Шмидт Т.Е.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Глатирамера ацетат – препарат первого ряда с двойным действием для лечения ремиттирующего рассеянного склероза

Рассеянный склероз (РС) – самое частое и потенциально инвалидизирующее заболевание ЦНС у лиц молодого возраста. В патогенезе РС принимают участие не только воспалительные, но и нейродегенеративные процессы. Использование препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), привело к значимому снижению частоты обострений РС и замедлению развития необратимого неврологического дефицита. Глатирамера ацетат является одним из ПИТРС первого ряда и обладает двойным действием – противовоспалительным и нейропротективным. Доказана его эффективность и безопасность при длительном применении. Установлено, что терапия глатирамера ацетатом способствует продукции противовоспалительных цитокинов, нейротрофических факторов, препятствующих развитию дегенеративного процесса и стимулирующих ремиелинизацию, замедляет нарастание атрофии мозга. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что препарат улучшает процессы нейрогенеза.

Известно, что эффективность лечения связана с приверженностью пациентов терапии. Это в значительной степени зависит от частоты и способа введения препарата, а также от развития нежелательных явлений (НЯ). С целью повышения приверженности терапии глатирамера ацетатом создана его новая форма 40 мг, что позволяет вводить препарат только 3 раза в неделю. Применение ее показало эффективность и безопасность и привело к значимому снижению частоты НЯ.

Ключевые слова: рассеянный склероз; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; глатирамера ацетат; противовоспалительное действие; нейродегенерация; нейропротекция; нейротрофические факторы; нейрогенез; атрофия мозга; приверженность терапии; безопасность; эффективность.

Контакты: Татьяна Евгеньевна Шмидт; schmidtkn@gmail.com

Для ссылки: Шмидт Т.Е. Глатирамера ацетат – препарат первого ряда с двойным действием для лечения ремиттирующего рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):77–80.

Glatiramer acetate is a first-line dual-action drug for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis

Shmidt T.E.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Multiple sclerosis (MS) is the most common and potentially disabling disease of the central nervous system in young people. Not only inflammatory, but also neurodegenerative processes are involved in the pathogenesis of MS. The use of MS-modifying drugs (MSMDs) has led to a substantial reduction in the frequency of MS exacerbations and to the slower development of irreversible neurological deficit. Glatiramer acetate is one of the MSMDs of first choice and has a dual (anti-inflammatory and neuroprotective) action. The drug has proven to be effective and safe if administered long-term. Therapy with glatiramer acetate has been established to promote the production of anti-inflammatory cytokines and neurotrophic factors, which prevent the development of a degenerative process and stimulate remyelination, and to slow the progression of cerebral atrophy. Experimental findings suggest that the drug improves the processes of neurogenesis.

The efficiency of treatment is known to be associated with patient medication adherence. This largely depends on the frequency and route of drug administration and on the development of adverse events (AEs). To improve treatment adherence to glatiramer acetate, its new 40-mg formulation has been designed, which allows it to be administered only thrice weekly. The use of the formulation has demonstrated its efficacy and safety and resulted in a considerable reduction in the incidence rate of AEs.

Keywords: multiple sclerosis; multiple sclerosis-modifying drugs; glatiramer acetate; anti-inflammatory effect; neurodegeneration; neuroprotection; neurotrophic factors; therapy adherence; safety; efficacy.

Contact: Tatiana Evgenyevna Shmidt; schmidtkn@gmail.com

For reference: Shmidt T.E. Glatiramer acetate is a first-line dual-action drug for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):77–80.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-77-80>

Рассеянный склероз (РС) — одно из самых частых заболеваний ЦНС у лиц молодого возраста — является не только медицинской, но и социальной проблемой. В недалеком прошлом такой диагноз означал, что через несколько лет пациент будет значительно инвалидизирован. Однако в последние годы благодаря уточнению ряда вопросов патогенеза этой болезни был создан ряд препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). Внедрение их в клиническую практику привело к существенному снижению частоты обострений болезни и замедлению инвалидизации.

Сегодня не подлежит сомнению, что в патогенезе РС участвуют как воспалительные процессы, вызывающие разрушение миелиновых оболочек проводников ЦНС, так и нейродегенерация, приводящая к повреждению аксонов не только в очагах демиелинизации, но и в «нормально выглядящем» белом и сером веществе, а также к атрофии головного и спинного мозга. Значимость вклада каждого из этих двух компонентов патогенеза зависит от стадии болезни. На первом этапе преобладают процессы активного аутоиммунного воспаления, что клинически проявляется острым дебютом, повторяющимися эскалациями, хорошим ответом на глюкокортикоидную терапию. При нейровизуализации на Т1-взвешенных изображениях (Т1-ВИ) в этой стадии РС видно, что часть очагов накапливает контрастное вещество, а морфологически в них выявляются воспалительные клетки — Т-лимфоциты и макрофаги. С течением времени воспалительная активность снижается, и на первый план выступают следствия нейродегенерации: заболевание начинает неуклонно прогрессировать, возникают когнитивные нарушения; при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме Т1-ВИ выявляются гипointенсивные очаги — «черные дыры» — участки необратимого повреждения, нарастает атрофия. В этой стадии проведение гормональной терапии, как правило, неэффективно. Однако важно понимать, что нейродегенеративные процессы в ЦНС, клинически не проявляясь до определенного периода, присутствуют с самого начала болезни. Уже в дебюте РС, в стадии так называемого клинически изолированного синдрома, имеется повреждение аксонов, что отражается в снижении уровня N-ацетиласпартата — основного аксонального и нейронального маркера. Но это аксональное повреждение незначительно и частично обратимо. Гистологическое исследование ткани мозга в поздних стадиях РС выявляет необратимые изменения в виде наличия терминальных аксональных овоидов и нефосфорилированных нейрофиламентов. Чем выше частота обострений на первом этапе РС, тем быстрее развиваются необратимые нейродегенеративные процессы. Понятно, что начинать лечение РС следует как можно раньше для предотвращения развития необратимых изменений [1–4].

На сегодняшний день имеется ряд ПИТРС, действующих на различные звенья патогенеза РС. К ПИТРС первого ряда относятся интерфероны бета, глатирамера ацетат и недавно причисленные к ним новые препараты — терифлуномид и диметилфумарат. Препаратами второго ряда, которые следует назначать при неэффективности указанных лекарственных средств или при тяжелом, «агрессивном» течении РС, являются митоксантрон, финголимод и натализумаб. Все ПИТРС действуют в основном на воспалительный компонент заболевания, сокращая частоту обострений и делая их менее тяжелыми, поэтому начинать их применение нуж-

но сразу же после установления диагноза. При выборе препарата следует учитывать несколько факторов: его доказанную эффективность при данном течении РС, переносимость, а также соотношение «польза/риск». Последнее обстоятельство обусловлено тем, что ряд лекарственных средств, обладая большей эффективностью в отношении снижения частоты обострений, чем «старые» препараты, в части случаев могут вызывать весьма серьезные нежелательные явления (НЯ), к тому же пока мало изучены последствия их длительного применения. Интерфероны бета и глатирамера ацетат, имеющие различный механизм действия, характеризуются одинаковой противовоспалительной эффективностью, снижая частоту обострений примерно на 30%. Их многолетнее применение показало, что и при длительном использовании они остаются эффективными и не вызывают значимых НЯ [1, 5].

Основным механизмом противовоспалительного действия глатирамера ацетата (Копаксон®) является инициация сдвига фенотипа Th1-лимфоцитов с образованием так называемых копаксон-специфичных Th2-лимфоцитов. Th2-лимфоциты после проникновения через гематоэнцефалический барьер и взаимодействия с аутоантигенами миелина выделяют противовоспалительные цитокины, которые оказывают иммунорегуляторный эффект, подавляя аутоиммунное воспаление [6].

Кроме того, показано, что глатирамера ацетат оказывает действие и на нейродегенеративный компонент РС. Это обусловлено тем, что копаксон-специфичные Th2-лимфоциты, помимо противовоспалительных цитокинов, выделяют и ряд нейротрофических факторов — мозговой нейротрофический фактор (МНТФ), фактор роста нервов, нейротрофины 3 и 4. Их роль в ЦНС исключительно важна, прежде всего потому, что они обеспечивают трофическую поддержку поврежденных аксонов и нейронов и способствуют ремиелинизации. В эксперименте показано, что МНТФ и нейротрофин 3 вызывают пролиферацию миелин-образующих клеток (олигодендроцитов) и миелинизацию в спинальных очагах демиелинизации; нейротрофины замедляют микроглиальную индукцию главного комплекса гистосовместимости II класса, а фактор роста нервов снижает миграцию моноцитов в ЦНС. В сыворотке пациентов с РС уровень МНТФ заметно снижен по сравнению с нормой (40 нг/мл против 60 нг/мл). Применение глатирамера ацетата приводит к нормализации этого показателя [7–9].

Как уже отмечалось, при РС ткань мозга повреждается не только непосредственно в очагах демиелинизации, но и в макроскопически интактных зонах, что определяется с помощью МР-спектроскопии по снижению уровня N-ацетиласпартата (NAA). Уже на самых ранних этапах болезни этот уровень снижен более чем на 20% по сравнению с таковым у здоровых. В одной из работ показано, что уже через год применения глатирамера ацетата соотношение между NAA и креатином в очагах демиелинизации увеличилось на 10,7%, тогда как в группе пациентов, не получающих препарат, оно снизилось на 8,6%. Даже в «нормально выглядящем» белом веществе применение препарата привело к нарастанию этого показателя на 7,1%, а у пациентов не использовавших препарат, это соотношение уменьшилось на 8,9%. Такая тенденция сохранялась и в последующие 4 года. Кроме того, с помощью МР-спектроскопии выявлено, что применение

глтирамера ацетата приводит также к снижению уровня миоинозитола в ткани мозга. Этот показатель свидетельствует об уменьшении пролиферации глии, что способствует сохранению аксонов и нейронов [10, 11].

Известно, что при РС атрофия мозга развивается примерно в 5 раз быстрее, чем в норме, составляя 2% его массы в год. Это является следствием демиелинизации, но в еще большей степени зависит от диффузного повреждения аксонов. Атрофия нервной ткани при РС проявляется истончением коры головного мозга и мозолистого тела, расширением борозд и желудочковой системы, уменьшением поперечника спинного мозга. В одном из исследований было показано, что за 1 год объем головного мозга в группе пациентов, получающих плацебо, уменьшился на 1,8%, тогда как в группе леченных глтирамера ацетатом — только на 0,6%. В другой работе проводилось сравнение влияния четырех препаратов на развитие атрофии мозга при длительном (5 лет) их применении. Оценивалось действие интерферона бета-1b, интерферона бета-1a для подкожного и внутримышечного введения и глтирамера ацетата. Оказалось, что за этот период масса мозга в группе пациентов, получающих интерферон бета-1a для подкожного введения, уменьшилась на 3,21%, в группе леченных интерфероном бета-1b и интерфероном бета 1a для внутримышечного введения — на 2,62%, а в группе получающих глтирамера ацетат — на 2,27%. Таким образом, было показано, что их всех исследованных препаратов глтирамера ацетат наиболее выражено замедляет нарастание атрофии мозга [12].

При РС с течением времени на МРТ в режиме T1 выявляются очаги стабильной гипоинтенсивности — так называемые черные дыры. Эти участки являются зонами необратимой гибели нервной ткани, отражающими нейродегенеративные процессы и ответственными за необратимый неврологический дефицит. Показано, что за 9 мес применения глтирамера ацетата трансформировались в «черные дыры» 15,6% очагов, в то время как без такого лечения — 31,4%, т. е. применение препарата в 2 раза снизило частоту развития необратимых изменений в головном мозге.

Одной из основных задач иммуномодулирующей терапии при РС является замедление инвалидизации. Непрерывное применение глтирамера ацетата в течение 12 лет привело к снижению среднегодового числа обострений с 1,52 до 0,22. Можно было бы предположить, что это связано с переходом РС за столь длительный период в фазу вторичного прогрессирования, когда частота обострений естественным образом снижается и значительно нарастает инвалидизация. Однако средний балл инвалидизации по всей группе за это время вырос только на 0,9 балла, а доля пациентов со стабильной или уменьшившейся инвалидизацией составила 65% [13].

Известно, что при РС развиваются когнитивные нарушения, которые редко достигают степени деменции, но, тем не менее, выявляются даже в ранних стадиях заболевания. Когнитивная дисфункция при РС возникает вследствие как нарушения корково-подкорковых связей в результате очаговой демиелинизации, диффузного аксонального повреждения и атрофии мозга, так и поражения серого вещества головного мозга. Таким образом, когнитивные нарушения при РС имеют корково-подкорковое происхождение. На фоне применения глтирамера ацетата показано достоверное снижение когнитивной утомляемости, определяемой

при проведении теста PASAT. Возможным объяснением этого может служить то, что под влиянием препарата происходит увеличение содержания в мозге нескольких нейротрофических факторов, в том числе МНТФ, который, как было установлено, за счет нейропротекторного эффекта оказывает благоприятное действие на когнитивные функции [14, 15].

В качестве одного из возможных методов лечения РС обсуждается пересадка мезенхимальных стволовых клеток, которые могут трансформироваться в клетки с нейрональной морфологией. Введение глтирамера ацетата животным с экспериментальным аутоиммунным энцефаломелитом (ЭАЭ) стимулирует это превращение. Известно, что и во взрослом мозге при его повреждении возможен нейрогенез. В эксперименте показано, что вначале наблюдается пролиферация прогениторных стволовых клеток в воронке гиппокампа и субвентрикулярной зоне боковых желудочков. Затем эти клетки через ростральный миграционный поток поступают к обонятельным луковицам, где превращаются в зрелые астроциты и нейроны. При ЭАЭ введение глтирамера ацетата приводит к распространению прогениторных клеток в те участки мозга, в которых в норме нейрогенез не происходит, — к местам повреждений. Через 1 мес после введения глтирамера ацетата с маркером пролиферации нейронов он обнаруживается в клетках, имеющих дендриты и аксоны, что свидетельствует о формировании зрелых нейронов. При индуцированном миелин-олигодендроцитарным гликопротеином ЭАЭ применение препарата приводит к уменьшению количества очагов демиелинизации, большей плотности аксонов и большему числу сохраненных аксонов [2, 7].

Таким образом, как клинические, так и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что глтирамера ацетат в ЦНС оказывает как противовоспалительный, так и нейропротекторный эффект. Подобное двойное действие глтирамера ацетата позволяет ему оставаться в ряду наиболее часто назначаемых препаратов при ремиттирующем РС.

Одним из условий успешного лечения является приверженность пациента терапии. Она зависит от ряда факторов, в том числе от частоты и способа введения препарата, а также от выраженности и спектра НЯ. Глтирамера ацетат вводится ежедневно подкожно в дозе 20 мг. Такое частое инъекционное введение препарата в некоторых случаях является причиной нерегулярного его применения.

Для оптимизации режима терапии глтирамера ацетатом проведено исследование GALA, в котором оценивалась его клиническая эффективность в дозе 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с плацебо [16]. Исследование продемонстрировало, что использование препарата в такой дозе при меньшем числе инъекций в течение 12 мес привело к значимому снижению числа подтвержденных обострений. Клиническая эффективность подтверждалась и снижением активности РС по данным МРТ. Анализ спектра НЯ показал, что он не отличался от такового при применении глтирамера ацетата в дозе 20 мг ежедневно. Самыми частыми НЯ были реакции в местах инъекций в виде покраснения, зуда, незначительной болезненности, изредка — липоатрофии. В подавляющем большинстве случаев они оценивались как легкие и привели к прекращению лечения только в 1% случаев. Таким образом, в исследовании GALA установлено, что применение глтирамера ацетата в дозе 40 мг 3 раза в не-

делю является безопасной и эффективной альтернативой и может быть рекомендовано пациентам, предпочитающим более редкое введение препарата. Здесь следует отметить, что опрос пациентов показал, что часть из них не хотели бы переходить на новый режим введения глатирамера ацетата, так как они уже привыкли к ежедневным инъекциям, а при новом способе применения «могут забывать, сколько раз они ввели препарат».

С целью подтвердить безопасность и продемонстрировать лучшую переносимость глатирамера ацетата при переходе с использования его в дозе 20 мг ежедневно на дозу 40 мг 3 раза в неделю было проведено исследование GLACIER [17]. До включения в это исследование пациенты получали препарат в дозе 20 мг ежедневно в среднем 6 мес. Хорошо известными НЯ при применении глатирамера ацетата являются реакции в месте введения и системные постинъекционные реакции. Последние проявляются чувством жара, «стягивания» в грудной клетке, гиперемией, сердцебиени-

ем, одышкой. Эти симптомы по сути являются вегетативным кризом, не представляют опасности для пациента и самостоятельно проходят через 20–30 мин. Однако в ряде случаев они могут служить причиной отказа от терапии или нерегулярного введения препарата. Исследование GLACIER продемонстрировало, что переход к введению 40 мг глатирамера ацетата 3 раза в неделю сопровождался уменьшением как всех НЯ, так и системных постинъекционных реакций на 50%. Более того, число тяжелых НЯ значительной и средней степени выраженности сократилось на 60%.

Таким образом, глатирамера ацетат, эффективность и хорошая переносимость которого при многолетнем применении доказаны в ряде исследований, остается надежным средством иммуномодулирующей терапии у пациентов с ремиттирующим РС. Снижение дозы и частоты инъекционного введения препарата позволяет уменьшить частоту и выраженность НЯ, повысить приверженность терапии, а значит, и получить лучший клинический результат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмидт ТЕ, Яхно НН. Рассеянный склероз. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 267 с. [Shmidt TE, Yakhno NN. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 267 p.]
2. Aharoni R, Vainstein A, Stock A, et al. Distinct pathological patterns in relapsing-remitting and chronic models of EAE and neuroprotective effect of glatiramer acetate. *J Autoimmun.* 2011 Nov;37(3):228–41. doi: 10.1016/j.jaut.2011.06.003. Epub 2011 Jul 14.
3. Coustans M, Leray E, Le Page E, et al. Both relapsing-remitting and primary progressive MS are a two-stage disease, suggesting two consecutive mechanisms underlying progression of disability in MS. *MS J.* 2004;10 Suppl. 2:70.
4. Lassman H. Recent neuropathological findings in MS. *J Neurol.* 2004;251 Suppl. 4:2–5.
5. Гусев ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН, редакторы. Рассеянный склероз. Москва: Реал Тайм; 2011. 315 с. [Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN, editors. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Real Taim; 2011. 315 p.]
6. Colman D, Lubetzki C, Reingold S. Multiple paths towards repair in multiple sclerosis. *Trends Neurosci.* 2003 Feb;26(2):59–61.
7. Arnon R, Aharoni R. Neuroprotection and neurodegeneration in MS and its animal model EAE effected by glatiramer acetate. *J Neural Transm (Vienna).* 2009 Nov;116(11):1443–9. doi: 10.1007/s00702-009-0272-3. Epub 2009 Aug 11.
8. Chen M, Valenzuela R, Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate-reactive T cells produce brain-derived neurotrophic factor. *J Neurol Sci.* 2003 Nov 15;215(1–2):37–44.
9. Besser M, Wank R. Cutting edge clonally restricted production of the neurotrophins brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNA by human immune cells and Th1/Th2-polarized expression of their receptors. *J Immunol.* 1999 Jun 1;162(11):6303–6.
10. Khan O, Shen Y, Caon C, et al. Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005 Dec;11(6):646–51.
11. Rieckman P, Maurer M. Axonal damage in MS: possible mechanisms. *Curr Opin Neurol.* 2002 Jun;15(3):361–70.
12. Khan O, Bao F, Shah M, et al. Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study. *J Neurol Sci.* 2012 Jan 15;312(1–2):7–12. doi: 10.1016/j.jns.2011.08.034. Epub 2011 Sep 13.
13. Ford C, Johnson K, Brooks B, et al. Sustained efficacy and tolerability of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients over 10 years. *Proceeding of 19th Annual Meeting of theECTRIMS*; 2003. 485 p.
14. Елагина ИА, Шмидт ТЕ. Утомляемость при рассеянном склерозе. Неврологический журнал. 2008;(1):37–45. [Elagina IA, Shmidt TE. Fatigue in multiple sclerosis. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2008;(1):37–45. (In Russ.)].
15. Шмидт ТЕ. Когнитивные нарушения и попытки их коррекции при рассеянном склерозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(3):34–41. [Shmidt TE. Cognitive disorders and attempts of correction in multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2005;(3):34–41. (In Russ.)].
16. Khan O, Reickmann P, Boyko A, et al. Three time weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2013 Jun;73(6):705–13. doi: 10.1002/ana.23938. Epub 2013 Jun 28.
17. Wolinsky J, Borresen T, Dietrich D, et al. GLACIER: an open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-time weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2015 Jul;4(4):370–6. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.005. Epub 2015 Jun 14.

Поступила 30.09.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке ООО «Тева». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.