

Результаты исследования эффективности авонекса при рассеянном склерозе

А.В. Переседова, Н.И. Стойда, Л.Ш. Аскарова, М.Н. Захарова, Л.С. Адарчева, А.С. Ниязбекова, О.В. Трифонова, О.Ю. Реброва, И.А. Завалишин

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

В статье обобщены результаты двухлетнего лечения авонексом 34 больных ремиттирующим рассеянным склерозом. На фоне терапии показано достоверное уменьшение активности патологического процесса, характеризующееся снижением количества обострений и увеличением числа пациентов без эксацербаций. Выявлено уменьшение степени инвалидизации пациентов по шкале EDSS. В целом, отмечена хорошая переносимость лечения препаратом.

Ключевые слова: рассеянный склероз, терапия, авонекс

Последние два десятилетия ознаменовались значительными достижениями в терапии, модулирующей течение рассеянного склероза (РС), что обусловлено, прежде всего, расширением возможностей назначения пациентам современных эффективных дорогостоящих лекарственных средств. Одновременно расширение спектра препаратов усложняет корректный выбор лечения, основанного на индивидуальном подходе при данном заболевании.

В связи с этим в настоящее время обсуждаются две принципиально различные схемы терапии, влияющей на течение РС: эскалационная (возрастающая) и индукционная [5]. Индукционный подход подразумевает первоначально более агрессивное влияние на иммунную систему, в то время как эскалационная схема предполагает начинать лечение с более мягких препаратов с переходом, в случае их неэффективности, к более агрессивным методам.

К препаратам первой линии относятся глатирамер ацетат и интерфероны- β (ИФН- β), к препаратам второй линии — иммуносупрессанты (митоксантрон и циклофосфамид) и натализумаб, третья линия включает комбинацию препаратов, четвертая — очень интенсивную иммуносупрессию (трансплантацию аутологичного костного мозга, высокие дозы циклофосфамида). В случае неэффективности первого лекарственного средства существует возможность выбора: назначить другой препарат этой же линии или перейти к более агрессивным методам лечения.

Различная частота и доза введения доступных на фармацевтическом рынке ИФН- β ставит перед неврологом проблему определения оптимальной терапевтической стратегии при выборе одного из препаратов этой группы при ремиттирующем РС (РРС). По мнению ряда авторов [3], существует несколько конкурирующих факторов, определяющих клиническую эффективность этих лекарственных

средств: сопоставление различных доз одного и того же лекарственного средства при одинаковой частоте введения в ряде исследований свидетельствовало о преимуществах более высокой дозы [7, 9], по другим данным — увеличение дозы лекарственного средства не привело к большей клинической эффективности [2, 4]. Вероятно, существует определенный диапазон частоты и дозы ИФН- β , определяющий максимальный клинический эффект, однако необходимо учитывать возможную индивидуальную вариабельность.

По мнению S.M. Freedman [6], анализ различных проведенных исследований у пациентов с РРС предполагает, что ИФН- β с большей частотой или более частым введением (ИФН- β 1b — бетаферон, ИФН- β 1a для подкожного введения — ребиф) не обязательно обеспечивают лучший длительный эффект по сравнению с низкодозным и низкочастотным режимом (ИФН- β 1a для внутримышечного введения — авонекс). В некоторых случаях высокочастотная и высокодозная терапия может увеличивать частоту побочных эффектов и выработку нейтрализующих антител, что уменьшает эффективность такой терапии с течением времени.

Для выработки корректной индивидуальной стратегии назначения иммуномодулирующих препаратов при РС российским неврологом важен собственный опыт их использования, в связи с чем представлялось целесообразным обобщить полученные в НЦН РАМН результаты лечения больных РРС интерфероном- β 1a (авонекс) для внутримышечного введения.

Характеристика больных и методы исследования

Группа пациентов РС, получавших терапию авонексом, включала 34 человека (24 женщины и десять мужчин), возраст которых составил $32,2 \pm 9,6$ лет, длительность заболевания на момент начала лечения — три [1; 8] года. У всех пациентов отмечалось ремиттирующее течение болезни. Число обострений за последний год до начала

лечения составило 1 [1; 1], балл по шкале EDSS на момент начала терапии — $2,4 \pm 1,0$. При этом у пациентов отсутствовали какие-либо другие неврологические заболевания, обуславливающие имеющиеся симптомы, для женщин исключались беременность и лактация. Пациенты могли ранее получать или не получать иммуномодулирующую терапию.

Лечение авонексом проводилось по стандартной схеме: 30 мкг (6 млн МЕ) один раз в неделю внутримышечно. В начале терапии проводилось титрование дозы. Динамическое наблюдение за пациентами включало осмотры на момент начала терапии и далее через каждые три месяца. При каждом визите больного проводился неврологический осмотр с оценкой степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS. Анализировались число обострений, переносимость лечения, а именно — выраженность гриппоподобных и местных реакций, изменения лабораторных показателей и другие побочные эффекты, а также необходимость отмены препарата по медицинским показаниям и случаи отказа больных от продолжения курса терапии.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). В случае распределений признаков, отличных от нормальных, они описывались медианами (Me) и квартилями Q_1 и Q_3 в формате Me [Q_1 ; Q_3]; в обратном случае — средними (M) и среднеквадратическими отклонениями (s) в формате $M \pm s$. Анализ частот встречаемости признаков проводился с использованием критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. При сравнении связанных групп по количественным признакам применялись метод Вилкоксона, дисперсионный анализ по Фридмену. Во всех видах статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Результаты

Одним из основных параметров эффективности иммуномодулирующей терапии РС является снижение числа обострений. В группе, закончившей двухлетний курс терапии авонексом ($n = 15$), при сравнении данного показателя за два года до терапии и за два года лечения отмечено статистически значимое снижение числа экзacerbаций: 2 [1; 3], $M = 1,8$ и 0 [0; 1], $M = 0,7$ соответственно ($p < 0,05$).

При анализе числа обострений отдельно по годам до назначения авонекса отмечено нарастание числа экзacerbаций,

таблица 1: Число обострений при РС до и на фоне лечения авонексом

Анализируемый период	Число обострений
За предпоследний год до лечения ($n = 15$)	1 [0; 1] $M = 0,8$
За последний год до лечения ($n = 15$)	1 [1; 1] $M = 1$
Первый год терапии ($n = 15$)	0 [0; 1] $M = 0,3$
Второй год терапии $n = 15$:	0 [0; 1] $M = 0,3$
p_{1-2}	0,008
p_{2-3}	0,011
p_{3-4}	1,000

таблица 2: Распределение больных РС в зависимости от числа обострений за два года до лечения и за два года на фоне лечения авонексом

Число обострений	За два года до лечения авонексом ($n = 34$)		За два года лечения авонексом ($n = 15$)		p
	чел.	%	чел.	%	
Без обострений	1	3	11	73	<0,001
С обострениями, из них:	33	97	4	27	<0,001
	одно обострение		3		
	два обострения		1		
	три обострения		—		
p_{1-2}	<0,001		<0,05		

баций, в то время как на первом году лечения наблюдалось статистически значимое уменьшение числа обострений. На втором году лечения число атак РС оставалось таким же низким, как и на первом году лечения (табл. 1).

Полученные результаты подтверждаются также частотным анализом распределения больных с РС в зависимости от числа обострений до и на фоне лечения авонексом. Если до терапии статистически значимо преобладало число больных с обострениями, то на ее фоне отмечено противоположное соотношение (табл. 2).

При анализе распределения пациентов в зависимости от наличия обострений отдельно по годам на предпоследнем году до назначения авонекса не отмечено значимых различий между числом пациентов с обострениями РС и без них, хотя за последний год до терапии преобладали пациенты с экзacerbациями болезни, что отражает нарастание активности патологического процесса. В то же время на первом и втором году лечения у значимо большего процента пациентов острых атак РС не отмечалось (табл. 3).

Таким образом, за два года лечения авонексом при РС отмечено достоверное уменьшение активности патологического процесса, характеризующееся снижением числа обострений и увеличением процента больных без экзacerbаций болезни.

Другим важным критерием оценки эффективности иммуномодулирующей терапии при РС считается предупреждение нарастания инвалидизации пациентов. Выявлено ста-

таблица 3: Распределение больных РС в зависимости от числа обострений отдельно по годам до и на фоне лечения авонексом

Число обострений	До лечения авонексом				На фоне терапии авонексом			
	Предпоследний год ($n = 34$)		Последний год ($n = 34$)		Предпоследний год ($n = 34$)		Последний год ($n = 34$)	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
Без обострений	18	53	3	9	28	82	11	73
С обострениями	16	47	31	91	6	18	4	27
p_{1-2}	—		<0,001		<0,001		<0,05	

таблица 4: Динамика степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS за два года лечения авонексом

Даты осмотра	Степень тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS	p (критерий Вилкоксона)
На момент начала терапии (n = 34)	2 [1,5; 3,5] M = 2,4	
Через три месяца от начала терапии (n = 34)	2 [1,5; 3] M = 2,3	$p_{1-2} < 0,05$
Через шесть месяцев от начала терапии (n = 34)	2 [1,5; 3,0] M = 2,1	$p_{1-3} < 0,01$
Через девять месяцев от начала терапии (n = 34)	2 [1,5; 3,0] M = 2,1	$p_{1-4} < 0,01$
Через 12 месяцев от начала терапии (n = 33)	2 [1,5; 3,0] M = 2,1	$p_{1-5} < 0,01$
Через 15 месяцев от начала терапии (n = 15)	2 [1,5; 2,5] M = 2,2	$p_{5-6} = 1,00$
Через 18 месяцев от начала терапии (n = 15)	2 [1,5; 2,5] M = 2,2	$p_{5-7} = 0,108$
Через 21 месяц от начала терапии (n = 15)	2 [1,5; 2,5] M = 2,2	$p_{5-8} = 0,108$
Через 24 месяца от начала терапии (n = 14)	2 [1,5; 2,5] M = 2,2	$p_{5-9} = 1,000$
p_{1-5} (критерий Фридмана)	<0,05	
p_{1-9} (критерий Фридмана)	<0,05	

статистически значимое уменьшение степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS в динамике при сравнении показателей в начале терапии и через год лечения, а также стабилизация показателей шкалы EDSS во втором году применения авонекса (табл. 4).

Помимо оценки эффективности любой, в том числе и иммуномодулирующей, терапии, важное значение имеет и безопасность применения лекарственных средств.

При оценке частоты встречаемости побочных эффектов на первом году терапии авонексом статистически значимых различий между числом больных с побочными эффектами и без них не выявлено, в то время как на протяжении всего второго года лечения преобладало число пациентов без побочных эффектов (табл. 5).

таблица 5: Распределение больных РС в зависимости от наличия побочных эффектов в различные сроки лечения авонексом

Сроки наблюдения, месяцы	Без побочных эффектов		С побочными эффектами		p
	чел.	%	чел.	%	
1-3 (n = 34)	15	44	19	56	-
4-6 (n = 34)	17	50	17	50	-
7-9 (n = 34)	20	59	14	41	-
10-12 (n = 33)	19	58	14	42	-
13-15 (n = 15)	13	87	2	13	<0,001
16-18 (n = 15)	13	87	2	13	<0,001
19-21 (n = 15)	13	87	2	13	<0,001
22-24 (n = 15)	13	87	2	13	<0,001

таблица 6: Распределение больных РС в зависимости от наличия гриппоподобных и местных реакций в различные сроки лечения авонексом

Сроки наблюдения, месяцы	Гриппоподобный синдром		Местные реакции	
	чел.	%	чел.	%
1-3 (n = 34)	18	53	1	3
4-6 (n = 34)	16	47	1	3
7-9 (n = 34)	13	38	1	3
9-12 (n = 33)	13	39	1	3
13-15 (n = 15)	2	13	0	0
16-18 (n = 15)	1	7	1	7
19-21 (n = 15)	1	7	1	7
22-24 (n = 15)	0	0	1	7
p_{1-8}	<0,05		-	

При более детальной оценке различных побочных эффектов, характерных для терапии любыми интерферонами- β , выявлено, что частота встречаемости местных реакций (отмечены только в легкой степени) не отличалась на протяжении двух лет лечения, в то время как частота встречаемости гриппоподобного синдрома на втором году терапии значимо меньше, по сравнению с первым годом лечения (табл. 6).

За два года лечения авонексом изменения лабораторных показателей отмечены у четырех (12%) пациентов, из них изменения печеночных ферментов — у трех человек, повышение антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину — у одного человека. Лечение авонексом было прекращено: у одного человека — в связи с развитием аутоиммунного тиреоидита, у одного — из-за повышения уровня печеночных ферментов более чем в пять раз по сравнению с верхней границей нормы, у двух человек — по желанию пациентов. Остальные 15 человек, не включенные в проанализированную группу за второй год лечения, после первого года терапии продолжили лечение под наблюдением в региональных медицинских учреждениях.

Обсуждение

Суммируя данные, полученные за два года лечения авонексом при ремиттирующем РС, следует отметить:

- достоверное уменьшение активности патологического процесса, характеризующееся снижением числа обострений и увеличением числа больных без эксацербаций;
- снижение и предупреждение прогрессирования степени инвалидизации пациентов (по шкале EDSS);
- хорошую переносимость терапии со снижением частоты побочных эффектов, в частности гриппоподобного синдрома.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, отмечающих замедление прогрессирования неврологического дефицита и когнитивных нарушений на фоне терапии интерфероном- $\beta 1a$ для внутримышечного введения, снижение частоты обострений при РС. Также

отмечен позитивный эффект по нейровизуализационным параметрам, в том числе замедление прогрессирования атрофии мозга, преимущественно серого вещества [10, 11].

Механизмы, обеспечивающие замедление прогрессирования атрофии именно серого вещества головного мозга при РС на фоне лечения ИФН-β1а для внутримышечного введения точно не установлены. Обсуждается не прямое влияние препарата за счет замедления аккумуляции очагов демиелинизации, в том числе и кортикальной локализации, а также возможность неточной оценки степени атрофии белого вещества за счет влияния отека, воспалительной инфильтрации, глиоза, замещающего потерю аксонов.

Одной из существенных проблем длительной терапии, модулирующей течение РС, является приверженность больных к данному виду лечения. В проанализированной нами группе только два (6%) человека отказались от продолжения лечения авонексом по собственному желанию. Согласно результатам других исследователей, из 2146 пациентов, получавших лечение ИФН-β1а для внутримышечного лечения, через шесть, 12 и 18 месяцев от начала терапии курс инъекций прекратили соответственно 11,5%, 22,6% и 30,6% больных. При этом наименьшая частота прекращения лечения показана именно при назначении ИФН-β1а для внутримышечного лечения по сравнению с другими ИФН-β и глатирамером [8].

В связи с высокой стоимостью препаратов, модулирующих течение РС, и риском развития различных побочных

эффектов актуальным представляется анализ информации об эффективности данных лекарственных средств при длительном их использовании. Относительно ИФН-β1а для внутримышечного введения опубликованы результаты обследования пациентов, которые в среднем 15 лет назад были рандомизированы для участия в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании данного препарата [1]. На момент обследования пациенты, по-прежнему получающие ИФН-β1а для внутримышечного введения, имели более низкий показатель EDSS, меньшее нарастание EDSS относительно первоначальных данных по сравнению с пациентами, не получающими терапии или проходящими лечение другими препаратами. В последней группе 29% больных за прошедший период использовали три или более препарата, модулирующих течение РС, что позволяет предположить более агрессивное течение болезни с рефрактерностью к терапии в данной группе пациентов.

Принимая во внимание наличие терапевтического окна, результаты исследования подчеркивают необходимость ранней идентификации пациентов, у которых может не наблюдаться оптимальный эффект при использовании препаратов первой линии. Определение ранних предикторов (клинических или МРТ-параметров) будет способствовать правильному терапевтическому выбору уже на начальных этапах лечения и, в конечном итоге — предупреждению инвалидизации и сохранению трудоспособности пациентов с РС.

Список литературы

1. *Bermel R.A., Weinstock-Guttman B., Bourdette D. et al.* Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult. Scler.* Online First, published on February 18, 2010.
2. Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of New Dose (BEYOND). Press Release, Bayer Healthcare AG, October 29, 2007.
3. *Boster A., Racke M.K.* Pharmacotherapy of multiple sclerosis: the PROOF trial. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 1235–1237.
4. *Clanet M., Radue E.W., Kappos L. et al.* A randomized, double-blind dose comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002; 59: 1507–1517.
5. *Comi G.* Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neurol. Sci.* 2008; 29 (Suppl. 2): 253–255.
6. *Freedman S.M.* Dose response to interferon therapy in multiple sclerosis: an evaluation of the evidence. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 547–557.
7. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498–1504.
8. *Reynolds M.W., Stephen R., Seaman C., Rajagopalan K.* Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26: 663–674.
9. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655–661.
10. *Zidanov R., Locatelli L., Cookfair D. et al.* Interferon beta-1a slows progression of brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis predominantly by reducing gray matter atrophy. *Mult. Scler.* 2007; 13: 490–501.
11. *Zidanov R., Munschauer F.E., Ramanathan M. et al.* Clinical efficacy, effects on MRI and tolerability of weekly intramuscular interferon-beta-1a in patients with MS and CIS. *Drugs Today* 2008; 44: 601–613.

Results of the study of avonex efficiency in multiple sclerosis

A.V. Peresedova, N.I. Stoida, L.Sh. Askarova, M.N. Zakharova, L.S. Adarcheva, A.S. Niyazbekova,
O.V. Trifonova, O.Yu. Rebrova, I.A. Zavalishin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: multiple sclerosis, therapy, avonex

Results of the two-year treatment with avonex of 34 patients with relapsing remitting multiple sclerosis are summarized. This study provides evidence for the significant decrease in activity of the pathological process in patients treated with avonex, which is con-

firmed by the reduction of the relapse rate and the increase of the proportion of patients remaining exacerbation-free. The decrease of the EDSS score has also been shown. In general, avonex was tolerated well in patients under study.

Контактный адрес: Переседова Анастасия Вячеславовна, докт. мед. наук, старш. науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН. Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-44-45; e-mail: neuro_inf@neurology.ru

Н.И. Стойда – канд. мед. наук, врач 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

Л.Ш. Аскарова – канд. мед. наук, науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

М.Н. Захарова – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

Л.С. Адарчева – канд. мед. наук, врач 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

А.С. Ниязбекова – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

О.В. Трифонова – канд. мед. наук, науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

О.Ю. Реброва – докт. мед. наук, зав. лаб. медицинской информатики НЦН РАМН;

И.А. Завалишин – докт. мед. наук, проф., зав. 6-м неврологическим отделением НЦН РАМН (Москва).