

# Авонекс в превентивной терапии рассеянного склероза

Профессор Н.Н. Спирин, профессор А.Н. Бойко

Ярославская государственная медицинская академия, РГМУ

Самым распространенным демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы является рассеянный склероз, который поражает молодых трудоспособных людей и быстро приводит их к инвалидизации. В последние годы достигнут существенный прогресс в терапии рассеянного склероза (РС). Наряду с традиционным лечением, включающим терапию обострения болезни и симптоматическое лечение, появилась возможность управления течением заболевания посредством профилактики его возможных обострений. Основой превентивной терапии РС стали препараты длительного применения (препараты интерферона и глатирамера ацетат), оказывающие комплексное противовоспалительное, иммуномодулирующее и нейропротективное действие.

Одним из препаратов данного направления является **Авонекс (AVONEX®)** – высокоочищенный рекомбинантный интерферон  $\beta$ -1a (IFN- $\beta$ -1a), имеющий аминокислотную последовательность, аналогичную природному IFN- $\beta$ -1a человека. Действующее вещество препарата, также как естественный  $\beta$ -интерферон, существует в гликозилированном виде, что положительно влияет на его фармакокинетические свойства (стабильность, активность, биораспределение, период полувыведения препарата).

В странах Европы и США **Авонекс входит в группу лидеров среди препаратов для лечения РС и рассматривается как золотой стандарт терапии**. По данным IMS, на 2002 год более 140 000 пациентов в мире проходили курс лечения препаратом Авонекс [7].

В России накапливается опыт использования Авонекса, количество больных, которые получают препарат постоянно увеличивается. Расширение спектра используемых в лечении РС лекарственных средств позволяет неврологу индивидуализировать проводимую терапию, что особенно важно в свете последних данных об избирательной эффективности интерферонов у различных групп пациентов.

Высокая эффективность препарата Авонекс была подтверждена рядом многоцентровых исследований. Впервые возможность и тактика применения препарата Авонекс **при ремиттирующем РС** были продемонстрированы в исследовании **Pivotal Trial** [8]. Этим исследованием на основании данных клинического обследования и магнитно-резонансной томографии была доказана безопасность и эффективность препарата в дозировке 30 мкг в/м 1 р/нед. В указанной дозировке Авонекс уменьшает скорость прогрессирования РС на 37% по сравнению с плацебо [8,16] (рис. 1), снижает количе-

ство обострений на 32% [8], количество очагов, накапливающих контраст на 89% и гипоинтенсивных T1-очагов по данным МРТ на 68% [8,19,20], когнитивные нарушения на 47% [4]. Анализ данных МРТ, проведенных во время клинического испытания Авонекса при ремиттирующем РС, позволил заключить, что через два года IFN- $\beta$ -1a на 55% замедлил прогрессирование общих атрофических изменений в головном мозге по сравнению с плацебо [18].

Получены убедительные доказательства позитивного влияния Авонекса на выраженность локального **нейродегенеративного процесса**: в группе больных, получавших плацебо, за два года объем T1-очагов увеличился на 29,2%, в то время как на фоне Авонекса – лишь на 11,8%).

На основании последующего клинического исследования сравнительной эффективности препарата при ремиттирующем РС (**Dose Comparison Study** [1]), проводившегося в течение 4-х лет без повторной рандомизации были получены следующие выводы: эффективность Авонекса в дозировке 30 мкг сохранялась в течение 4 месяцев после отмены, дополнительных преимуществ в увеличении дозировки до 60 мкг не обнаружено, подтверждена безопасность и хорошая переносимость препарата при длительном применении, отмечена низкая иммуногенность (низкий уровень нейтрализующих антител), что может иметь большое значение при длительном эффективном использовании препарата.

Другим важным аспектом назначения препаратов  $\beta$ -интерферона при РС является их профилактическое применение у пациентов с высоким риском развития РС. Применение Авонекса **при клинически изолированном синдроме (CIS)** было изучено в исследовании **CHAMPS Trial** [4].

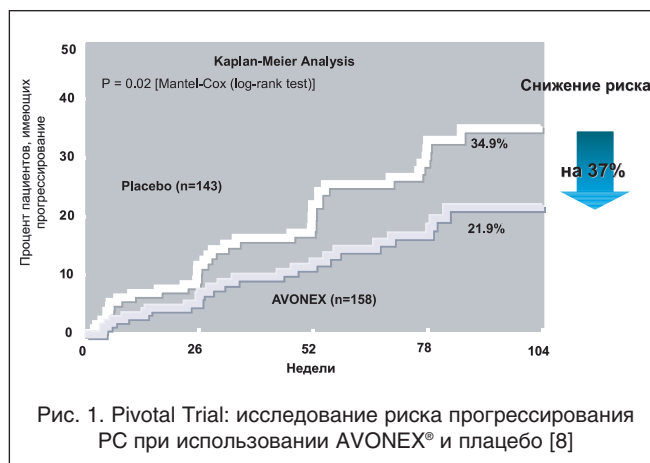


Рис. 1. Pivotal Trial: исследование риска прогрессирования РС при использовании AVONEX® и плацебо [8]

В частности, было показано, что IFN- $\beta$ -1a (Авонекс) снижает риск вероятности развития достоверного РС на 44%, а при его развитии снижает риск следующего обострения у пациентов высокого риска после первой атаки на 66% [12]. Препарат снижает риск развития клинически достоверного РС за период 2-х лет как в группе в целом (18%), так во всех исследованных подгруппах (при ретробульбарном неврите – 12%, при поражении ствола и мозжечка – 20%, при поражении спинного мозга – 25%) [12]. Эффективность использования Авонекса была подтверждена данными МРТ: прогрессирование процесса в виде появления новых или увеличения старых Т2-взвешенных очагов в течение 2 лет сократилось на фоне приема препарата на 57%, количество Т2-взвешенных очагов в сравнении с группой плацебо уменьшилось на 67%, а их объем сократился на 91% [10] (рис. 2)

Пациенты с ретробульбарным невритом с наличием МРТ очагов имеют высокий риск развития РС [21], то есть ретробульбарный неврит может рассматриваться в качестве CIS, что было доказано на основании результатов *Stockholm Optic Neuritis Study* (1/1 1990 – 31/12 1995). В конце исследования (1996) в качестве меры терапии было рекомендовано использование любого  $\beta$ -интерферона, однако, на основании CHAMPS Trial (1999) предпочтение было отдано интерферону- $\beta$ -1a (Авонекс), что было подтверждено в 2002 в исследовании EMEA [21].

Исследование CHAMPS Trial четко показало, что использование препарата Авонекс в дебюте РС является наиболее предпочтительным. AVONEX® – первый и единственный интерферон для лечения пациентов с высоким риском развития достоверного РС при наличии клинически изолированного синдрома (CIS) после первого эпизода демиелинизации (EMEA, 2002). Использование Авонекса уже на самых ранних стадиях достоверно замедляет развитие демиелинизирующего заболевания после изолированного клинического синдрома у больных с вероятным РС, что существенно улучшает прогноз и делает его применение жизненно необходимым. Существует небольшой риск лечения пациентов после CIS, не имеющих РС, однако, он оправдан, так как пациенты платят слишком большую цену за позднее начало терапии [21]. Это подтверждается результатами исследований *PRISMS* (длительность наблюдений 4 года) и *Rudick* с соавт., (длительность наблюдений 8 лет). Использование препарата Авонекс у пациентов с CIS при изначально негативном прогнозе (многоочаговость, высокая активность по данным МРТ и др.) значительно улучшает его [21].

Особого внимания заслуживает применение препарата Авонекс **при вторично-прогрессирующем РС**. Исследование *IMPACT* показало, что при данном варианте течения РС в ходе лечения в дозировке 60 мкг в/м 1 р/нед скорость прогрессирования базового индекса MSFC за 2 года уменьшилась на 40% по сравнению с плацебо, сократилось количество активных очагов на МРТ, накапливающих парамагнитный контраст. Имелось достоверное уменьшение частоты обострений на 33% по сравнению с плацебо, достоверно увеличилось количе-



**АВОНЕКС является препаратом № 1 в мире  
для лечения рассеянного склероза.  
Наибольшее количество  
врачей-неврологов в мире  
доверяет препарату АВОНЕКС\***

(\* IMS, Data on File, 2002)

**АВОНЕКС™**  
Интерферон бета-1a (в/м инъекция еженедельно)

П №011677/01-2000 МЗ РФ от 10.02.2000

*Перспективно и удобно*



ГЕДЕОН РИХТЕР А.О.

**BIIGEN IDEC**

Представительство «Гедеон Рихтер» АО в Москве  
123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7  
Тел.: (095) 363-39-50. Факс: (095) 363-39-49  
E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

ство больных, не имевших обострений, отмечена статистически значимая позитивная динамика данных шкалы качества жизни больных РС (HRQOL), связанного с физическим здоровьем, однако, не было выявлено статистически значимого улучшения состояния пациентов по шкалам, оценивающим способность к передвижению (EDSS and T25FW).

Таким образом, в результате проведенных в Европе и США исследований (табл. 1) показано, что Авонекс достоверно снижает активность патологического (как воспалительного, так и нейродегенеративного) процесса при РС, уменьшает инвалидизацию, улучшает прогноз заболевания и качество жизни пациентов с рассеянным склерозом.

В последние годы опубликовано несколько сравнительных исследований препаратов  $\beta$ -интерферона (исследование **EVIDENCE, INCOMIN**, 2002), позволяющих предположить, что более частое введение больших доз в среднем более эффективно. По мнению большинства мировых ведущих специалистов в области лечения РС, данные исследования не лишены серьезных методических недостатков, что не позволяет сделать однозначные выводы. До настоящего времени не доказана линейная зависимость клинической эффективности  $\beta$ -интерферона с используемой дозой или частотой введения препарата.

Авонекс официально зарегистрирован в Российской Федерации как средство для лечения больных, страдающих ремиттирующей формой РС, и входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (распоряжение Правительства РФ от 20.03.2003 №357-р). Препарат выпускается в виде лиофилизированного порошка во флаконах, содержащих 6 млн. международных единиц (МЕ) или 30 мкг IFN- $\beta$ -1a. Каждая упаковка содержит четыре флакона препарата в комп-

лекте со шприцами, заполненными растворителем (стерильная вода для инъекций), и иглами для растворения и внутримышечного введения препарата. Авонекс вводится внутримышечно один раз в неделю в дозе 6 млн. МЕ (30 мкг) IFN- $\beta$ -1a. Одна упаковка препарата предназначена для лечения одного больного в течение четырех недель. Больные во время обострения рассеянного склероза могут получать Авонекс одновременно с кортикостероидными препаратами или АКТГ.

Известными **преимуществами препарата** являются:

1. Удобство применения (вводится один раз в неделю внутримышечно в небольшой дозировке – 30–60 мкг, что позволяет улучшить переносимость длительного лечения при достаточной его эффективности),
2. Малое количество побочных эффектов по сравнению с аналогичными препаратами,
3. Удобство в хранении и транспортировке (является единственным препаратом IFN- $\beta$ , который хранится и транспортируется при температуре от 2 до 25°C, то есть не требует условий холодильника),
4. Стоимость курсового лечения Авонексом в России меньше, чем подобными препаратами, при сходной эффективности,
5. Низкий уровень нейтрализующих антител при лечении Авонексом (2–5% случаев), в сравнении с IFN- $\beta$ -1b (35–45%). Известно, что нейтрализующие антитела значительно снижают эффективность применяемых препаратов на 12 – 24 месяце терапии и, соответственно, их низкий уровень является предпосылкой для улучшения терапевтических результатов. Нейтрализующие антитела уменьшают биологическую и клиническую эффективность  $\beta$ -интерферона и способны перекрестно связываться с разными его препаратами. Иммуногенность различных препаратов интерферона- $\beta$  является

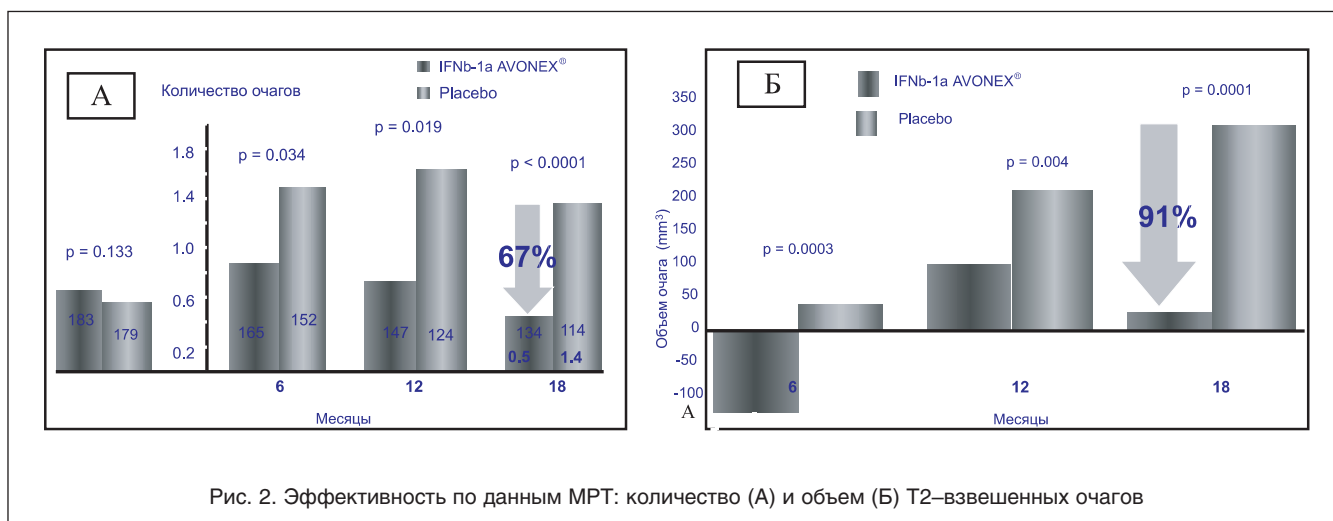


Рис. 2. Эффективность по данным МРТ: количество (А) и объем (Б) T2-взвешенных очагов

Тип течения	Исследование	Год	Число пациентов	Продолжительность
Ремиттирующий РС	Фаза III	1996	301	2 года
Клинически изолированный синдром (CIS)	CHAMPS	2000	383	3 года
Первично-прогрессирующий	Фаза II	2000	50	2 года
Вторично-прогрессирующий РС	IMPACT	2001	436	2 года
Ремиттирующий РС/Вторично-прогрессирующий РС	Dose-Comparison	2000	802	3 года



одним из факторов, которые следует учитывать при начале терапии: IFN- $\beta$ -1b является более иммуногенным по сравнению с IFN- $\beta$ -1a.

При лечении препаратом Авонекс, как и при использовании других IFN- $\beta$ , могут наблюдаться нежелательные побочные проявления. При проведении клинического испытания III фазы только 4% больных выбыли из испытания из-за побочных эффектов. Наиболее характерным побочным эффектом для IFN- $\beta$  является гриппоподобный синдром, характеризующийся повышением температуры тела, ознобом, утомляемостью, головной болью и миалгиями. Эти симптомы могут быть купированы или значительно уменьшены следующими мероприятиями: введением Авонекса в вечернее время (после 18 часов) перед сном; назначением парацетамола в дозе 0,5–1 г за 30–40 минут до инъекции Авонекса (максимальная доза парацетамола составляет 1 г 4 раза в сутки).

Гриппоподобный синдром чаще регистрируется в раннем периоде терапии; его частота и выраженность уменьшаются с течением времени. Авонекс не оказывает прямого влияния на кардиоваскулярную систему, однако, гриппоподобный синдром может стимулировать декомпенсацию у пациентов с сердечной недостаточностью.

$\beta$ -интерфероны могут вызывать развитие депрессии и суицидальных намерений. Это особенно важно, так как подобные проявления встречаются среди пациентов с рассеянным склерозом чаще, чем в популяции в целом. При появлении признаков депрессии пациент должен быть обследован, и ему должно быть назначено соответствующее лечение.

Внутримышечное введение Авонекса редко вызывает боль и воспаление в области введения препарата, за весь период клинических испытаний не было зарегистрировано ни одного случая некроза в месте инъекций.

Опыт использования Авонекса в лечении РС у детей и подростков на настоящий момент еще достаточно ограничен. Изучена эффективность IFN- $\beta$ -1a в/м или п/к (15 чел.) и IFN- $\beta$ -1b (1 чел.) у 16 детей и подростков до 18 лет (10–17 лет) с ремиттирующим РС в стандартных «взрослых» дозах [11]. По результатам исследования показано, что клиническая эффективность препаратов и результаты динамического МРТ-исследования на фоне лечения сравнимы с таковыми у взрослых. Регистрировались типичные для  $\beta$ -интерферонов побочные реакции: гриппоподобный синдром в течение первых недель применения у 11 пациентов, миалгия – 3, местные реакции – 3, транзиторное повышение печеночных трансаминаз – 1.

В США в 2001 году проведено ретроспективное исследование с помощью стандартного опросника для выявления опыта лечения РС у детей и подростков препаратом Авонекс. Продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость терапии РС препаратами IFN- $\beta$ -1a в/м у 33 пациентов в возрасте от 8 до 15 лет с ремиттирующим РС. Длительность лечения составляла от 5 до 36 месяцев (в среднем 17 месяцев) [22].

Особого внимания заслуживает изучение Авонекса у больных с начальными симптомами РС; у больных с «мягкими» формами заболевания; у соматически ослабленных пациентов РС (с патологией печени, эндокринопатиями и пр.), тяжело переносящих частые инъекции препарата; у беременных женщин, больных РС, и некоторых других категорий пациентов с демиелинизирующим заболеванием, в которых использование больших доз бета-интерферона либо неоправдано, либо потенциально опасно.

Исследования сравнительной эффективности различных препаратов  $\beta$ -интерферона, как чрезвычайно важные для практической неврологии, безусловно, должны быть продолжены в адекватном дизайне, позволяющем получить ответ на вопросы об оптимальном препарате, оптимальной дозе, оптимальной кратности и оптимальном пути введения препарата для той или иной когорты больных РС. Целесообразно более четкое определение места Авонекса в комплексе патогенетической терапии РС и определение групп пациентов, которым показаны относительно небольшие дозы  $\beta$ -интерферона один раз в неделю. Дополнительная информация может быть получена в результате фармакогенетических исследований, анализа результатов МРТ и МРС-исследований при длительном наблюдении, данных нейрофизиологического, иммунологического и биохимического мониторинга, что позволит более точно выделить группы больных РС, нуждающиеся в применении конкретного препарата для длительной иммунокорректирующей терапии.

### Литература

1. Clanet et al. *ENS Meeting, Paris, France, 2001; Abstract 197*
2. Clanet et al. *Neurology 2002; 59:1507–1517*
3. Cohen et al. *AAN Meeting, Philadelphia, 2001; Abstract S20.003*
4. *Controlled High Risk Subjects AVONEX(r) Multiple Sclerosis Prevention Study, N Engl J Med, 2000; 343: 898–904*
5. Fischer JS, et al. *Ann Neurol 2000;48: 885–892*
6. *IFNB MS Study Group. Neurology. 1995;45: 1277*
7. *IMS, Data on File, 2002*
8. Jacobs LD et al. *Annals of Neurology 1996; 39: 285–294*
9. Jacobs LD et al. *N Engl J Med. 2000; 343: 898*
10. Kinkel et al; *Multiple Sclerosis,ECTRIMS 2001, 7, S11; 0–12*
11. Mikaeloff Y, Moreau T et al., *J Pediatr 2001; 136: 235–236*
12. Munschauer et al. *J.Neuroimmunol, 2002; 451:1678*
13. Perini, et al *J.Neuroimmunol, 2000; 451:1546*
14. *PRISMS Study Group. Lancet. 1998; 352:1498*
15. Ross et al. *Ann Neurol. 2000; 48:706*
16. Rudick RA, et al. *Neurology 1997; 49:358–363*
17. Rudick RA, et al. *Neurology 1998; 50:1266*
18. Rudick RA, et al. *Neurology 1999; 53:1698–1704*
19. Simon JH, et al. *Ann Neurol 1998; 43:79–87*
20. Simon JH, et al. *Neurology 2000; 55:185–192*
21. Soderstrom M., *Ann Neurol 2002; 48: 658*
22. Waubant E, Hietpas J et al., *Neuropediatrics 2001; 45:123–126*