

Авонекс в превентивной терапии рассеянного склероза: международный опыт использования препарата

Н.Н.Спирин

Avonex in the preventive therapy of multiple sclerosis: world experience

N.N.Spirin

В последние годы достигнут существенный прогресс в превентивной терапии рассеянного склероза (РС), причем его основой стали препараты длительного применения (препараты интерферона и глатирамера ацетат), оказывающие комплексное противовоспалительное, иммуномодулирующее и нейропротективное действие.

Одним из препаратов данного типа является «Авонекс» – высокоочищенный рекомбинантный интерферон бета-1а (ИНФб-1а), имеющий аминокислотную последовательность, аналогичную природному ИНФб-1а человека. Действующее вещество препарата, также как естественный ИНФб, существует в гликозилированном виде, что положительно влияет на его фармакокинетические свойства (стабильность, активность, биораспределение, период полувыведения 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 ИНФб-1а. Каждая упаковка содержит четыре флакона препарата в комплекте 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) ИНФб-1а. 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.

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 (IMS, Data on File, 2002). **Подтверждено, что на середину 2004 года в США на Авонекс приходится до 44 % доли рынка препаратов для лечения рассеянного склероза (boston.com).**

В России накапливается опыт использования Авонекса, однако, положительный мировой опыт заставляет российских неврологов обратить внимание на этот препарат и определить его место в лечении РС. Расширение спектра используемых в лечении РС лекарственных средств позволяет неврологу индивидуализировать проводимую терапию, что особенно важно в свете последних данных об избирательной эффективности препаратов класса интерферонов у различных групп пациентов.

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,

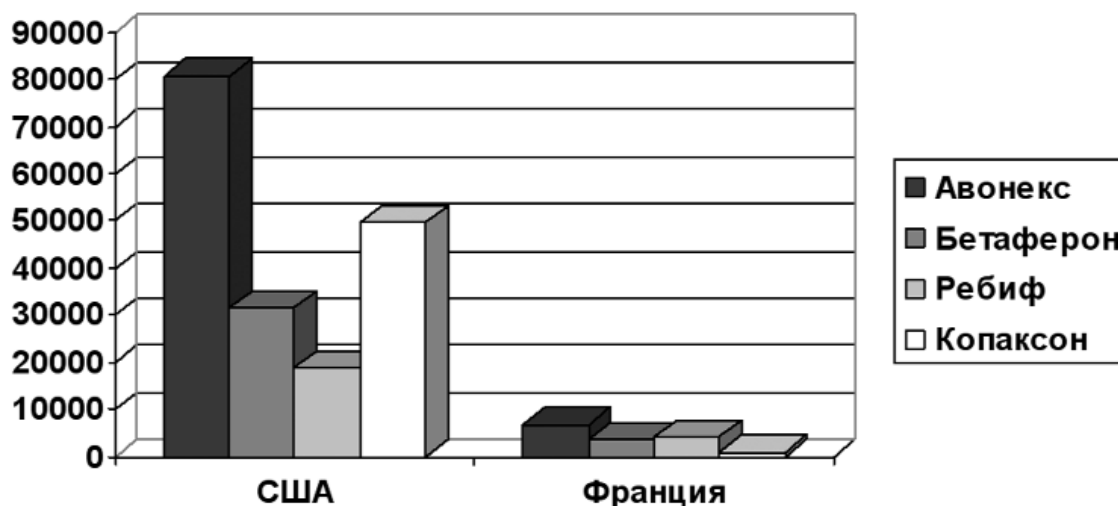


Рисунок 1. Распределение пациентов с РС по виду получаемого препарата для профилактики обострений.

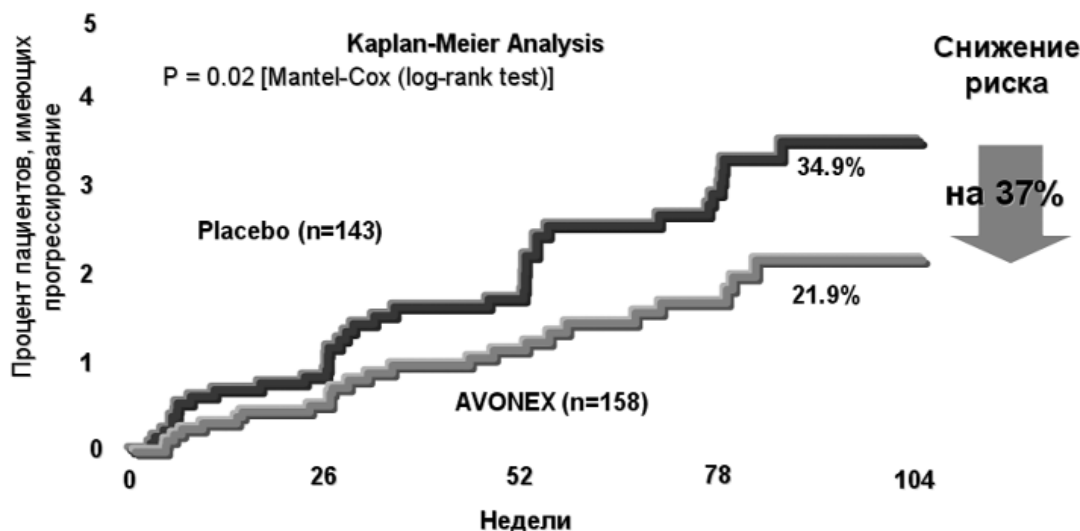


Рисунок 2. Pivotal Trial: исследование риска прогрессирования РС при использовании AVONEX® и плацебо [6].

- Удобство в хранении и транспортировке (является единственным препаратом ИНФб, который хранится и транспортируется при температуре от 2 до 25°C, то есть не требует условий холодильника),
- Стоимость курсового лечения Авонексом **более приемлема**, чем аналогичными препаратами, при сходной эффективности,
- Низкий уровень нейтрализующих антител при лечении Авонексом (2-5% случаев), в сравнении с бетафероном (35-45%) и ребифом (24-25%). 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.

Высокая эффективность препарата Авонекс была подтверждена рядом серьезных многоцентровых исследований. Впервые возможность и тактика применения препарата Авонекс при ремиттирующем РС были продемонстрированы в исследовании Pivotal Trial **в 1996 году** [6]. Этим исследованием на основании данных клинического обследования и магнитно-резонансной томографии была доказана безопасность и эффективность препарата в дозировке 30 мкг в/м 1р/нед. В указанной дозировке Авонекс уменьшает скорость прогрессирования на 37% по сравнению с плацебо [6, 14] (рис.2), снижает количество обострений на 32% [6], количество очагов, накапливающих контраст на 89% и гипоинтенсивных Т1-очагов по данным МРТ на 68% [6, 17, 18], когнитивные нарушения на 47% [4]. Анализ данных МРТ, проведенных во время клинического испытания Авонекса при ремиттирующем РС, позволил заключить, что через два года б-ИФН-1а на 55% замедлил прогрессирование общих атрофических изменений в головном мозге по сравнению с плацебо [16].

Получены убедительные доказательства позитивного влияния Авонекса на выраженность локального нейродегенеративного процесса: в группе

больных, получавших плацебо, за два года объем Т1-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 на 802** пациентах без повторной рандомизации, были получены следующие выводы: эффективность Авонекса в дозировке 30 мкг сохранялась в течение 4 месяцев, 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 ИНФб 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 [20].

Было показано, что 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% [10]. Препарат снижает риск развития клинически достоверного РС за период 2-х лет как в группе в целом (18%), так и во всех исследованных подгруппах (при ретробульбарном неврите – 12%, при поражении ствола и мозжечка – 20%, при поражении спинного мозга – 25%) [10]. 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 умень-

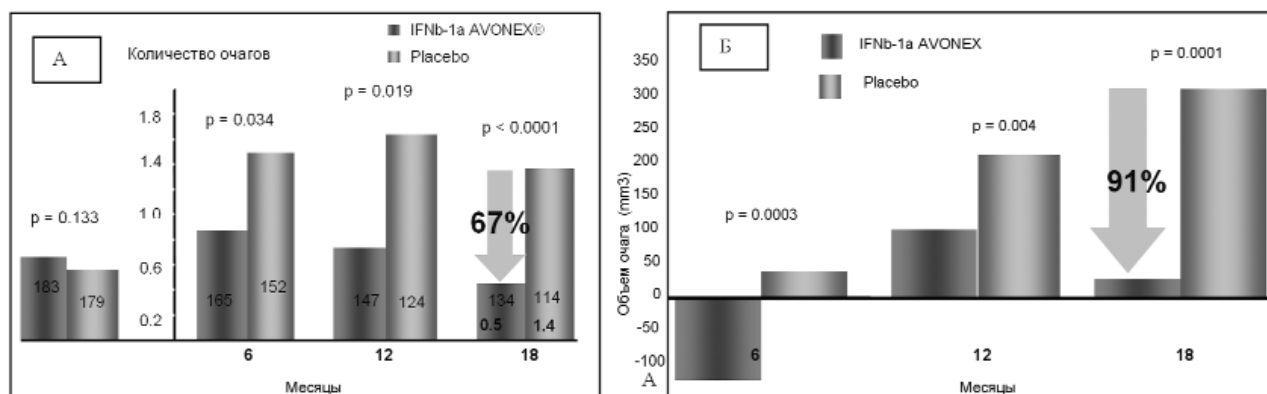


Рисунок 3. Эффективность по данным МРТ: количество (А) и объем (Б) Т2-взвешенных очагов.

шилось на 67%, а их объем сократился на 91% [8].

На основании результатов Stockholm Optic Neuritis Study (1/1 1990 – 31/12 1995) было доказано, что ретробульбарный неврит может рассматриваться в качестве CIS. **В конце исследования (1996) в качестве меры терапии было рекомендовано использование любого ИНФб, однако, на основании CHAMPS Trial (1999) разрешение было выдано только Авонексу, что было подтверждено в 2002 в исследовании EMEA [19].**

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 [19]. 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 [19].

Особого внимания заслуживает применение препарата Авонекс при вторично-прогрессирующем РС. Исследование ИМПАКТ 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 количество 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 ИНФб (в частности, исследование EVIDENCE, 2002), показавших, что более частое введение больших доз в среднем более эффективно, и, соответственно, несколько более выражены позитивные эффекты бетаферона и ребифа по сравнению с Авонексом. По мнению многих авторов, данные исследования не

Таблица 1. Сводные данные об исследованиях эффективности препарата AVONEX®.

Тип течения	Исследование	Год	Число пациентов	Длительность
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	ИМПАКТ	2001	436	2 года
Ремиттирующий РС / Вторично-прогрессирующий РС	Dose-Comparison	2000	802	3 года

лишены серьезных методических недостатков, что не позволяет сделать однозначные выводы. До настоящего времени не доказана линейная зависимость клинической эффективности ИНФб с используемой дозой или частотой введения препарата.

При лечении препаратом Авонекс, как и при использовании других ИНФб, 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 ИНФб 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). **Таким образом, однократное еженедельное применение Авонекса является неоспоримым преимуществом по сравнению с подобными препаратами, вводимыми ежедневно и/или через день. Больной может ощущать дискомфорт от введения препаратов интерферонов только в течение нескольких выходных дней, а не всю неделю, и вести более активную социальную жизнь.**

ИНФб 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 ИНФб-1а в/м или п/к (15 чел) и ИНФб-1б (Бетаферон) (1 чел) у 16 детей и подростков до 18 лет (10 – 17 лет) с ремиттирующим РС в стандартных «взрослых» дозах [9]. По результатам исследования

показано, что клиническая эффективность препаратов и результаты динамического МРТ-исследования на фоне лечения сравнимы с таковыми у взрослых. Регистрировались типичные для ИНФб 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 ИНФб-1а 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 мес) [19].

Особого внимания заслуживает изучение Авонекса у больных с начальными симптомами РС; у больных с «мягкими» формами заболевания; у соматически отягощенных 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, у которых использование больших доз ИНФб либо неоправдано, либо потенциально опасно.

Исследования сравнительной эффективности различных препаратов ИНФб, 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 ИНФб 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. J.Neurology, 2002.
2. Cohen et al. AAN Meeting, Philadelphia, 2001.
3. Controlled High Risk Subjects AVONEX® Multiple Sclerosis Prevention Study, N Engl J Med, 2000
4. Fischer JS, et al. Ann. Neurol, 2000.
5. IFNB MS Study Group. J.Neurology, 1995
6. Jacobs LD et al. Annals of Neurology, 1996
7. Jacobs LD et al. N Engl J Med., 2000
8. Kinkel et al.,ECTRIMS, 2001
9. Mikaeloff Y, Moreau T et al., J. Pediatr, 2001
10. Munschauer et al, J.Neurology, 2002
11. Perini, et al. J. Neuroimmunol., 2000
12. PRISMS Study Group. Lancet., 1998
13. Ross et al. Ann Neurol., 2000
14. Rudick RA, et al. J.Neurology, 1997
15. Rudick RA, et al. J.Neurology, 1998
16. Rudick RA, et al. J.Neurology, 1999
17. Simon JH, et al. Ann Neurol., 1998
18. Simon JH, et al. J.Neurology, 2000
19. Soderstrom M., J.Neurology, 2002
20. Waubant E, Hietpas J et al., Neuropediatrics, 2001