



Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой

Роль глатирамера ацетата в терапии рассеянного склероза

И.К. Тычкова

Адрес для переписки: Инна Константиновна Тычкова, itychkova@mail.ru

В соответствии с современными рекомендациями по ведению больных рассеянным склерозом иммуномодулирующая терапия должна начинаться вскоре после установления диагноза заболевания и проводиться в постоянном режиме в течение многих лет для профилактики или замедления прогрессирования неврологического дефицита.

Автором было проведено исследование эффективности специфического иммуномодулирующего препарата глатирамера ацетата (препарат Копаксон®-Тева) в терапии рассеянного склероза. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга и шейного отдела спинного мозга, количество Т2-очагов через год лечения препаратом Копаксон®-Тева уменьшилось, было выявлено отсутствие прироста количества очагов.

Ключевые слова: глатирамера ацетат, Копаксон®-Тева, рассеянный склероз, МРТ

Введение

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием диффузной демиелинизации и аксональной дегенерации в центральной нервной системе. РС в мире страдают приблизительно 2 млн человек [1]. В зависимости от клинического течения выделяют несколько типов заболевания. Наиболее распространенным (85%) является ремиттирующий РС [2]. Традиционно считалось, что на ранних стадиях заболевания (ремиттирующий РС) в основе иммунопатогенеза лежит острая воспалительная демиелинизация, прогрессирующая со временем в дегенерацию белого вещества (вторично-прогрессирующий РС). Однако проведенные исследования показали, что диффузная гибель аксонов происходит уже на ранних стадиях [3]. Все больше специалистов придержи-

ваются мнения о том, что иммуномодулирующую терапию следует начинать вскоре после установления диагноза «ремиттирующий РС» и продолжать в течение многих лет для профилактики или замедления прогрессирования неврологического дефицита [4, 5].

Глатирамера ацетат в терапии РС

Копаксон®-Тева (глатирамера ацетат, ГА) – специфический иммуномодулирующий препарат для лечения РС. По химическому строению глатирамера ацетат имеет элементы сходства с основным белком миелина, деструкция которого является одним из важных звеньев патогенеза процесса демиелинизации, лежащего в основе развития РС. Копаксон®-Тева эффективен для лечения ремиттирующего РС и клинически изолированного синдрома. Клинические исследования глатирамера ацетата начались еще

в 1977 г., в 1996 г. препарат был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ремиттирующего РС. И в настоящее время препарат не потерял своей значимости и актуальности при лечении пациентов с РС.

Несмотря на существующее большое количество данных о механизме действия глатирамера ацетата, специалисты не пришли к единому мнению на этот счет. Действие препарата в основном связывают с ГА-активированными на периферии и прошедшими гематоэнцефалический барьер лимфоцитами. Постоянное введение препарата, имеющего сходство с аутоантигеном, индуцирует развитие специфичной по отношению к миелину иммунной толерантности и снижение аутоиммунного ответа при РС. Механизм действия глатирамера ацетата связан с влиянием как на воспалительный, так и на нейродегенеративный процессы в центральной нервной системе. ГА-реактивные Т-хелперные клетки 2 типа (Th2-клетки) оказывают двойное действие: индуцируют подавление воспаления в центральной нервной системе посредством повышения продукции противовоспалительных цитокинов и способствуют нейропротекции за счет активации секреции нейротрофинов [6]. Подавляя иммунный ответ, ГА-активированные лимфоциты способствуют регенерации нейронов. Нейропротекция является перспективным направлением терапии



РС. Нейротрофический фактор мозга – потенциальный нейротрофический фактор, влияющий на дифференцировку и выживаемость нейронов, обеспечивающий некоторые функции нейронов и глии. Человеческие ГА-активированные Т-клетки продуцируют нейротрофический фактор мозга, обеспечивая нейропротекцию центральной нервной системы [7, 8]. При рассеянном склерозе возрастает роль патологии коркового вещества, которая сопровождается гибелью нейронов и может вызывать когнитивные нарушения [9]. Когнитивные функции у пациентов с ремиттирующим РС исследовались в десятилетнем клиническом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2007 г. [10]. По итогам этого исследования, у большинства пациентов, получавших глатирамера ацетат, выявлена стабилизация когнитивных функций в течение 10 лет проспективной оценки. Для лечения РС применяют ряд иммуномодулирующих и иммуносупрессивных средств, которые позволяют подавить воспалительные изменения и восстановить нарушенный баланс иммунной системы. Однако на фоне терапии бета-интерферонами (бета-ИФН) могут появляться нейтрализующие антитела. При наличии высоких титров нейтрализующих антител при повторных исследованиях с интервалом 3–6 месяцев и субоптимальных клинических эффектах лечение бета-ИФН прекращают и переводят пациентов на глатирамера ацетат.

Клинические исследования глатирамера ацетата

По опубликованным в 2006 г. промежуточным результатам проспективного открытого исследования глатирамера ацетата можно констатировать, что в случае продолжения терапии инвалидизация происходила медленнее, чем в случае прекращения терапии. Так, средний балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) за 10 лет непрерывного применения препарата у пациентов с РС увеличился

лишь на 0,5 [11]. В этом же исследовании оценивалось естественное течение РС (продолжительность заболевания – 15 лет). Было установлено, что 50% пациентов, не получающих лечения, имели 6 баллов по шкале EDSS и 10% – 8 баллов.

В начале терапии глатирамера ацетатом в модифицированной выборке всех пациентов, начавших получать лечение (Modified intention-to-treat, mITT) (n = 231, выборка включала всех пациентов, имеющих показатель по EDSS ниже порогового значения в начале терапии), средняя продолжительность заболевания составляла 8,3 года, а средний балл инвалидизации – 2,79. На период последнего наблюдения (средняя продолжительность заболевания составляла примерно 15 лет) на фоне терапии глатирамера ацетатом только 11% пациентов из mITT-выборки достигли уровня инвалидизации в 6 баллов и 3% – в 8 баллов. В группе пациентов, продолживших исследование и получавших ГА в течение дополнительного периода времени, показатели по шкале EDSS, равные 6 и 8 баллам, были зарегистрированы у 8% и 1% соответственно.

В 2010 г. были опубликованы результаты этого исследования, его продолжительность составила уже 15 лет [12]. 232 пациента получали терапию глатирамера ацетатом с 1991 г., и 100 пациентов продолжили исследование до февраля 2008 г. Каждые 6 месяцев состояние пациентов оценивалось по шкале EDSS. У 57% пациентов, продолживших исследование, выявлена стабилизация показателей или снижение балла по шкале EDSS. У 65% пациентов РС не перешел в стадию вторично-прогрессирующего. 38%, 18% и 3% больных достигли 4, 6, 8 баллов EDSS соответственно.

У всех пациентов из когорты получающих глатирамера ацетат (mITT-когорты) частота обострений снизилась с $1,18 \pm 0,82$ до $0,43 \pm 0,58$ в год. У 54% пациентов из mITT-когорты балл по шкале EDSS был стабильным или повысился, у 75% пациентов ремиттирующий РС не перешел во вторично-прогрессирующий РС. 39%, 23% и 5% па-

циентов достигли уровня EDSS 4, 6 и 8 баллов соответственно. Таким образом, у пациентов со средней продолжительностью РС 22 (!) года, из которых более 15 лет они получали терапию глатирамера ацетатом, уменьшилась частота обострений, замедлилось прогрессирование нетрудоспособности и отсрочилось усугубление РС до вторично-прогрессирующей стадии.

Схожие результаты были получены в 22-летнем исследовании эффективности глатирамера ацетата у пациентов с РС [13]. Средний балл по шкале EDSS снизился на $0,9 \pm 1,9$ по сравнению с оценкой перед началом исследования ($3,0 \pm 1,8$; $p = 0,076$). Только 36% пациентов с исходным уровнем EDSS < 4 в последующих оценках имели EDSS ≥ 4 , и у 24% пациентов с исходной оценкой по шкале EDSS < 6,0 баллов EDSS увеличился до $\geq 6,0$. Более чем у 57% пациентов показатель EDSS значительно улучшился или не изменился. Было выявлено снижение расчетной годичной частоты обострений с $2,9 \pm 1,4$ до начала исследования до $0,1 \pm 0,2$ ($p < 0,0001$).

Целесообразность и необходимость назначения препарата Копаксон®-Тева при клинически изолированном синдроме были показаны в завершившемся в 2007 г. исследовании PreCISE, в котором оценивалось влияние препарата Копаксон®-Тева на развитие достоверного РС у пациентов с клинически изолированным синдромом [14]. В течение 3 лет (или до развития второго клинического обострения, подтверждающего рассеянный склероз по диагностическим критериям) наблюдали 481 пациента. По сравнению с группой плацебо риск развития достоверного РС снижался на 44%, а время до постановки диагноза РС продлевалось более чем в два раза. К моменту окончания исследования лишь у 25% пациентов, получающих Копаксон®-Тева, был поставлен диагноз РС, тогда как в группе плацебо – у 43% пациентов.

Материалы и методы

С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и шейного отдела спинного

Неврология



мозга была проведена оценка эффективности лечения препаратом Копаксон®-Тева у пациентов с РС. В первую группу (n = 32) были включены пациенты с РС, которым проводилось МРТ-исследование головного мозга в динамике с частотой 1 раз в год в течение двух лет на фоне стандартного лечения препаратом Копаксон®-Тева. Во второй группе (n = 14) пациентам с РС проводилось МРТ-исследование шейного отдела спинного мозга в динамике с частотой 1 раз в год в течение двух лет на фоне стандартного лечения препаратом Копаксон®-Тева. Возраст пациентов составил от 22 до 57 лет.

Данные МРТ головного мозга оценивали в соответствии с общепринятыми критериями диагностики методом простого мануального подсчета количества очагов при анализе МРТ-слайдов [15].

Магнитно-резонансное исследование головного и спинного мозга выполнялось на МР-томографе Magnetom Vision (Siemens), с напряженностью магнитного поля 1,5Т. Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ SPSS 12.0.

Результаты и обсуждение

Современная оценка эффективности методов лечения РС основана на использовании ряда критериев:

- влияние на частоту, тяжесть и длительность обострений;
- прогрессирование неврологического дефицита;
- влияние на данные МРТ, позволяющие судить как об активности воспалительного и демиелинизирующего процесса (общий объем очагов, количество очагов, накапливающих контраст), так и о выраженности нейродегенеративных изменений, связанных с прогрессированием инвалидизации (степень локальной дегенерации – «черные дыры») – диффузная атрофия [15, 16].

За последние годы возросла роль методов нейровизуализации (МРТ) в диагностике и мониторинге РС [17, 18]. На фоне применения препарата Копаксон®-Тева число

накапливающих контраст очагов снижалось, замедлялось возникновение новых очагов. Проведенный анализ двух плацебоконтролируемых исследований у пациентов с РС, получавших глатирамера ацетат, выявил ассоциацию объема Т2-очагов (Т2LV) с длительностью заболевания ($p < 0,001$) и инвалидизацией ($p < 0,001$) [19]. По результатам ранее проведенного исследования, post-hoc анализ выявил, что на фоне приема глатирамера ацетата снижалась частота образования Т1-гипоинтенсивных очагов, или «черных дыр» [20]. Глатирамера ацетат предупреждал повреждение аксонов в сформировавшихся очагах и развитие необратимых нейродегенеративных процессов при РС. Предотвращение появления «черных дыр» замедляет процесс инвалидизации. Влияние на процессы нейродегенерации по данным МРТ можно оценить по динамике атрофии мозга.

По результатам собственного исследования, при оценке МРТ головного мозга количество Т2-очагов через год лечения уменьшилось, в целом было выявлено отсутствие прироста количества очагов. Среднее значение количества очагов до лечения составило $41,0 \pm 5,05$, через 12 месяцев – $38,5 \pm 5,82$. Статистически значимых различий по количеству Т2-очагов ($t = 0,920$; $p = 0,365$) до и после лечения получено не было, что может быть обусловлено единичными случаями появления новых Т2-очагов.

По данным плацебоконтролируемых исследований, на фоне лечения препаратом Копаксон®-Тева в течение девяти месяцев у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС на 54% уменьшилось количество очагов с контрастным усилением и на 34,2% – Т2-очагов [21]. По данным последующих крупномасштабных исследований, в течение 3 лет у 50% пациентов не появлялось накапливающих контраст очагов, у 20% было определено уменьшение их количества и появление только единичных очагов [22, 23].

При оценке МРТ шейного отдела спинного мозга было получено

статистически значимое различие по количеству Т2-очагов до начала лечения и через 12 месяцев лечения препаратом Копаксон®-Тева ($t = 3,373$; $p = 0,005$). Среднее значение количества очагов до лечения составило $1,7 \pm 0,45$, а через 12 месяцев – $0,80 \pm 0,21$.

Выводы

Многочисленные исследования показали, что на фоне длительного применения препарата Копаксон®-Тева среднегодовая частота обострений РС остается низкой. Неврологический статус большинства пациентов стабилизируется, доля нетрудоспособных пациентов уменьшается, усугубление состояния до вторично-прогрессирующего РС замедляется. Учитывая достоверно лучшие результаты раннего лечения РС, важным является назначение препарата Копаксон®-Тева при клинически изолированном синдроме.

МРТ в качестве одного из критериев эффективности лечения РС является надежным, информативным и объективным методом. МРТ позволяет наблюдать за состоянием пациентов с РС и оценивать эффективность терапии.

На фоне приема глатирамера ацетата снижается число маркеров активного воспаления – очагов, накапливающих контрастное вещество, уменьшается общая площадь очагов на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ), замедляется процесс возникновения новых очагов. На 50% снижается количество воспалительных очагов, трансформирующихся в «черные дыры». Глатирамера ацетат предотвращает повреждение аксонов в сформировавшихся очагах и развитие необратимых нейродегенеративных процессов при РС.

Наряду с МРТ головного мозга для адекватной объективной оценки проводимого лечения у пациентов с РС может использоваться МРТ шейного отдела спинного мозга. Это связано с тем, что при отсутствии изменений на МРТ головного мозга (в 5% случаев) МРТ спинного мозга позволяет выявить очаги у большинства пациентов [24]. *



Литература

1. Kurtzke J.F. MS epidemiology world wide. One view of current status // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 1995. Vol. 161. P. 23–33.
2. Luchinetta C., Bruck W., Parisi J. et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination // *Ann. Neurol.* 2000. Vol. 47. № 6. P. 707–717.
3. Rovaris M., Gombini A., Gallo A. et al. Axonal injury in early multiple sclerosis is irreversible and independent of the short-term disease evolution // *Neurology.* 2005. Vol. 65. № 10. P. 1626–1630.
4. Oger J., Freedman M. Consensus statement of The Canadian MS Clinics Network on The use of disease modifying agents in multiple sclerosis // *Can. J. Neurol. Sci.* 1999. Vol. 26. № 4. P. 274–275.
5. Miller A., Cohen B., Cohen J. et al. National Multiple Sclerosis Society: disease management consensus statement. N.Y.: National MS Society, 2005.
6. Chen M., Conway K., Johnson K.P. et al. Sustained immunological effects of Glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis treated for over 6 years // *J. Neurol. Sci.* 2002. Vol. 201. № 1–2. P. 71–77.
7. Chen M., Valenzuela R.M., Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate-reactive T cells produce brain derived neurotrophic factor // *J. Neurol. Sci.* 2003. Vol. 215. № 1–2. P. 37–44.
8. Azoulay D., Vachapova V., Shihman B. et al. Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate // *J. Neuroimmunol.* 2005. Vol. 97. № 1–2. P. 215–218.
9. Bitch A., Schuchardt J., Bunkowski S. et al. Axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation // *Brain.* 2000. Vol. 123. Pt. 6. P. 1174–1183.
10. Schwid S.R., Goodman A.D., Weinstein A. et al. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial // *J. Neurol. Sci.* 2007. Vol. 255. № 1–2. P. 57–63.
11. Ford C.C., Johnson K.P., Lisak R.P. et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients // *Mult. Scler.* 2006. Vol. 12. № 3. P. 309–320.
12. Ford C., Goodman A.D., Johnson K. et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate // *Mult. Scler.* 2010. Vol. 16. № 3. P. 342–350.
13. Miller A., Spada V., Beerkircher D., Kreitman R.R. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2008. Vol. 14. № 4. P. 494–499.
14. Comi G., Martinelli V., Rodegher M. et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9700. P. 1503–1511.
15. Rovaris M., Comi G., Ladkani D. et al. Short-term correlations between clinical and MR imaging remitting multiple sclerosis // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2003. Vol. 24. № 1. P. 75–81.
16. Гусев Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004. 526 с.
17. Filippi M., Grossman R. MRI techniques to monitor MS evolution: the present and the future // *Neurology.* 2002. Vol. 58. № 8. P. 1147–1153.
18. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald criteria» // *Ann. Neurol.* 2005. Vol. 58. № 6. P. 840–846.
19. Sormani M.P., Rovaris M., Comi G., Filippi M. A reassessment of the plateauing relationship between T2 lesion load and disability in MS // *Neurology.* 2009. Vol. 73. № 19. P. 1538–1542.
20. Filippi M., Rovaris M., Rocca M.A. et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesion evolving into «black holes» // *Neurology.* 2001. Vol. 57. № 4. P. 731–733.
21. Wolinsky J.S., Comi G., Filippi M. et al. Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained // *Neurology.* 2002. Vol. 59. № 8. P. 1284–1286.
22. Chin A.W., Richet N., Ehrmantraut M. et al. Heterogeneity in response to interferon beta in patients with multiple sclerosis: 3-year monthly imaging study // *Arch. Neurol.* 2009. Vol. 66. № 1. P. 39–43.
23. Moraal B., Meier D.S., Poppe P.A. et al. Subtraction MR images in a multiple sclerosis multicenter clinical trial setting // *Radiology.* 2009. Vol. 250. № 2. P. 506–514.
24. Thorpe J.W., Kidd D., Moseley I.F. et al. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI // *Brain.* 1996. Vol. 119. Pt. 3. P. 709–714.

Glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis

I.K. Tychkova

St. Petersburg Pavlov State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery, with Clinic

Contact person: Inna Konstantinovna Tychkova, itychkova@mail.ru

Current guidelines for management of multiple sclerosis recommend early initiation and continuous treatment with immunomodulating drugs to prevent, or delay disease progression. The author studied efficacy of specific immunomodulating agent glatiramer acetate (Copaxone®-teva) in multiple sclerosis patients. After 1 year of treatment with Copaxone®-teva, magnetic resonance imaging (MRI) scans demonstrated reduced quantity and absence of new T2-lesions in brain and cervical cord.

Key words: glatiramer acetate, Copaxone®-teva, multiple sclerosis, MRI