84,5% соответственно).

На втором году исследования 87,8% пациентов, находившихся на терапии офатумумабом, достигли NEDA-3. Частота нежелательных явлений была низкой и сопоставимой между группами офатумумаба и терифлуномида.

У 82% пациентов, получавших офатумумаб, уровень В-клеток снижался ко второй неделе терапии до ≤ 10 клеток/мкл. При этом 98% пациентов достигли этого уровня к 12-й неделе. До 96-й недели уровень ≤ 10 клеток/мкл поддерживался у 96,5% больных рассеянным склерозом.

В ходе исследований проанализированы данные о выработке нейтрализующих и связывающих анти-антител на фоне приема офатумумаба. У двух (0,2%) пациентов из 914, получавших офатумумаб, имела место выработка связывающих анти-антител. Случаев выработки нейтрализующих анти-антител не выявлено.

Итак, полученные данные позволяют сделать вывод, что анти-В-клеточная терапия радикально меняет подходы к лечению прогрессирующих форм рассеянного склероза. Офатумумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное анти-CD20-антитело и благодаря своим уникальным свойствам является эффективным у пациентов с рассеянным склерозом. Офатумумаб одобрен FDA и EMA и зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза как в США, так и в Европе. «С нетерпением ждем регистрации препарата в России, чтобы начать использовать новое анти-В-клеточное средство с доказанным действием в таргетной терапии пациентов с рассеянным склерозом», – резюмировал профессор А.Н. Бойко. *

¹⁹ Singh S., Kumar N.K., Dwivedi P. et al. Monoclonal antibodies: a review // Curr. Clin. Pharmacol. 2018. Vol. 13. № 2. P. 85–99.

²⁰ Van Assche G., Vermeire S., Rutgeerts P. Management of loss of response to anti-TNF drugs: Change the dose or change the drug? // J. Crohns Colitis. 2008. Vol. 2. № 4. P. 348–351.

²¹ Silberstein S., Lenz R., Xu C. Therapeutic monoclonal antibodies: what headache specialists need to know // Headache. 2015. Vol. 55. № 8. P. 1171–1182.

²² Hauser S.L., Bar-Or A., Cohen J.A. et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383. № 6. P. 546–557.