



Опыт применения натализумаба (Тизабри) в Научном центре неврологии

А.А. Воробьева, Т.О. Симанив, М.Н. Захарова,
И.А. Завалишин, А.В. Переседова

Адрес для переписки: Анастасия Вячеславовна Переседова, a.v.peresedova@mail.ru

В статье обобщен опыт применения натализумаба (препарата, изменяющего течение рассеянного склероза), накопленный в Научном центре неврологии в 2012–2014 гг. Проанализированы эффективность, безопасность и переносимость натализумаба. Отмечается, что натализумаб хорошо переносится и оказывается эффективным в случаях активного течения демиелинизирующего процесса и в случаях неэффективности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, первой линии. Подчеркивается необходимость обязательного соблюдения плана минимизации рисков побочных эффектов терапии. Рассматривается тактика ведения пациентов после прекращения лечения натализумабом.

Ключевые слова: рассеянный склероз, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, натализумаб

Введение

Рассеянный склероз – хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Рассеянным склерозом страдают преимущественно люди молодого возраста, трудоспособные и социально активные. Более половины больных рассеянным склерозом через десять лет испытывают затруднения в выполнении профес-

сиональных обязанностей, через 15 лет имеют проблемы в самостоятельном передвижении, через 20 лет и дольше – трудности в самообслуживании [1].

Назначение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), преследует такие цели, как уменьшение риска развития обострений, стабилизация состояния, а именно замедление темпа нарастания инвалидизации

и предотвращение трансформации в прогрессивное течение при ремиттирующем варианте болезни [2].

Ключевой проблемой в терапии, модулирующей течение рассеянного склероза, в настоящее время считается выработка критериев неэффективности лечения с целью своевременного перехода на другой вид терапии до того, как течение патологического процесса приведет к необратимому повреждению. Развитие обострений в течение первого года терапии, подтвержденное прогрессирование неврологического дефицита по расширенной шкале инвалидизации больных (Expanded Disability Status Scale – EDSS), сохранение или нарастание активности патологического процесса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) могут быть расценены как комплекс признаков частичной или полной неэффективности лечения [3, 4].

По мере углубления понимания процессов патогенеза рассеянного склероза появляется все больше «мишеней» для терапевтического воздействия. В настоящее



время активно разрабатывается такая возможность терапии рассеянного склероза, как использование моноклональных антител, направленных на специфические антигены [5]. Антитела к молекулам адгезии могут ингибировать один из основных этапов патогенеза рассеянного склероза – взаимодействие с эндотелиальными клетками и миграцию лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер. Первым из таких препаратов, прошедших клинические исследования при рассеянном склерозе, стал натализумаб – гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с альфа-4-субъединицей альфа-4-бета-1- и альфа-4-бета-7-интегрина, компонента интегрина very late antigen 4 (VLA-4) на лейкоцитах. Связывание натализумаба с VLA-4 блокирует его взаимодействие с лигандом адгезивных молекул сосудистой стенки (vascular cell adhesion molecule) на поверхности эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера, что уменьшает миграцию лимфоцитов и моноцитов из венул и капилляров в воспалительные очаги. Натализумаб также способен снижать выраженность текущего воспалительного процесса в центральной нервной системе, опосредованного уже имеющимися в нервной ткани лимфоцитами. Тизабри (натализумаб) – первый препарат из группы моноклональных антител, доказавший эффективность при рассеянном склерозе в рандомизированных контролируемых исследованиях. Так, пациенты в исследовании AFFIRM получали 300 мг натализумаба внутривенно капельно каждые четыре недели. На фоне приема натализумаба значительно снизилась частота обострений (на 68%) и замедлилось прогрессирование инвалидизации (на 54%) по сравнению с плацебо. Данные изменения в большей степени были характерны для пациентов с активным течением рассеянного склероза (81 и 64%

соответственно). Снижение активности патологического процесса наблюдалось также и на МРТ: на 83% уменьшилось среднее количество новых/увеличивающихся очагов и на 92% – количество очагов, накапливающих контрастное вещество. У 64% пациентов не было признаков клинической активности, у 57% – признаков активности по МРТ, у 37% не было ни клинических, ни радиологических признаков активности [6].

На настоящий момент натализумаб рекомендуется в качестве монотерапии при ремиттирующем рассеянном склерозе без признаков вторичного прогрессирования при неэффективности препаратов первой линии (интерферона бета, глатирамера ацетата) [3] либо при агрессивном течении ремиттирующего рассеянного склероза.

В России данный препарат зарегистрирован в 2010 г. для лечения ремиттирующего рассеянного склероза, а с 2011 г. проводится наблюдательная программа «Совет», целью которой является оценка безопасности и эффективности натализумаба в российской популяции пациентов [7]. В настоящей статье представлен опыт использования натализумаба, накопленный в Научном центре неврологии в 2012–2014 гг.

Материал и методы

В период с января 2012 г. по настоящий момент в Научном центре неврологии препарат Тизабри был назначен 12 пациентам, отвечающим следующим критериям:

- высокая клиническая активность ремиттирующего рассеянного склероза и/или высокая активность по данным МРТ (более девяти очагов, накапливающих контрастное вещество);
- неэффективность ПИТРС первой линии (два и более обострения за предыдущий год).

Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Препарат полу-

чали равное количество женщин и мужчин (по шесть человек). Медиана возраста набранной группы составила 33 [28; 40] (21; 50) года*. Медиана длительности заболевания на момент начала терапии – 48 [23; 84] (6; 204) месяцев. Медиана тяжести по шкале EDSS на момент начала терапии – 3,75 [2,5; 5,5] (1,5; 6,0) балла, медиана индекса прогрессирования заболевания (соотношение суммы баллов по шкале EDSS и длительности заболевания) – 0,09 [0,05; 0,13] (0,02; 0,6).

Среди пациентов, включенных в программу, 50% ранее применяли ПИТРС первой линии с недостаточной эффективностью. Введение препарата Тизабри выполнялось по стандартной схеме в стационарных условиях шестого неврологического отделения Научного центра неврологии.

Результаты и их обсуждение

Эффективность натализумаба

Из 12 пациентов, получавших Тизабри, четверо продолжают терапию по настоящий момент, в восьми случаях введение Тизабри прекращено. Длительность терапии составила от 10 до 28 инфузий.

При оценке эффективности лечения прежде всего оценивалась частота обострений. В пролеченной группе обострения на фоне терапии были отмечены только у двух пациентов: в одном случае обострение было зафиксировано на следующий день после первого введения препарата, в другом случае – после 13-й инфузии. Эти обострения купировались при проведении пульс-терапии метилпреднизолоном по стандартной схеме. Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности натализумаба в отношении контроля активности патологического процесса при его назначении в качестве как первой, так и второй линии терапии, изменяющей течение рассеянного склероза.

* Здесь и далее данные представлены в виде: медиана [25-й и 75-й перцентили] (минимальное и максимальное значения).



Таблица 1. Клинические характеристики пациентов на момент назначения препарата Тизабри

№	Пол	Возраст, лет (на момент начала терапии Тизабри)	Длительность заболевания, годы	Число обострений за все время болезни	Число обострений за год до начала терапии Тизабри	EDSS на момент включения, в том числе после обострения	ПИТРС первой линии	Длительность терапии ПИТРС первой линии, мес.
1	ж	45	1,9	5	3	2,5	+	5
2	ж	50	10	8	2	6	+	6
3	м	27	17	15	3	3,5	+	36
4	м	33	11	26	4	6	+	24
5	ж	33	5	10	3	5,5	-	-
6	м	21	2,5	7	4	4	-	-
7	ж	40	3	6	3	3,5	+	12
8	м	24	0,5	2	2	2	-	-
9	ж	30	7	8	2	1,5	-	-
10	ж	33	0,6	3	3	4	-	-
11	м	28	7	8	2	6	+	7
12	м	46	1,5	5	3	2,5	-	-

Безопасность и переносимость натализумаба

Обсуждая вопросы безопасности и переносимости препарата Тизабри, следует отметить, что к побочным эффектам подобной терапии относят реакции на инфузию (головокружение, тошнота, крапивница, озноб), реакции гиперчувствительности (гипотензия, ощущение дискомфорта за грудной, одышка, ангионевротический отек, сыпь, крапивница), изменения лабораторных показателей (повышение уровня печеночных трансаминаз, снижение гемоглобина и эритроцитов, повышение числа лейкоцитов), инфекции (простой герпес, опоясывающий герпес), в том числе оппортунистические. В нашем наблюдении нежелательные реакции были зарегистрированы один раз и расценены как реакции на инфузию препарата: один пациент после выполнения первой инфузии в течение нескольких часов испытывал тошноту и головокружение. В остальном Тизабри переносился хорошо, других побочных эффектов не отмечено.

Как известно, одним из серьезных побочных эффектов терапии является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). ПМЛ возникает в ре-

зультате активации вируса Джона Каннингема (John Cunningham virus – JCV). При этом отмечается диффузная неуклонная воспалительная демиелинизация с формированием сливных очагов в белом и сером веществе головного мозга. До настоящего времени ПМЛ является потенциально летальным заболеванием. Обязательным условием назначения Тизабри является жесткое соблюдение плана минимизации риска развития ПМЛ. При подозрении на ПМЛ курс лечения рекомендуется немедленно прекратить [8].

К факторам риска развития ПМЛ относятся применение иммуносупрессивной терапии в анамнезе, наличие JCV-антител, длительность терапии натализумабом более двух лет. В наблюдаемой группе ни один пациент ранее не получал терапию митоксантроном. В то же время JCV-антитела выявлены у восьми пациентов. Количество выполненных инфузий в случае отмены препарата, число инфузий на момент выявления JCV-антител представлены в таблице 2.

В последнее время проводится не только качественный анализ наличия JCV-антител, но и количественное определение индекса антител, что позволяет оценить риск

развития ПМЛ. Индекс демонстрирует оптическую плотность образца, нормализованного в калибраторе, который является итоговым показателем титра антител при серийном разведении. Для сопоставления приведем следующие данные: при индексе $\leq 0,9$ и длительности терапии 1–24 месяца риск развития ПМЛ составляет 0,1 на 1000 пациентов, а при индексе $> 1,5$ при аналогичной продолжительности терапии – 1,0 на 1000 пациентов, то есть возрастает в 10 раз [9].

Таким образом, на фоне применения натализумаба важно оценивать JCV-антитела в динамике: в проведенных исследованиях рекомендовано обращать внимание на изменение статуса пациента с серонегативного на серопозитивный. Важно отметить, что применение натализумаба не противопоказано при наличии JCV-антител, так как это не единственный фактор риска развития ПМЛ. Около 55% пациентов с рассеянным склерозом являются серопозитивными по JCV [10], что сопоставимо с популяцией здоровых лиц [11].

В наблюдаемой группе в большинстве случаев мы продолжали терапию Тизабри, доведя количество инфузий до 12, как в случае отри-



цательного, так и положительного результата теста на JCV-антитела. В клиническом случае № 6 терапия была прервана после 10 инфузий ввиду высокого нарастания значения индекса антител в динамике (с 2,8 до 3,72 за семь месяцев). В остальных случаях также учитывалась сероконверсия. В случаях № 9 и 10 было выполнено более 12 инфузий при положительном тесте на JCV-антитела на момент назначения препарата ввиду высокой активности заболевания, молодого возраста пациенток, их желания продолжать терапию Тизабри. В этих двух случаях терапия была позже прервана по желанию пациенток (планируемая беременность в одном случае и желание отменить препарат без уточнения причины в другом).

Тактика ведения пациентов в случае прекращения терапии натализумабом

Наконец, еще одним крайне актуальным вопросом на сегодняшний день является течение болезни, возврат активности и тактика ведения пациентов в случае прекращения терапии натализумабом. В настоящее время активно разрабатывается оптимальная тактика ведения пациентов после отмены натализумаба по тем или иным причинам.

Опубликованы результаты анализа, в котором оценивали, как прекращение терапии натализумабом влияет на клиническую активность (частота обострений) у 1866 пациентов и МРТ-активность (количество накапливающих контрастное вещество очагов) у 341 пациента с ремиттирующим рассеянным склерозом за восемь месяцев наблюдения. Было показано, что оба параметра активности патологического процесса увеличиваются после прекращения указанной терапии, достигая пика между четвертым и седьмым месяцами. Возврат активности болезни не зависит от длительности терапии натализумабом, перевода пациента на альтернативную терапию, а также отмечается у пациентов с высокой

активностью рассеянного склероза [12]. Однако феномен рикошета по частоте обострений или активности накапливающих контраст очагов отмечен не был.

Согласно результатам другого когортного исследования, у 375 больных рассеянным склерозом с высокой активностью заболевания средняя частота развития обострений после прекращения терапии натализумабом может увеличиваться, но у большинства больных не достигает тех значений, которые были до начала терапии натализумабом. Для сравнения: частота обострений до начала терапии натализумабом составляла 0,94 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,88–1,00), во время терапии натализумабом 0,47 (95% ДИ 0,43–0,52), на первом – шестом месяце после отмены натализумаба 0,63 (95% ДИ 0,51–0,76), на 7–12-м месяце 0,55 (95% ДИ 0,42–0,70). Другими словами, частота обострений после прекращения терапии натализумабом в целом по группе не превысила аналогичный показатель до начала терапии. Однако у 22% пациентов течение болезни после прекращения указанной терапии могло быть классифицировано как феномен рикошета по частоте обострений: частота обострений после отмены натализумаба была выше, чем до начала лечения. У этих же больных отмечена более высокая частота обострений и в период лечения натализумабом [13].

По данным ряда авторов, при наблюдении за 201 пациентом в течение 12 месяцев синдром отмены по активности заболевания отмечен в 11,9% случаев. При этом средняя частота обострений до терапии натализумабом была меньше и терапевтический ответ был хуже именно у тех пациентов, у которых в дальнейшем отмечался феномен рикошета, в сравнении с пациентами без данного феномена. Пациенты без синдрома отмены также чаще раньше переводились на альтернативную терапию [14].

Данные по течению рассеянного склероза в первый год после отме-

Таблица 2. Количество выполненных инфузий на момент отмены препарата и на момент выявления JCV-антител

№*	Число выполненных инфузий	Число инфузий до обнаружения JCV-антител
2	14	12
3	28	26
6	10	7
7	12	8
8	22	17
9	22	0*
10	20	0*
12	12	8

* Нумерация клинических случаев как в таблице 1.

* Положительные JCV-антитела были выявлены на этапе назначения препарата.

ны Тизабри у пациентов, наблюдавшихся в Научном центре неврологии, приведены в таблице 3. В случаях № 6 и 9 частые обострения после отмены Тизабри потребовали не только назначения метилпреднизолона по стандартной схеме, но и проведения высокообъемного плазмафереза из-за полученной высокой суммарной дозы метилпреднизолона (12–13 г) в течение последних месяцев. Важно отметить: в случаях диагностирования по МРТ выраженной активации патологического процесса (в клинических случаях № 7 и 8) обострения не были тяжелыми по неврологическому дефициту и хорошо поддавались терапии глюкокортикостероидными препаратами. В случаях № 2 и 10 в течение года наблюдения отмечалось постепенное нарастание неврологического дефицита, что соответствует вторично-прогредиентному течению заболевания. В остальных двух случаях (№ 3 и 12) обострений рассеянного склероза не зафиксировано (табл. 2).

Как видно из рисунка, в период терапии Тизабри отмечалось уменьшение выраженности неврологического дефицита, стабилизировалась сумма баллов по шкале EDSS. После же прекращения терапии сумма баллов по шкале EDSS либо несколько увеличилась (у восьми пациен-



Таблица 3. Клинические данные по течению рассеянного склероза в первый год после отмены Тизабри

№*	EDSS на момент отмены Тизабри	Срок до возобновления терапии ПИТРС первой линии, мес.	ПИТРС первой линии, назначенный после отмены Тизабри	Число обострений в течение одного года после отмены Тизабри	Максимальный балл по EDSS в период обострения	Срок до первого обострения после отмены Тизабри, мес.
2	6,0			ВПРС		
3	3,0	3	Метипред, потом Копаксон	0		
6	1,5	6	Копаксон	4	6	4
7	1,5	5	Копаксон	2 [#]	3	7
8	1,5	5	Копаксон	1 [#]	2,5	5
9	1,5		Отказ пациента	3	6,0	3
10	3,5		Отказ пациента	ВПРС		
12	2,5	3	Копаксон	0	2,5	

* Нумерация клинических случаев как в таблице 1.

[#] Одно из обострений удовлетворяло критериям феномена рикошета после отмены Тизабри.

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

тов сумма баллов выросла на 0,5–1), либо осталась неизменной. Исключением стал случай № 2, когда в результате развития вторично-прогрессирующего рассеянного склероза неврологический дефицит через год после отмены Тизабри стал превышать таковой на момент назначения препарата. До настоящего времени не получено результатов рандомизированных исследований, позволяющих ответить на вопрос: «Что делать после прекращения

терапии натализумабом?» По данным группы экспертов из Германии (Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose), делать перерыв в лечении или вводить метилпреднизолон один раз в месяц нецелесообразно, в отличие от переключения на другую линию терапии. Для перевода на терапию финголимодом необходимо выдержать восьминедельный интервал, в то время как лечение глатирамера ацетатом или интерферонами бета можно начи-

нать непосредственно сразу после отмены натализумаба [15].

В Италии проведено сравнительное исследование продолжения терапии натализумабом после двух лет (24 введения) и отмены/замены на препараты первой линии. Феномена рикошета заболевания у пациентов, прекративших прием натализумаба, не отмечено. Однако в группе натализумаба клиническая и радиологическая активность рассеянного склероза была значительно ниже, чем у «переключенных» или «прекративших» терапию. Таким образом, по данным литературы, прекращение терапии натализумабом у пациентов с хорошим ответом на терапию может обсуждаться только при наличии высокого риска развития ПМЛ, при условии, что этот риск перевешивает пользу от продолжения терапии [16].

Заключение

Из нашего собственного опыта применения Тизабри можно сделать следующие выводы. Препарат Тизабри хорошо переносится и оказывается эффективным в случаях активного течения демиелинизирующего процесса и в случаях неэффективности ПИТРС первой линии. В течение первых двух лет терапии у пациентов отмечена сероконверсия по JCV-антителам, у некоторых пациентов в сочета-

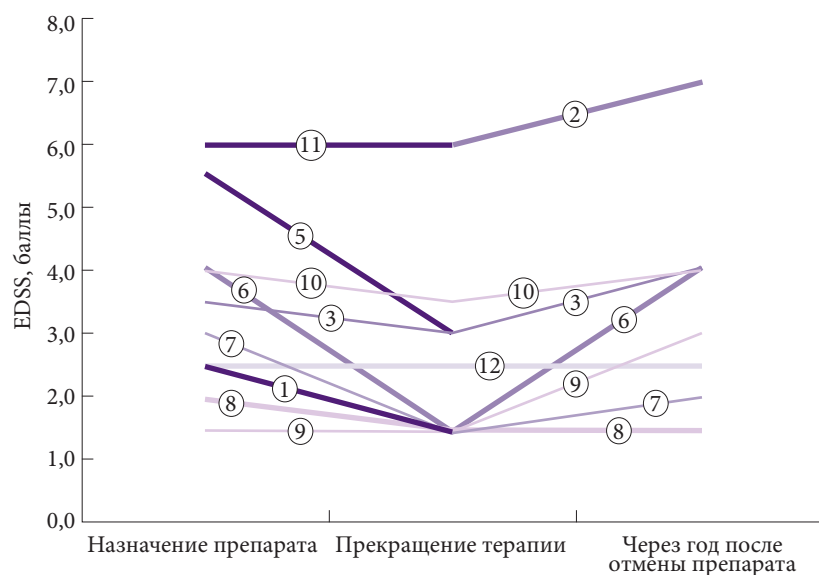


Рисунок. Сумма баллов по шкале EDSS на момент назначения Тизабри, на момент прекращения терапии и через год после отмены препарата (нумерация клинических случаев как в таблице 1)



нии со значительным нарастанием индекса JCV-антител, что, возможно, влияет на риск развития ПМЛ. В случае прекращения терапии натализумабом необходима четкая организация перевода пациента на другие ПИТРС.

Использование Тизабри не лишено риска, и долгосрочное его применение требует осторожности. При назначении новых, высокоселективных препаратов важно уделять внимание минимизации рисков. Оценка риска и пользы от применения того

или иного препарата для лечения рассеянного склероза – сложный, но необходимый этап выбора терапевтической стратегии для конкретного пациента. Строгое соблюдение плана управления рисками – залог безопасности терапии. *

Литература

1. Рассеянный склероз. Клиническое руководство / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М.: Реал тайм, 2011.
2. Переседова А.В., Завалишин И.А. Современное состояние проблемы рассеянного склероза // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009. № 1. С. 43–47.
3. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations // *J. Neurol.* 2008. Vol. 255. № 10. P. 1449–1463.
4. Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова М.В. и др. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013. № 3. С. 47–54.
5. Ивашкова Е.В., Петров А.М., Вотинцева М.В. и др. Современные этические аспекты проведения клинических исследований лекарственных средств у пациентов с рассеянным склерозом // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012. № 2. С. 32–37.
6. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 9. P. 899–910.
7. Попова Е.В., Брылев Л.В., Давыдовская М.В. Предварительные результаты наблюдательной программы «Совет» по применению препарата натализумаб для лечения больных ремиттирующим рассеянным склерозом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. № 2. С. 79–82.
8. Захарова М.Н. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (обзор литературы) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012. № 9. С. 29–34.
9. www.biogenidec.com.
10. Tornatore C., Clifford D.B. Clinical vigilance for progressive multifocal leukoencephalopathy in the context of natalizumab use // *Multiple Sclerosis*. 2009. Vol. 15. Suppl. 4. P. 16–25.
11. Egli A., Infanti L., Dumoulin A. et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors // *J. Infect. Dis.* 2009. Vol. 199. № 6. P. 837–846.
12. O'Connor P.W., Goodman A., Kappos L. et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis // *Neurology*. 2011. Vol. 76. P. 1858–1865.
13. Sorensen P.S., Koch-Henriksen N., Petersen T. et al. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients // *J. Neurol.* 2014. Vol. 261. № 6. P. 1170–1177.
14. Salhofer-Polanyi S., Baumgartner A., Kraus J. et al. What to expect after natalizumab cessation in a real-life setting // *Acta Neurol. Scand.* 2014. Vol. 130. № 2. P. 97–102.
15. Havla J., Kleiter I., Kumpfel T. Bridging, switching or drug holidays – how to treat a patient who stops natalizumab? // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2013. Vol. 9. P. 361–369.
16. Clerico M., Schiavetti I., de Mercanti S.F. et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab evidence from an Italian spontaneous, prospective, and observational study (the TY-STOP Study) // *JAMA Neurol.* 2014. Vol. 71. № 8. P. 954–960.

Experience of Using Natalizumab (Tysabri) at the Research Center of Neurology

A.A. Vorobyeva, T.O. Simaniv, M.N. Zakharova, I.A. Zavalishin, A.V. Peresedova

Research Center of Neurology

Contact person: Anastasiya Vyacheslavovna Peresedova, a.v.peresedova@mail.ru

Here, we sum up the experience of using natalizumab (a drug that alters course of multiple sclerosis) that has been collected at the Research Center of Neurology during 2012–2014. Efficacy, safety and tolerability of using natalizumab were analyzed. It is noted that natalizumab is well tolerated and turned out to be effective in case of active course of demyelinating process as well as when the first line-drugs altering course of multiple sclerosis were ineffective. It is emphasized a need to follow a plan for minimizing risks of side effects caused by therapy. A tactics for patient management after completing treatment with natalizumab is discussed.

Key words: multiple sclerosis, drugs altering course of multiple sclerosis, natalizumab