

УДК 616.8-089

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ РЕМИТТИРУЮЩЕМ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Беляева Наталья Александровна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Потапова Алла Александровна – к.м.н.
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Антипова Людмила Николаевна – к.м.н.
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

В статье представлен двухлетний опыт применения моноклональных антител (натализумаб) при ремиттирующем рассеянном склерозе (РРС) у 23 пациентов, отбор которых осуществлялся согласно предложенному алгоритму терапии, рекомендации контроля выполнялись.

Результаты. Шесть пациентов, серонегативные или имеющие показатели титра JCV до 0,9, по окончании 2-летнего периода продолжили лечение натализумабом. У четырех пациентов была завершена терапия препаратом после 24 мес его успешного применения в связи с высокими титрами антител к JCV и большим риском прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Больным по завершении терапии натализумабом были назначены препараты, изменяющие течение рассеянного склероза первой линии с учетом анамнеза предшествующей терапии. У одной пациентки заболевание перешло во вторично-прогрессирующее течение после применения натализумаба в течение трех лет, и она была переведена на препарат Окрелизумаб, зарегистрированный для этого типа течения заболевания. Обнаружено серьезное нежелательное явление в виде генерализованной аллергической реакции при проведении 13-й инфузии. Применение натализумаба обеспечивает лучший контроль течения ремиттирующего рассеянного склероза у пациентов, позволяет замедлить прогрессирование неврологических нарушений, снизить скорость наступления инвалидизации, а также уменьшить частоту госпитализаций, что позитивно сказывается на качестве жизни больных.

Ключевые слова: РЕМИТТИРУЮЩИЙ
РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ,
МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА
(НАТАЛИСУМАБ)

UDC 616.8-089

THE EXPERIENCE OF MONOCLONAL ANTIBODIES USING IN RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

Belyaeva Natalia Alexandrovna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

Potapova Alla Alexandrovna – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

Antipova Ludmila Nikolaevna – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

The article presents 2-years experience of monoclonal antibodies (natalisumab) using at RRMS in 23 patients. The selection of patients was done according therapy algorithm suggestion, control recommendations were fulfilled.

Results. 6 patients were sero-negative or had level JCV till 0,9 continued treatment of natalisumab after 2-years period. 4 patients finished the therapy after 24 months successful treatment because of high JCV antibody level and high risk of progressing multifocal leuko-encephalopathy. The patients were treated by medicines changing the course of disease (1-st stage multiple sclerosis) after natalisumab therapy. In 1 female patient the disease transform in secondary progressive stage after 3 years of natalisumab therapy. She was treated by ocrelizumab that was registered for this type of disease. The treatment-emergent adverse event as a generalized allergy reaction after 13-th infusion was occurred.

Natalisumab treatment provides the better control of RRMS course, allows reducing the neurological disorders advance, disablement, periodicity of hospitalisation. These results have positive effect on patients' quality of life.

Keywords: RELAPSING-REMITTING MULTIPLE
SCLEROSIS, MONOCLONAL ANTIBODIES
(NATALYSUMAB)

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее дисиммунно-нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, непредсказуемое в течении и практически всегда приводит на определенной стадии к инвалидизации. Развивается в основном в молодом возрасте, однако, современное течение характеризуется расширением возрастных границ пациентов от 10 до 59 лет [1, 2, 5]. Основная группа пациентов, страдающих РС – социально активные люди трудоспособного возраста.

До недавнего времени лечение пациентов с РС заключалось в купировании обострений и назначении симптоматической терапии, что существенно не влияло на течение заболевания. На протяжении 25 лет превентивной или иммуномодулирующей терапии появилась возможность активно влиять на течение РС, замедляя темпы инвалидизации. Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), обладающие иммуномодулирующим действием, уменьшают вероятность обострений и прогрессирования инвалидизации.

Целью терапии является полное устранение активности заболевания и обеспечение контроля его течения. Тактика применения ПИТРС предполагает эскалацию терапии при неэффективности проводимого лечения. В зависимости от последовательности назначения выделяют препараты первой (первого ряда), второй (второго ряда) и третьей (третьего ряда) линий [3, 5]. Степень иммуномодулирующего эффекта каждой последующей линии более высока, но усложняется сектор контроля терапии в связи с повышенным риском развития побочных явлений. Переход с одной линии на последующую основан на оценке эффективности проводимого превентивного лечения.

Критерием неэффективной терапии РС препаратами первой линии считают возникновение как минимум одного обострения в течение года лечения или появление не менее 9 гиперинтенсивных очагов в T2-режиме или

минимум одного очага в T1-режиме, накапливающего контраст при МРТ головного мозга. В таких случаях прибегают к эскалационной терапии [4].

У части больных РС с самого начала имеет «агрессивное» течение или оно становится таким со временем. «Агрессивным» РС считается тогда, когда у пациента наблюдаются, как минимум, два обострения в год с неполными ремиссиями или нарастание по шкале EDSS на 2 балла за один год и наличие одного контрастируемого очага на МРТ за последние 3 месяца. «Агрессивное» начало РС является основанием для проведения индукционной терапии. В этих случаях лечение РС начинают сразу с препаратов второго ряда для подавления активности патологического процесса, а по достижении эффекта переводят пациента на терапию одним из препаратов первой линии [4].

Одним из высокоэффективных препаратов ПИТРС второй линии в настоящее время является натализумаб (Н), относящийся к группе рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к молекулам адгезии, прерывающий аутоиммунный воспалительный каскад, в том числе подавляющий воспалительную активность в пораженных тканях и дальнейшее привлечение иммунных клеток к очагу воспаления.

В показаниях к монотерапии Н определены следующие группы пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза:

— пациенты с активным течением заболевания, несмотря на лечение интерфероном бета (не поддающиеся лечению полным и адекватным курсом, по крайней мере в течение одного года). У них должно быть не менее одного рецидива в течение предыдущего года терапии и 9 T2-гиперинтенсивных очагов на МРТ головного мозга или не менее одного очага, обнаруживаемого при использовании контрастных средств, содержащих гадолиний. В эту группу включены «пациенты без ответа на проводимую терапию»

с неизменной или повышенной частотой обострений по сравнению с предыдущим годом или текущими тяжелыми обострениями, даже при лечении продолжительностью менее года;

– пациенты с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом (перенесшие два или более обострений в течение года и имеющие один и более очагов на МРТ головного мозга, накапливающих контрастные средства, содержащие гадолиний, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с результатами предыдущей МРТ) [5, 6].

Цель исследования: анализ опыта применения натализумаба у пациентов, страдающих ремиттирующим рассеянным склерозом, в условиях Краевой клинической больницы № 2.

Материал и методы исследования

Пациенты, страдающие ремиттирующим рассеянным склерозом (РС) с достоверной неэффективностью ПИТРС первой линии или агрессивным течением, включенные в программу с 2016 по 2018 г. в возрасте от 18 до 50 лет. Диагноз РС устанавливался в соответствии с критериями МакДональда 2005 г., с оценкой тяжести по шкале EDSS. Схема назначения Н соответствовала рекомендациям инструкции по применению: внутривенные капельные инфузии – по 300 мг один раз в 4 недели. Осуществлялся регламентированный ежеквартальный мониторинг общеклинических и биохимических показателей крови с целью контроля возможных побочных эффектов терапии Н.

С целью стратификации рисков развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ – оппортунистическая вирусная инфекция головного мозга с высоким риском летальности) на начальном этапе терапии проводилось иммунологическое исследование крови на антитела к JC-вирусу (JCV). Нейровизуализационный контроль осуществлялся прове-

дением МРТ головного мозга (томограф VANTAGE TITAN (Toshiba) с индукцией магнитного поля – 1,5 Тл, толщиной среза – 3 мм, с использованием режимов T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ВИ, DIR в нативном виде и после внутривенного введения контрастного препарата Омнискан).

Результаты исследования

На базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» от начала реализации программы получали лечение 23 пациента, страдающие РРС. Средний возраст больных составлял 31,7 года, средняя длительность заболевания – $10,4 \pm 7,6$ года (от 1 до 34 лет), средний показатель по шкале EDSS – $3,60 \pm 0,86$ балла (от 2,5 до 5,5 балла). У большинства пациентов ранее была зарегистрирована неэффективность ПИТРС первой линии – среднегодовая частота обострений до начала терапии препаратом Н составляла $2,23 \pm 0,75$ (от 1 до 3 обострений в год).

Из 23 пациентов к настоящему времени 6 больных завершили курс терапии препаратом Н в течение 24 месяцев и более с постоянным ежеквартальным мониторингом общеклинических и биохимических показателей крови с целью выявления возможных побочных эффектов. В 56,5 % (13 человек) случаев был зарегистрирован серопозитивный JCV-статус у больных РС. В последующем мониторинг JCV-статуса (учитывались индексы АТ к JCV) проводился каждые 6 месяцев. У пациентов, имеющих негативный статус для исключения сероконверсии, из 12 серонегативных по JCV сероконверсия была зарегистрирована у одного пациента.

Среди пациентов, получающих терапию препаратом Н, отмечено улучшение неврологического дефицита по шкале EDSS Куртцке. В ходе проведенного анализа было выявлено, что назначение препарата натализумаб пациентам с исходным значением EDSS более 2-х баллов приводило к уменьшению случаев инвалидизации (что определялось как снижение на 1 балл по шкале EDSS в течение 12 нед терапии), отсутствию обострений за-

болевания. Следует подчеркнуть, что это были пациенты с агрессивным течением РС, резистентным к ПИТРС первой линии. За период применения препарата Н у всех больных с РС не было отмечено нарастания клинической активности заболевания.

Шесть пациентов, серонегативные или имеющие показатели титра JCV до 0,9, по окончании 2-летнего периода продолжили лечение натализумабом. Четыре пациента завершили терапию препаратом Н после 24 месяцев успешного применения в связи с высокими титрами антител к JCV и, соответственно, повышенным риском ПМЛ. Всем больным по завершении терапии Н были назначены ПИТРС первой линии с учетом анамнеза предшествующей терапии.

У одной пациентки после применения Н в течение трех лет заболевание перешло во вторично-прогрессирующее течение. Она была переведена на препарат Окрелизумаб, зарегистрированный для этого типа течения РС.

За вышеуказанный период применения препарата Н было зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление (СНЯ) в виде генерализованной аллергической реакции при проведении 13-й инфузии. Это послужило поводом для исключения пациента из дальнейшего лечения. Развитие генерализованной аллергической реакции связано с образованием нейтрализующих антител к натализумабу.

Возможность возникновения редкого, но тяжелого осложнения в результате применения натализумаба – прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) [6] требует строгого отбора пациентов с учетом показаний и возможных противопоказаний, четкого следования разработанному алгоритму стратификации рисков ПМЛ, что способствуют достижению высокой эффективности терапии и снижению рисков развития возможных осложнений. В нашей практике случаи ПМЛ на фоне терапии Н не зафиксированы.

Выводы

– применение натализумаба обеспечивает лучший контроль течения у больных РРС, позволяет замедлить прогрессирование неврологических нарушений и, соответственно, снизить скорость наступления инвалидизации пациентов с исходным агрессивным течением заболевания;

– значительное уменьшение частоты обострений позволило существенно снизить число госпитализаций, что позитивно сказывается на качестве жизни больных РС;

– натализумаб, являясь одним из высокоэффективных препаратов нового поколения для лечения РС, обладает хорошей переносимостью и достаточно низкой частотой побочных явлений при соблюдении алгоритма отбора пациентов и выполнения требований контроля терапии.

Список литературы

1. *Малик О.* Рассеянный склероз: краткий справочник / О. Малик, Э. Доннелли, М. Барнетт. – М.: Практическая медицина, 2015. – 126 с.
2. *Шмидт Т. Е.* Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 272 с.
3. *Гусев Е. И.* Рассеянный склероз: клиническое руководство / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко. – М.: Реал Тайм, 2011. – 528 с.
4. *Гусев Е. И.* Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания: клиническое руководство / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко. – М., 2004.
5. *Шмидт Т. Е.* Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 272 с.
6. *Хачанова Н. В.* Обновленная стратификация риска и план минимизации рисков развития натализумаб-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии / Н. В. Хачанова, М. В. Давыдовская, Е. П. Евдошенко // РМЖ. – 2017. – № 13. – С. 930–934.