

Настанови щодо фармакотерапії пацієнтів із розсіяним склерозом

Розсіяний склероз — комплексне захворювання центральної нервової системи, яке характеризується запаленням, демієлінізацією та дегенеративними змінами. До вашої уваги представлено огляд рекомендацій Європейського комітету з лікування та досліджень розсіяного склерозу і Європейської академії неврології (ECTRIMS / EAN, 2017) щодо фармакотерапії згаданої патології, що допоможе фахівцям в упорядкуванні даних про ефективність препаратів, які застосовують при лікуванні цього захворювання та прийнятті відповідних рішень.

Розсіяний склероз зазвичай маніфестує у пацієнтів віком від 20 до 40 років і вражає жінок у двічі-тричі частіше, ніж чоловіків. Ця патологія є превалюючою причиною нетравматичної інвалідності серед молодих дорослих осіб (Noseworthy et al., 2000). Крім того, вказане захворювання являє собою значний тягар з огляду на якість життя хворих, соціальні та особисті витрати (Kobelt et al., 2017; Stawowczyk et al., 2015). У більшості пацієнтів (85–90 %) перебіг хвороби від початку є рецидивуючим і характеризується загостренням неврологічних симптомів, пов'язаних із зонами запалення в центральній нервовій системі (ЦНС). Протягом двох десятиліть у понад половини нелікованих пацієнтів відзначають поступове погіршення стану, незалежно від тяжкості нападів (Confavreux and Vukusic, 2006; Weinshenker et al., 1989). Первинно-прогресуючий перебіг розсіяного склерозу спостерігається приблизно у 10–15 % випадків (Miller and Leary, 2007; Thompson et al., 1997).

Сьогодні немає методів радикального лікування зазначеної патології, тому сучасна терапевтична стратегія спрямована на зниження ризику рецидивів і прогресування інвалідності. Ера лікування розсіяного склерозу почалася 1993 р., коли з'явився перший препарат інтерферону, останнім часом фіксують значне розширення терапевтичних підходів при цій патології, завдяки тому, що до 2017 р. Європейське агентство лікарських засобів (ЕМА) ухвалило 11 препаратів як ін'єкційних, так і пероральних, що модифікують перебіг захворювання. Зростаючий арсенал медикаментозних засобів відкриває нові можливості для індивідуалізованої терапії розсіяного склерозу. Проте як пацієнти, так і клініцисти мають зважувати співвідношення ефективності, побічних реакцій і можливої шкоди у процесі прийняття спільних рішень (Winkelmann et al., 2016; Subei, Ontaneda, 2015).

Незважаючи на виявлення декількох прогностичних чинників, нині бракує єдиної консенсусної думки, яка дала змогу лікарям класифікувати пацієнтів за групами «високого» та «низького» ризиків, щоб визначити пріоритетні стратегії лікування (Tintore et al., 2015; Jokubaitis et al., 2016; Degenhardt et al., 2009).

До того ж немає узагальненого документа, який би включав нещодавно схвалені препарати та клінічні питання, з якими стикається пацієнт і лікар у рутинній практиці. Це такі питання, як вибір початкової та подальшої терапії, контроль побічних ефектів, зміна/припинення лікування, а також особливості терапії в індивідуальних ситуаціях (наприклад, під час вагітності). Саме тому ECTRIMS та EAN об'єднали зусилля для надання сучасних обґрунтованих рекомендацій щодо лікування розсіяного склерозу, щоб допомогти пацієнтам, лікарям, працівникам у сфері охорони здоров'я у процесі прийняття рішень.

У представлених настановах основну увагу приділено лікуванню дорослих пацієнтів із розсіяним склерозом засобами, що модифікують його перебіг, зокрема з усіма імуномодельюючими та імуносупресивними медикаментами, затвердженими ЕМА. Документ не містить рекомендацій щодо комбінованої терапії або нових активних препаратів, які проходять заключні етапи клінічного дослідження та не схвалені ЕМА на момент публікації. Також у керівництві не розглянено додаткові та/або альтернативні методи лікування або аспекти симптоматичної терапії та/або ведення пацієнтів із рецидивами.

Матеріали та методи дослідження

Ключові питання

Загалом було узгоджено низку ключових аспектів, які стосувалися раннього лікування осіб із клінічно ізольованим синдромом, пацієнтів із підтвердженим розсіяним склерозом (як рецидивуючим, так і прогресуючим), ефективності й моніторингу відповіді на застосовані інтервенції, стратегії терапії при неадекватній реакції на препарати та питань безпеки, переходу на інші ліки або припинення інтервенцій, а також лікування вагітних жінок із розсіяним склерозом. Так, було сформульовано 10 питань, розподілених на два типи:

- 1) специфічні терапевтичні втручання у форматі «пацієнт–терапевтичний захід–препарат порівняння–результат»;
- 2) аспекти клінічного застосування з урахуванням особливостей популяції пацієнтів, клінічних підходів і результатів.

Пріоритетність результатів визначали відповідно до кількості балів за 9-бальною шкалою Лайкерта з розподілом за трьома категоріями: 1–3 — незначущий результат; 4–6 — вагомий результат, але не критичний для прийняття рішень; 7–9 — результат має вирішальне значення для прийняття рішень.

Стратегії пошуку та оцінювання якості доказів

Пошук проводили у таких джерелах, як Кокранівська база даних систематичних оглядів (CDSR), база даних Excerpta Medica, онлайн-система аналізу та пошуку медичної літератури (MEDLINE)/інформаційна база даних MEDLINE (PsycINFO).

Критеріям включення відповідали систематичні огляди, рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) із періодом спостереження щонайменше рік та додаткові РКД як продовження включених випробувань. Для встановлення якості доказових даних використовували методологію оцінювання та перевірки ступеня доцільності клінічних рекомендацій (підхід GRADE) з урахуванням пунктів: дизайн дослідження, ризик системної похибки, несумісність, опосередкованість і розбіжність даних (Guyatt et al., 2008). Рекомендації з визначеною силою (*сильні, слабкі, експертна думка*) базувалися на якості доказових даних і співвідношенні ризик/користь.

Результати дослідження

Ефективність засобів, що модифікують перебіг розсіяного склерозу

Запитання 1. *Якою є користь від початку терапії засобами, що модифікують перебіг розсіяного склерозу, порівняно з відсутністю лікування у пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом, незалежно від того, чи відповідають вони критеріям клінічно встановленого розсіяного склерозу?*

Критеріям включення відповідали п'ять контрольованих плацебо досліджень і додаткові спостереження, присвячені вивченню ефективності інтерферону, глатирамеру ацетату й терифлуноміду (Comi et al., 2012; Comi et al., 2009; Jacobs et al., 2000; Kappos et al., 2006; Miller et al., 2014; Comi et al., 2013; Kappos et al., 2016; Kinkel et al., 2006; Edan et al., 2014; Kappos et al., 2007; Kappos et al., 2009). Середній розмір вибірки — 493 учасники, дослідження тривало від 104 до 156 тижнів. Бали за розширеною шкалою оцінювання ступеня інвалідації (EDSS) на початковому етапі становили від 1 до 1,67.

За даними досліджень, де порівнювали ефективність інтерферону та плацебо, через два роки спостерігали скорочення часу конверсії клінічно ізольованого синдрому до клінічно достовірного розсіяного склерозу (відносний ризик [ВР] 0,49; 95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,38–0,64) (Comi et al., 2012; Karpos et al., 2006). На етапі наступних спостережень тривалістю 2–3 роки фіксували зменшення кількості учасників із клінічно достовірним розсіяним склерозом (ВР 0,71; 95 % ДІ 0,61–0,82) (Comi et al., 2012; Jacobs et al., 2000).

Лікування інтерфероном сприяло зменшенню кількості хворих, у яких при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) відсутні нові або нещодавно збільшені Т2-вогнища та підсилені гадолінієм вогнища. Група прийому інтерферону асоціювалася з вищим, але незначущим ризиком припинення терапії через будь-яку причину (ВР 1,11; 95 % ДІ 0,80–1,54) та більшою достовірністю припинення лікування через побічні ефекти (ВР 2,17; 95 % ДІ 0,16–28,82) (Comi et al., 2012; Jacobs et al., 2000; Karpos et al., 2006). У дослідженні порівняння ефективності глатирамеру ацетату та плацебо за участю пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом спостерігали затримку конверсії до клінічно достовірного розсіяного склерозу протягом трьох років (ВР 0,55; 95 % ДІ 0,40–0,76) із високою частотою припинення терапії у групі прийому глатирамеру ацетату через будь-які причини (ВР 1,66; 95 % ДІ 1,02–2,69) і через побічні ефекти (ВР 3,43; 95 % ДІ 1,14–10,26) (Comi et al., 2009). У контрольованому плацебо дослідженні лікування терифлуномідом пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом зумовлювало відстрочення визначення клінічно достовірного розсіяного склерозу (ВР 0,57; 95 % ДІ 0,38–0,87) і зменшення кількості учасників із клінічно достовірним розсіяним склерозом через два роки (ВР 0,64; 95 % ДІ 0,44–0,92). Результати МРТ продемонстрували меншу кількість підсиленних гадолінієм вогнищ (стандартне відхилення [СВ] –0,56; 95 % ДІ від –1,04 до –0,08) і сприятливий вплив на зміну об'єму Т2-вогнищ (ВР –0,07; 95 % ДІ від –0,18 до –0,03); без різниці між групами щодо атрофії головного мозку. Незначуще збільшення кількості випадків припинень лікування фіксували в групі плацебо через будь-які причини (ВР 0,83; 95 % ДІ 0,60–1,15) і побічні ефекти (ВР 0,91; 95 % ДІ 0,49–1,70) (Miller et al., 2014).

Запитання 2. *Яка користь терапії засобом, що модифікує перебіг розсіяного склерозу, порівняно з її відсутністю/застосуванням іншого препарату, що модифікує перебіг захворювання, у пацієнтів із ремітуючим перебігом розсіяного склерозу та вторинно прогресуючим розсіяним склерозом?*

Загалом 33 РКД відповідали критеріям включення, із них до 28 РКД увійшли пацієнти із рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом і до 5 — із вторинно прогресуючим розсіяним склерозом. Усього у 16 контрольованих плацебо дослідженнях за участю осіб із рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом вивчали ефективність інтерферону, глатирамеру ацетату, терифлуноміду, диметилфумарату, фінголімоду, наталізумабу, кладрибіну і даклізумабу та у 12 прямих порівняльних дослідженнях, на додачу до перерахованих вище, алемтузумаб і окрелізумаб. Середній розмір вибірки становив 879 учасників, тривалість дослідження — від 48 до 260 тижнів. Базові показники EDSS сягали 1,9–2,9, а кількість рецидивів за попередній рік — 1–1,8. Підтверджено значущий ефект лікування всіма препаратами порівняно з плацебо. Інтерферон сприяв зниженню частоти рецидивів у річному обчисленні за період від 48 до 104 тижнів (СВ –0,10; 95 % ДІ від –0,16 до –0,04); збільшилася кількість учасників без рецидиву через 48 (ВР 1,15; 95 % ДІ 1,08–1,23) і 104 тижні (ВР 1,73; 95 % ДІ 1,35–2,21).

Також Р.А. Calabresi et al. (2014), Т.Л. Vollmer et al. (2014) та Л.Д. Jacobs et al. (1996) надали дані щодо впливу препарату на показники МРТ:

- зменшення кількості нових або нещодавно збільшених Т2-вогнищ (СВ –7,30; 95 % ДІ від –8,85 до –5,75);
- зміна об'єму мозку протягом 48 тижнів (СВ –0,10; 95 % ДІ від –0,20 до 0,00) і двох років (СВ –0,11; 95 % ДІ від –0,28 до 0,06).

Встановлено підвищений ризик припинення лікування через побічні ефекти та будь-які причини у групі прийому інтерферону порівняно з плацебо — ВР 1,72; 95 % ДІ 1,04–2,86

(Calabresi P. A. et al., 2014; PRISMS, 1998; MSCRG, 1996). Також, було проведено порівняння ефективності глатирамеру ацетату і плацебо впродовж періоду спостереження від 52 до 104 тижнів (Fox et al., 2012; Johnson et al., 1995; Khan et al., 2013). Застосування препарату сприяло зниженню частоти рецидивів упродовж року (СВ -0,14; 95 % ДІ від -0,21 до -0,06) та збільшенню частки пацієнтів без відновлення симптомів через 1–2 роки (ВР 1,17; 95 % ДІ 1,10–1,24). Було констатовано відсутність статистично значущого впливу на рівень інвалідизації у період від 96 до 104 тижнів (ВР 0,86; 95 % ДІ 0,66–1,11). Ефективність терифлуноміду і плацебо порівнювали у дослідженнях С. Confavreux et al. (2014) та Р. О'Connor et al. (2011) тривалістю від 104 до 108 тижнів. Застосування препарату сприяло зниженню річної частоти рецидивів (СВ -188; 95 % ДІ від -0,24 до -0,11) і зменшенню прогресування інвалідизації порівняно з плацебо (ВР 0,76; 95 % ДІ 0,62–0,93) через 48–108 тижнів спостереження. В дослідженні О'Connor P. et al. (2011) виявлено сприятливий вплив на підсилені гадолінієм вогнища (СВ -1,07; 95 % ДІ від -1,40 до -0,74). У випробуваннях R.J. Fox et al. (2012) та R. Gold et al. (2012) тривалістю від 96 до 104 тижнів порівнювали ефективність диметилфумарату і плацебо. Зазначено сприятливий вплив препарату через два роки спостереження щодо кількості учасників без рецидивів (ВР 1,28; 95 % ДІ 1,14–1,43), ризику прогресування інвалідизації (ВР 0,66; 95 % ДІ 0,51–0,85) і наявності нових або нещодавно збільшених T2 вогнищ (СВ -13,36; 95 % ДІ від -16,63 до -10,9) і підсиленних гадолінієм вогнищ (СВ -1,64; 95 % ДІ від -2,17 до -1,10).

У дослідженнях Р.А. Calabresi et al. (2014) та L. Kappos (2010) порівнювали ефективність фінголімоду і плацебо впродовж 104 тижнів. Прийом препарату сприяв збільшенню частки хворих без рецидивів (ВР 1,44; 95 % ДІ 1,28–1,63), зниженню річної частоти рецидивів (СВ -0,21; 95 % ДІ від -0,25 до -0,16) та зменшенню ризику прогресування інвалідності (ВР 0,71; 95 % ДІ 0,56–0,90). Дослідження С.Н. Polman et al. (2006) було присвячене порівнянню наталізумабу з плацебо протягом 104 тижнів. Отримані дані свідчили про більшу кількість учасників без рецидивів (ВР 1,59; 95 % ДІ 1,40–1,81); нижчу частоту відновлення симптомів протягом року (СВ -0,50; 95 % ДІ від -0,63 до -0,37); меншу кількість підсиленних гадолінієм вогнищ (ВР -1,10; 95 % ДІ від -1,54 до -0,66) і нових або нещодавно збільшених T2-вогнищ (ВР -9,10; 95 % ДІ від -10,98 до -7,22) у групі прийому наталізумабу. У дослідженні R. Gold. et al. (2013) при порівнянні впливу даклізумабу і плацебо впродовж 52 тижнів виявили нижчу частоту рецидивів у річному обчисленні (СВ -0,25; 95 % ДІ від -0,37 до -0,13) та більшу частку пацієнтів без відновлення симптоматики (ВР 1,25; 95 % ДІ 1,11–1,42). Ефективність кладрибіну і плацебо порівнювали за період 96 тижнів у випробуванні G. Giovannoni et al. (2010). У групі застосування препарату була нижчою частота повернення симптомів протягом року (СВ -0,19; 95 % ДІ від -0,23 до -0,14) і більше пацієнтів без рецидивів (ВР 1,31; 95 % ДІ 1,20–1,42). Автори повідомляли про статистично значущі зменшення підсиленних гадолінієм вогнищ та активних T2-вогнищ у терапевтичній групі проти плацебо ($p < 0,0001$). Зокрема, у прямих порівняльних дослідженнях вивчали ефективність інтерферону, глатирамеру ацетату і наталізумабу. Також порівнювали глатирамеру ацетат та інтерферон із тривалістю спостереження від 52 до 104 тижнів (Cadavid et al, 2009; Calabrese et al., 2012; Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009). Не було виявлено різниці щодо кількості учасників без рецидивів через два роки (ВР 0,98; 95 % ДІ 0,90–1,06) або прогресування інвалідизації (ВР 1,07; 95 % ДІ 0,83–1,31). Дані, отримані за результатами 2-річного спостереження, свідчать, що у групі глатирамеру ацетату спостерігалось менше випадків припинення лікування через будь-які причини (ВР 1,30; 95 % ДІ 0,68–2,47) і побічні ефекти (ВР 1,15; 95 % ДІ 0,75–1,77), ніж при застосуванні інтерферону. В окремих дослідженнях вивчали дієвість терифлуноміду, фінголімоду й даклізумабу порівняно з інтерфероном.

Більшу частку респондентів без рецидивів (ВР 0,68; 95 % ДІ 0,57–0,82) фіксували у групі застосування інтерферону, ніж у разі використання терифлуноміду (Vermersch et al., 2014). У групі застосування фінголімоду проти плацебо протягом року більше учасників не мали рецидивів

(ВР 1,19; 95 % ДІ 1,11–1,29), а також було менше випадків прогресування інвалідності. Після 144 тижнів спостереження даклізумаб порівняно з інтерфероном асоціювався з більшою частотою пацієнтів без рецидивів (ВР 1,31; 95 % ДІ 1,22–1,42), зниженням ризику прогресування інвалідності (ВР 0,80; 95 % ДІ 0,66–0,98) і меншою кількістю нових або нещодавно збільшених Т2-вогнищ (СВ -5,20; 95 % ДІ від -6,30 до -4,10) (Kappos et al., 2015).

Дію алетузумабу порівняно з інтерфероном вивчали протягом інтервалу 104–260 тижнів у дослідженнях J.A. Cohen et al. (2012) та A.J. Coles et al. (2008, 2012). У групі алетузумабу за період тривалістю 2–3 роки виявили більшу частку пацієнтів без рецидивів (ВР 1,38; 95 % ДІ 1,26–1,51) і нижчу частоту рецидивів у річному обчисленні (СВ -0,25, 95 % ДІ від -0,33 до -0,18). Зокрема, у двох дослідженнях упродовж 96 тижнів порівнювали ефективність окрелізумабу та інтерферону (Hauser et al., 2017). Отримані дані свідчать, що річна частота рецидивів була

Рекомендації

Весь спектр засобів, що модифікують перебіг розсіяного склерозу, слід призначати лише у відповідних спеціалізованих відділеннях або центрах надання медичної допомоги, щоб забезпечити належний моніторинг пацієнтів, комплексну оцінку, виявлення побічних ефектів і швидке їх усунення (*експертна думка*)

При клінічно ізольованому синдромі й аномальних вогнищах за даними МРТ, що свідчать про наявність розсіяного склерозу, пацієнтам, які не відповідають критеріям розсіяного склерозу, рекомендовано призначити інтерферон або глатирамеру ацетат (*рекомендація сильної сили*)

Раннє лікування засобами, що модифікують перебіг розсіяного склерозу, рекомендоване пацієнтам з активним рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, визначеним за клінічними рецидивами та/або МРТ-активністю (активні вогнища — посилені контрастом вогнища; нові або збільшені Т2-вогнища оцінюють принаймні раз на рік). Таку терапію доцільно розглянути в осіб із клінічно ізольованим синдромом, що відповідають діагностичним критеріям розсіяного склерозу (*рекомендація сильної сили*)

Із-поміж широкого спектра доступних лікарських засобів (інтерферон β-1b; інтерферон β-1a підшкірно (п/ш), внутрішньом'язово (в/м); пегінтерферон β-1a, глатирамеру ацетат, терифлуномід, диметилфумарат, кладрибін, фінголімод, даклізумаб, наталізумаб, окрелізумаб і алетузумаб) при активному рецидивно-ремітуючому розсіяному склерозі обирайте препарати з ефективністю від незначної до високої залежно від таких чинників, як: індивідуальні особливості пацієнта та супутні захворювання; тяжкість/активність хвороби; профіль безпеки препаратів; доступність препарату (*експертна думка*)

Розгляньте можливість лікування інтерфероном-1a (п/ш) або -1b у пацієнтів з активним вторинно прогресуючим розсіяним склерозом. Обговорюючи з пацієнтом стратегію втручання, беріть до уваги ефективність, профіль безпеки та переносимість цих препаратів (*рекомендація слабкої сили*)

У пацієнтів з активним вторинно прогресуючим розсіяним склерозом розгляньте можливість призначення мітоксантрону. Крім того, врахуйте ефективність, профіль безпеки та переносимість препарату (*рекомендація слабкої сили*)

В осіб з активним вторинно прогресуючим розсіяним склерозом розгляньте можливість лікування окрелізумабом або кладрибіном (*рекомендація слабкої сили*)

Розгляньте можливість терапії окрелізумабом у пацієнтів із первинно прогресуючим розсіяним склерозом (*рекомендація слабкої сили*)

При прийнятті рішення щодо стратегії лікування завжди звертайтеся за інформацією до Інструкції для медичного застосування лікарського засобу стосовно дозування, спеціальних попереджень та запобіжних заходів під час використання, протипоказань та моніторингу побічних ефектів і можливої шкоди (*експертна думка*)

нижчою у групі окрелізумабу (СВ -0,13; 95 % ДІ від -0,18 до -0,08). Також фіксували більшу частку пацієнтів зі зменшенням рівня інвалідизації наприкінці дослідження через 12 (ВР 1,32; 95 % ДІ 1,04–1,68) і 24 тижні відповідно (ВР 1,35; 95 % ДІ 1,02–1,79).

У п'яти дослідженнях вивчали осіб із вторинно прогресуючим розсіяним склерозом. Розмір вибірки варіював від 194 до 939 учасників, період спостереження – 156 тижнів. Базові показники за шкалою EDSS становили від 4,8 до 5,4. Інтерферон і мітоксантрон були єдиними дослідженими засобами, що модифікують перебіг розсіяного склерозу. До того ж у дослідженнях, у яких порівнювали дію інтерферону та плацебо, спостерігали більшу частку учасників без комбінованих активних вогнищ у групі інтерферону проти плацебо (ВР 1,71; 95 % ДІ 1,17–2,49) (Andersen et al., 2004; Panitch et al., 2004).

Порівнюючи ефективність мітоксантрону і плацебо, Н.Р. Hartung et al. (2018) на 104-му тижні спостерігали зниження ризику прогресування інвалідизації (ВР 0,38; 95 % ДІ 0,15–0,99).

Запитання 3. *Яка користь лікування засобами, що модифікують перебіг розсіяного склерозу, порівняно з його відсутністю у пацієнтів із первинно прогресуючим розсіяним склерозом?*

Загалом критеріям включення відповідали п'ять РКД, у яких порівнювали активні препарати з плацебо. Розмір вибірки варіював від 50 до 970 учасників, тривалість спостереження – 104–156 тижнів. На початку дослідження показники за шкалою EDSS становили від 4,7 до 5,2. У дослідженнях S.M. Leary et al. (2003) та X. Montalban (2004), присвячених порівнянню ефективності інтерферону та плацебо, встановлено невелику різницю стосовно кількості пацієнтів із прогресуванням інвалідності через два роки спостереження (ВР 0,97; 95 % ДІ 0,62–1,52).

Дані, отримані у дослідженні J.S. Wolinsky et al. (2007), присвяченому вивченню ефективності глатирамеру ацетату проти плацебо, свідчили про незначуще зменшення кількості учасників із прогресуванням інвалідизації (ВР 0,87; 95 % ДІ 0,75–1,02) і збільшення часу до прогресування інвалідизації (ВР 0,87; 95 % ДІ 0,71–1,07) у групі активного лікування за період 156 тижнів. Зокрема, вчені F.D. Lublin et al. (2016), порівнюючи дію фінголімоду та плацебо, констатували незначну різницю між групами щодо частки учасників із прогресуванням інвалідизації. Так, у дослідженні X. Montalban (2017) фіксували триваліший час до прогресування інвалідизації у групі застосування окрелізумабу, ніж у групі плацебо, через 120 тижнів спостереження (ВР 0,76; 95 % ДІ 0,59–0,98). Автори повідомляли про користь приймання окрелізумабу, порівняно з плацебо, щодо об'єму гіперінтенсивних Т2-вогнищ (ВР 0,90; 95 % ДІ 0,88–0,92) і змін об'єму мозку через 120 тижнів (ВР 17,5; 95 % ДІ 3,2–29,3).

Моніторинг відповіді на лікування

Запитання 4. *Чи є наявність ранньої активності розсіяного склерозу (рецидиви та/або прогресування інвалідизації та/або вираженість хвороби за даними МРТ через 6/12 місяців) у пацієнтів із рецидивуючим перебігом, які отримували лікування засобами, що модифікують перебіг розсіяного склерозу, предиктором підвищеного ризику майбутньої інвалідності?*

У систематичному огляді J. Rio та J.L. Ruiz-Pena (2016) описано критерії визначення довготривалої (≥ 2 років від початку лікування) і короткотривалої (≤ 2 років) відсутності відповіді на інтерферон або глатирамеру ацетат. Вчені розглянули прогностичну цінність критеріїв короткострокової субоптимальної відповіді (бал за EDSS та/або дані МРТ та/або частоту рецидивів) щодо недостатньої реакції на препарат щонайменше впродовж 24 місяців після початку лікування.

У двох додаткових дослідженнях використовували шкалу Ріо (Rio Score) та її модифіковану версію (Modified Rio Score) для прогнозування відповіді на терапію через 3 та 5 років у пацієнтів із розсіяним склерозом, які отримували інтерферон β щонайменше протягом року (Нууп et al., 2015; Romeo et al., 2015). Критерії, за якими відсутні ознаки активності хвороби, оцінювали щорічно в проспективній когорті пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом і рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом для підтвердження того, що прогресування інвалідизації

відсутнє. Загалом критерії, які включали дані МРТ або МРТ у поєднанні з клінічними показниками, мали вищу прогностичну цінність, аніж лише клінічні дані.

Відповідно до метааналізу двох досліджень L. Prosperini et al. (2014) та M.P. Sormani et al. (2013) за наявності двох або більше критеріїв за модифікованою шкалою Ріо при прогнозуванні погіршення показника за EDSS через чотири роки (n = 957) специфічність становила 89,1 %, а чутливість – 26,4 %.

D.L. Rotstein (2015) повідомив тільки про позитивні та негативні прогностичні значення критеріїв, за якими не спостерігалось ознак активності хвороби (n = 219). У 71,7 % пацієнтів, які відповідали критеріям відсутності ознак активності хвороби протягом року, не фіксували прогресування інвалідності впродовж 7-річного періоду.

Запитання 5. Чи слід проводити повторну МРТ у заздалегідь установлений період часу особам із розсіяним склерозом, які отримують засоби, що модифікують перебіг захворювання, для моніторингу відповіді на лікування та його безпеки?

Нині не виявлено жодного дослідження, у якому б оцінювали значення різних схем МРТ-моніторингу щодо відповіді на лікування та безпеки. Використовувати МРТ в рутинній практиці асоційоване із певними складнощами. У дослідженнях, де аналізували критерії відповіді на терапію, оцінювання результатів МРТ проводили через 6–12 місяців після початку застосування препарату і порівнювали з базовими даними процедури до або на початку лікування.

Сьогодні існує декілька рекомендацій, у яких розглядають частоту проведення та показання щодо МРТ для моніторингу перебігу захворювання у пацієнтів зі встановленим діагнозом розсіяного склерозу (Simon et al., 2006; Cook et al., 2012). Проте лише настанови, розроблені робочою групою MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in MS), охоплюють конкретні аспекти використання МРТ для визначення відповіді на терапію та безпеки. Тож експертна групаECTRIMS/EAN у своїх рекомендаціях посилається на керівні принципи MAGNIMS щодо застосування МРТ для встановлення прогнозу розсіяного склерозу і моніторингу пацієнтів.

Рекомендації

Розгляньте можливість поєднання застосування МРТ та клінічних заходів при оцінюванні розвитку захворювання у пролікованих пацієнтів (*рекомендація слабкої сили*)

У пацієнтів, які отримували засоби, що модифікують перебіг розсіяного склерозу, для моніторингу відповіді на препарат рекомендовано провести стандартизовану МРТ головного мозку, як правило, через 6 місяців і порівняти з даними через 12 місяців після початку лікування. Строки виконання обох МРТ установлюйте, з огляду на такі аспекти: механізм дії препарату (зокрема, швидкість дії); активність захворювання, включно з клінічними та МРТ-показниками (*експертна думка*)

Під час моніторингу відповіді на лікування у пацієнтів, які отримували засоби, що модифікують перебіг розсіяного склерозу, використовуйте МРТ для виявлення нових або однозначно збільшених Т2-, зокрема підсиленних гадолінієм вогнищ. Оцінювання цих параметрів передбачає: високоякісне стандартизоване МРТ-сканування з наступною інтерпретацією результатів кваліфікованими фахівцями з розсіяного склерозу (*експертна думка*)

При моніторингу безпеки лікування у пацієнтів, які отримували засоби, що модифікують перебіг розсіяного склерозу, виконуйте стандартизовану МРТ головного мозку: щороку в осіб із низьким ризиком розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії; частіше (що три-шість місяців) у хворих із високим ризиком прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії; пацієнтам із високим ризиком прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, які переходять на інші препарати під час поточного лікування, припиніть робити МРТ і розпочніть знову після початку нової терапії (*експертна думка*)

Стратегія лікування при неадекватній відповіді

Запитання 6. *Якою є користь при переведенні пацієнтів із рецидивуючим перебігом розсіяного склерозу з ознаками ранньої активності (рецидиви та/або прогресування інвалідності та/або вираженість хвороби за даними МРТ через 6/12 місяців) із лікування інтерфероном на застосування глатирамеру ацетату порівняно з переходом до ефективніших препаратів?*

Дев'ять досліджень відповідали критеріям включення. Із них три — РКД, п'ять — ретроспективних когортних та одне — проспективне когортне. Перед зміною терапії всі пацієнти отримували інтерферон β -1a/ β -1b або глатирамеру ацетат. Так, у двох дослідженнях зареєстровані випадки неважкого лікування, що включали рецидиви (понад 12) та прогресування інвалідизації (збільшення на 0,5–1 бал за шкалою EDSS порівняно з роком до терапії). Учасники, яким змінювали лікування, починали отримувати фінголімод, наталізумаб та алетузумаб (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2013; Rio et al., 2012; Spelman et al., 2015; Prosperini et al., 2012).

Перехід на алетузумаб сприяв зниженню частоти рецидивів на рік (0,26 проти 0,52; $p = 0,0002$) і збільшенню частки хворих без відновлення симптомів (66 % проти 47 %; $p < 0,0001$). Також спостерігалось зменшення кількості учасників із прогресуванням інвалідизації — 13 проти 20 %; $p = 0,02$ та з новими або нещодавно збільшеними T2-вогнищами — 46 проти 68 %; $p < 0,00001$ через два роки. Крім того, менша частка хворих групи приймання алетузумабу, ніж групи приймання інтерферону, вибула з дослідження через будь-які причини — 8 проти 32 %; $p < 0,00001$ і через побічні ефекти — 3 проти 7 %, $p = 0,02$ (Coles et al., 2012). Результати всіх досліджень, у яких пацієнтів переводили на фінголімод, свідчили про більшу частку учасників, які припинили спостереження через будь-яку причину під час застосування інтерферону/глатирамеру ацетату, ніж фінголімоду. Перехід на фінголімод був пов'язаний зі зниженням на 61 % річної частоти рецидивів, зменшенням на 46–48 % кількості гадоліній-підсилених вогнищ і на 21–27 % — нових або нещодавно збільшених T2-вогнищ на 52-му тижні (Cohen et al., 2013). Зокрема, перехід на наталізумаб сприяв збільшенню часу до появи рецидиву та прогресуванню ознак інвалідності (BP 0,42; 95 % ДІ 0,24–0,71 та BP 0,38; 95 % ДІ 0,20–0,71) через два роки (Prosperini et al., 2012). Також повідомляли про триваліший час до припинення лікування у групі наталізумабу (BP 0,40; 95 % ДІ 0,34–0,47) (Spelman et al., 2015).

Рекомендації

Запропонуйте ефективніший препарат пацієнтам із доведеною згідно з настановами до запитань 4 і 5 активністю розсіяного склерозу, які отримували інтерферон або глатирамеру ацетат (*рекомендація сильної сили*)

Приймаючи рішення про зміни препарату під час консультації з пацієнтом, зважайте на такі чинники: його індивідуальні особливості та супутні захворювання; профіль безпеки лікарських засобів; тяжкість/активність захворювання (*експертна думка*)

Запитання 7. *Чи існує ризик повернення та/або відновлення активності захворювання (підвищений ризик рецидивів, прогресування інвалідності та/або вираженості хвороби за даними МРТ) у пацієнтів із рецидивуючим перебігом розсіяного склерозу, які припиняють прийом препарату з високою ефективністю?*

Загалом 19 досліджень відповідали критеріям включення, із них: одне — РКД, 12 — проспективних когортних і шість — ретроспективних когортних. У 15 дослідженнях учасники припинили лікування наталізумабом через проблеми безпеки; в одному — пацієнти отримували фінголімод. Так, середня вибірка становила 83 пацієнти. Стратегії лікування після припинення приймання препарату варіювалися і включали переважно відсутність терапії, кортикостероїди, інтерферон/глатирамеру ацетат і фінголімод. У дослідженнях M. Clerico et al. (2014) та M. Melis et al. (2014) не повідомляли про відновлення симптомів розсіяного склерозу та появу ознак синдрому запалення відновлення

імунітету. Через 24 тижні після припинення терапії наталізумабом спостерігали значне зниження річної частоти рецидивів у разі порівняння періодів до та після його застосування — 2 проти 0,3; $p = 0,009$ і зменшення середньої кількості рецидивів — 1,1 проти 0,07 (Weinstock-Guttman et al., 2016; Magraner et al., 2011).

Пацієнти, які отримували фінголімод через три місяці після терапії наталізумабом, відзначали значне зниження відновлення симптомів упродовж року; тоді як у тих, хто не лікувався фінголімодом, рецидиви поновилися. Наявність нових або збільшених T2-зважених або підсиленних гадолінієм вогнищ через 52 тижні після припинення використання наталізумабу було описано у 48 % учасників порівняно з 54 % до терапії (Clerico et al., 2014).

G. Borriello et al. (2012) повідомляли, що через 15 тижнів лікування наталізумабом частка пацієнтів, які мали активність при МРТ-скануванні, порівняно з періодом до лікування, зменшилася з 30 до 70 %.

Запитання 8. *Якою є користь подальшого лікування у пацієнтів із рецидивуючим перебігом розсіяного склерозу, що припиняють застосування препарату з високою ефективністю?*

Чотири дослідження відповідали критеріям включення; три — перспективних когортних, одне — РКД. Усі учасники отримували наталізумаб перед переходом на інші засоби, що модифікують перебіг розсіяного склерозу. Так, загальна середня кількість пацієнтів становила 166, тривалість подальшого лікування після зміни препарату — від 28 до 52 тижнів.

Дані одного РКД продемонстрували, що менша частка пацієнтів, які залишилися приймати наталізумаб, мали рецидиви (4 %), порівняно з тими, хто перейшов на плацебо (17 %) або інші препарати (20 %) — інтерферон, глатирамеру ацетат і метилпреднізолон через 24 тижні після переключення. Зокрема, у групі застосування наталізумабу не виявлено жодного випадку рецидиву захворювання проти 46 % при прийманні плацебо і 37 % — при іншій терапії (Fox et al., 2014). В обсерваційному дослідженні порівнювали осіб, які переходили з лікування наталізумабом на фінголімод або інтерферон/глатирамеру ацетат.

Результати засвідчили зниження ризику рецидиву (ВР 0,52; 95 % ДІ 0,37–0,74) і зменшення частки пацієнтів із прогресуванням інвалідності (11,4 проти 22,5 %) у групі фінголімоду через рік після зміни терапії (Iaffaldano et al., 2015). За даними P. Alping et al. (2016), зміна лікування наталізумабом на приймання ритуксимабу асоціювалася зі зниженням ризику повернення симптомів порівняно з переключенням на фінголімод (1,8 проти 17,6 %; ВР 0,10; 95 % ДІ 0,02–0,43) і зменшенням кількості хворих із вогнищами, посиленими контрастом (1,4 проти 24,2 %; ВР 0,05; 95 % ДІ 0,00–0,22).

Рекомендації

У разі припинення лікування препаратом із високою ефективністю через недостатню відповідь або з огляду безпеки, розгляньте можливість застосування іншого препарату з високим рівнем ефективності. Призначаючи новий медикамент врахуйте такі чинники, як: активність захворювання (за клінічними і МРТ-показниками) — чим вона більша, тим швидше слід розпочати нове лікування; період напіввиведення та біологічну активність попереднього препарату; ймовірність відновлення активності чи рецидивів хвороби, особливо під час застосування наталізумабу (*експертна думка*)

Під час прийняття рішення щодо лікування врахуйте можливість відновлення активності чи рецидивів захворювання в разі припиненні терапії, зокрема наталізумабом (*рекомендація слабкої сили*)

Тривала терапія

Запитання 9. *Якою є ефективність продовження терапії засобами, що модифікують перебіг розсіяного склерозу, порівняно з її припиненням у пацієнтів із рецидивуючим перебігом розсіяного склерозу зі стабільною симптоматикою впродовж тривалого часу?*

Одне проспективне когортне дослідження I. Kister et al. (2016) відповідало критеріям включення. Учасники отримували інтерферон або глатирамеру ацетат упродовж трьох років і не мали рецидивів щонайменше п'ять років поспіль. Цих осіб порівнювали відповідно до критеріїв припинення/продовження терапії. Базовий середній бал за шкалою EDSS становив 3,5. Відміну лікування було зареєстровано у 40 % випадків (26,2 % — через непереносимість медикаментів, 23,8 % — через відсутність поліпшення, 13 % — через побічні явища і 11 % — через прогресування захворювання).

Невелику різницю спостерігали між групами щодо кількості пацієнтів із відновленням симптомів (36 проти 37,8 %) і періоду до рецидиву (BP 1,07; 95 % ДІ 0,84–1,37; $p = 0,584$). У групі продовження лікування час до прогресування ознак інвалідності був тривалішим, ніж серед тих, хто припинив терапію (BP 1,47; 95 % ДІ 1,18–1,84; $p = 0,001$).

Рекомендація

Розгляньте можливість продовження лікування засобами, що модифікують перебіг розсіяного склерозу, якщо стан пацієнта стабільний (за клінічними і МРТ-показниками), а також не виявлено проблем із безпекою або переносимістю *(рекомендація слабкої сили)*

Лікування в особливих ситуаціях: вагітність

Запитання 10. Яким має бути терапевтичний підхід у жінок із розсіяним склерозом, які використовували засоби, що модифікують перебіг захворювання, якщо вони планують завагітніти або мають незаплановану вагітність?

Було розглянуто результати 19 досліджень, де аналізували вплив інтерферону β та/або глатирамеру ацетату, наталізумабу, диметилфумарату, терифлуноміду і фінголімоду. Пацієнтки отримували терапію засобами, що модифікують перебіг розсіяного склерозу, за умови, що останню дозу/ін'єкцію препарату вводили після менструації, що передувала зачаттю. Кількість вагітних, які увійшли до дослідження, варіювала від 35 до 445. У дослідженні застосування інтерферону не виявлено достовірної різниці між групами (з/без впливу препарату) щодо частки дітей, народжених із низькою вагою (відношення шансів [ВШ] 1,14; 95 % ДІ 0,41–3,15; $p = 0,803$). Більшу частку мимовільних абортів реєстрували серед пацієнтів, які перебували на лікуванні. Дітей з уродковими вадами розвитку було більше у групі досліджуваного препарату — 9 проти 5 % (Boskovic et al., 2005). Але ці результати не підтверджені у дослідженні S. Thiel et al. (2015), де вищий ризик уроджених вад розвитку немовлят фіксували серед нелікованих пацієнок (3,1 проти 5,5 %).

Рекомендації

Обов'язково повідомляйте жінкам із дітородним потенціалом, що засоби, які модифікують перебіг розсіяного склерозу, не затверджені для застосування під час вагітності, за винятком глатирамеру ацетату в дозуванні 20 мг/мл *(експертна думка)*.

Стосовно жінок, які планують вагітність, за наявності високого ризику відновлення симптомів розсіяного склерозу розгляньте можливість застосування інтерферону або глатирамеру ацетату до підтвердження вагітності. У дуже специфічних випадках (у разі активності хвороби) можна продовжувати таке лікування і під час вагітності *(рекомендація слабкої сили)*

Жінкам зі стійкою високою активністю захворювання, як правило, слід рекомендувати відкладення вагітності. Якщо пацієнтка все ж вирішує завагітніти або має незаплановану вагітність: розгляньте лікування наталізумабом упродовж вагітності після детального обговорення ймовірних наслідків; лікування алетмузабом може бути альтернативним варіантом при запланованій вагітності в разі дуже високої активності хвороби, за умови, що суворо дотримано 4-місячного інтервалу від останньої інфузії до зачаття *(рекомендація слабкої сили)*

Вивчаючи вплив глатирамеру ацетату, дані свідчили про більшу кількість спонтанних абортів у групах із лікуванням, аніж у групах без терапії (8,6 та 6,3 % відповідно), однак уроджені вади розвитку були частішими у групі без лікування — 6,7 проти 2,2 % (Herbstritt et al., 2015).

Наталізумаб з інтерфероном або глатирамеру ацетатом порівнювали у дослідженні Н. Ebrahimi et al. (2015). Виявлено незначну різницю між групами щодо дітей із малою масою тіла при народженні, але вищий ризик спонтанного абортів серед вагітних, які застосовували інтерферон або глатирамеру ацетат (21,1 проти 17,4 %), і більшу частку дітей з уродженими вадами розвитку в групі застосування наталізумабу (3,9 проти 1,4 %).

У трьох дослідженнях порівнювали результати впливу диметилфумарату, фінголімоду і терифлуноміду в жінок із незапланованою вагітністю порівняно з плацебо (Gold et al., 2015; Kieseier, Venamog, 2014; Karlsson et al., 2014). Серед пацієток, які отримували фінголімод, у 24 % встановлено самовільний викидень, у 5 % народилися діти з уродженими вадами розвитку. В групі приймання терифлуноміду у 18,8 % фіксували спонтанні аборти, із-поміж 27 народжених жоден не мав вад розвитку.

*Підготувала **Олена Коробка***

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.ectrims.eu*