СВІТОВИЙ ДОСВІД сучасної терапії розсіяного склерозу

За матеріалами Конгресу Європейського комітету з лікування та досліджень розсіяного склерозу, ECTRIMS 2019

(11–13 вересня 2019 р., Стокгольм, Швеція)

Компанія Merck KGaA (Мерк), заснована 350 років тому, має широкий досвід відкриття, розробки та виготовлення лікарських засобів.

Уже понад 20 років компанія Мерк залишається відданою пошуку рішень для лікування пацієнтів із розсіяним склерозом (РС), потреби яких покладено в основу її діяльності: від сприяння доступу до якісного лікування до кампаній з інформування про захворювання. Мерк прагне інновацій у науці, які в кінцевому підсумку змістовно змінять життя людей у всьому світі.

Закономірним є щорічне представлення компанією останніх наукових даних у рамках Конгресу Європейського комітету з лікування та досліджень розсіяного склерозу — ECTRIMS 2019 (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis).

Останні досягнення щодо селективного впливу на імунну систему при терапії розсіяного склерозу

Конгрес розпочався з виступу професора Каролінського Інституту (Швеція) Фредріка П'єля (Fredrik Piehl), який окреслив роль тригерних чинників розвитку розсіяного склерозу (РС): зовнішні (інсоляція, нікотин, вітамін D, інфекційні/вірусні агенти, особливості харчування), епігенетичні (метилювання ДНК, ремоделювання хроматину, РНК-інтерференція) та генетичні (особливості головного комплексу гістосумісності (HLA), > 110 генів, що не належать до HLA).

Імунопатогенез РС передбачає залучення до патологічного процесу В- і Т-лімфоцитів, кульмінацією активації яких є руйнування мієліну та ураження аксонів нейронів. У той час як аналіз генів підкреслює насамперед роль Т-клітин у розвитку РС, останні дослідження свідчать про те, що В-клітини та макрофаги можуть мати більшу роль, аніж вважали раніше.

Як відомо, CD4+ Т-клітини диференціюються у:

1. T_H1 CD4+, що своєю чергою:

а) синтезують гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор (GM–CSF), що сприяє рекрутингу периферійних мієлоїдних клітин у ЦНС;

б) сприймають сигнал від антиген-презентуючих клітин, які інфільтрували ЦНС або знаходились там раніше;

в) виділяють прозапальні цитокіни: фактор некрозу пухлин α та β (TNF-α, TNF-β), γ-інтерферон (IFN-γ), що корелюють із тяжкістю РС.

2. T_H17 CD4+, які:

а) у більшій кількості проникають через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), порівняно з іншими Т-клітинами та пошкоджують його, збільшуючи проникність;

б) беруть участь в утворенні третинних лімфоїдних структур;

в) рекрутують клітини ураження в ЦНС (наприклад, моноцити);

г) потенційно спричиняють пряме ураження мієліну та аксонів і сприяють загибелі олігодендроцитів.

Цитокінова дизрегуляція є також однією із центральних проблем при РС. У цьому контексті професор Ф. П'єль навів дані дослідження клітинного та цитокінового профілю у пацієнтів із рецидивно-ремітуючим РС за допомогою високомірної масової цитометрії (CyTOF) (Galli et al., 2019). У пацієнтів із РС було виявлено збільшення кількості Т-хелперів, що характеризується експресією GM–CSF, CXC-хемокінового рецептора типу 4 (CXCR4) та дуже пізнього антигена 4 (VLA-4). Вказана популяція Т-хелперів є більшою у пацієнтів із РС порівняно з пацієнтами з іншими запальними та незапальними станами. Було виявлено, що кількість клітин згаданої популяції зменшується в рамках ефективної хворобо-модифікуючої терапії, тож можна припустити, що ідентифікований Т-клітинний профіль являє собою специфічну терапевтичну мішень при РС.

Натомість роль В-лімфоцитів не слід недооцінювати, адже деяка кількість ЦНС-резидентних клонально розмножених плазматичних В-клітин виробляє олігоклональні антитіла, що призводить до появи олігоклональних смуг (ОКС), наявних у ліквор у > 87 % пацієнтів із РС (Wu et al., 2011; Holmøy, 2009). Окрім здатності В-клітин диференціюватися до плазмобластів і плазмоцитів, що секретують антитіла, В-клітини регулюють місцеві імунні реакції через вивільнення про- або протизапальних цитокінів. В-клітини пам'яті пацієнтів із РС мають здатність експресувати імуноактивуючі молекули, а також стимулювати Т-клітини до аутоагресії шляхом презентування антигенів.

Перехресні популяції клональних В-клітин, зокрема В-клітини пам'яті, наявні як у периферичній нервовій системі, так і у центральній. Так, В-клітини пам'яті становлять переважну більшість В-клітин у ЦНС при РС (вони є у ліквор, паренхімі, мозкових оболонках).

Професор Ф. П'єль підсумував свою доповідь, зазначивши, що патофізіологія РС передбачає дизрегуляцію механізмів набутого імунітету. Накопичені дані свідчать про патологічну взаємодію В- і Т-клітин у цьому процесі,

тому важливе значення має пригнічення В-клітин пам'яті за допомогою медикаментозної терапії, що опосередковує зменшення уражень на МРТ і рецидивів РС.

Селективний вплив на патологічний компонент набутого імунітету при РС важливий для:

- зменшення кількості підтипів клітин, що підтримують захворювання: CD4+ ($T_н1$ та $T_н17$) та CD8+ Т-лімфоцитів, а також В-клітин пам'яті, плазмобластів і плазматичних клітин;
- мінімізації деплеції клітин вродженого імунітету та захисних клітин набутого імунітету;
- підтримки нормальної роботи субпопуляцій регуляторних В- і Т-клітин.

Чи можливий стійкий контроль захворювання

Директорка датського реєстру РС Мелінда Маг'ярі (Melinda Magyari), Університетська лікарня Копенгагена Rigshospitalet (Данія) у своїй доповіді навела результати довготривалих спостережень на підставі Датського реєстру пацієнтів із РС. Ці дані свідчать про переваги раннього старту терапії для відтермінування прогресування інвалідизації. При виборі терапії слід приділяти особливу увагу балансу користь/ризик, адже під час застосування високоефективних препаратів можливі дефіцит нейтрофілів, порушення функції Т-лімфоцитів, моноцитів і гуморальних чинників, що підвищує ризик бактеріальних і вірусних інфекцій та онкологічних захворювань. Препарати, призначені для прийому короткими курсами, дозволяють мінімізувати ризики, пов'язані з тривалою імуносупресією. Одним із варіантів високоефективної терапії з двома короткими курсами застосування є кладрибін (таблетки).

Досвід використання кладрибіну в рамках клінічних досліджень налічує понад 13 років. Деякі дослідження ще тривають, зокрема CLARION (Butzkueven et al., ECTRIMS 2019 [EP1572]), метою якого є довготривала оцінка безпеки та CLASSIC–MS (Clinicaltrials.gov [NCT03961204]) — тривала оцінка мобільності пацієнтів із РС і стійкість терапевтичного ефекту кладрибіну, виявленого в CLARITY Extension. У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні CLARITY загалом брали участь 1 326 пацієнтів із рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, у яких протягом останніх 12 місяців спостерігалося ≥ 1 рецидиву, показник EDSS становив ≤ 5,5 (Giovannoni et al., 2010). Із них 433 пацієнти отримували кумулятивну дозу кладрибіну 3,5 мг/кг залежно від маси тіла впродовж щонайбільше 10 днів перорального застосування за перший рік і так само максимально 10 днів за другий рік. Через 2 роки лікування:

- 80 % пацієнтів не мали рецидивів;
- 62 % пацієнтів не мали активних вогнищ на МРТ у Т2-зваженому режимі;
- 87 % пацієнтів не мали вогнищ, що накопичують гадолініній на МРТ у Т1-зваженому режимі;
- 91 % пацієнтів не мали підтвердженого протягом 6 місяців прогресування за EDSS;
- показник NEDA-3 (No evidence of disease activity) становив 47 %.

За даними ретроспективного аналізу CLARITY, таблетки кладрибіну в дозуванні 3,5 мг/кг дали змогу значно знизити ризик переходу до вторинно-прогресуючого РС протягом 2 років лікування та ризик підвищення бала за EDSS до ≥ 6,0 порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, незалежно від вихідного бала EDSS (≤ 3,0 або ≥ 3,5) (Vermersch et al., ECTRIMS 2019 [P385]). Вторинне прогресування РС спостерігали у 6,7 % пацієнтів, які отримували кладрибін 3,5 мг/кг порівняно з 13,5 % у групі плацебо (p = 0,0024).

Таблиця 1. Частота виникнення небажаних явищ під час застосування таблетованої форми кладрибіну 3,5 мг/кг або плацебо в дослідженні CLARITY

Небажані явища, (%)	Кладрибін 3.5 мг/кг (n = 430)	Плацебо (n = 435)
Будь-яке небажане явище	347 (80,7)	319 (73,3)
Найбільш часті небажані явища		
Головний біль	104 (24,2)	75 (17,2)
Лімфопенія*	93 (21,6)	8 (1,8)
Назофарингіт	62 (14,4)	56 (12,9)
Інфекції верхніх дихальних шляхів	54 (12,6)	42 (9,7)
Нудота	43 (10,0)	39 (9,0)
Побічні явища, що призвели до припинення лікування**	15 (3,5)	9 (2,1)
Побічні явища, що призвели до виходу з дослідження***	5 (1,2)	5 (1,1)
Серйозні небажані явища	36 (8,4)	28 (6,4)
Смерть****	2 (0,5)	2 (0,5)

Примітки: *У 74,4 % пацієнтів виникала лімфопенія 0–2-го ступенів (> 500 клітин/мм^3), у 24,9 % — 3 ступеня (500–200 клітин/мм3), 0,7 % — 4 ступеня (<200 клітин/мм^3). **За винятком припинення лікування через вагітність, лімфопенію (зокрема зменшення/аномальна кількість лімфоцитів, n = 4) та лейкопенію, лікування було припинено у 11 (2,6 %) пацієнтів групи кладрибіну 3,5 мг/кг та у 6 (1,4 %) групи плацебо. Інші небажані явища, що призвели до припинення лікування, зокрема інфекції та інвазії, гепатобіліарні розлади, новоутворення та дерматологічні проблеми. ***Причини виходу з дослідження включали початок прийому іншого препарату в рамках дослідження, недотримання або серйозне порушення протоколу. ****Причини смерті під час дослідження не пов'язані із застосуванням кладрибіну або плацебо: суїцид (плацебо), геморагічний інсульт (плацебо) та гострий інфаркт міокарда (кладрибін). Після закінчення дослідження один пацієнт, який раніше отримував кладрибін, помер через рак підшлункової залози.

Адаптовано згідно з Giovannoni G. et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4; Vol. 362, № 5. P. 416–26.

У пацієнтів, які приймали 3,5 мг/кг кладрибіну в CLARITY та були переведені на плацебо на наступні 2 роки у дослідженні CLARITY Extension, бал за EDSS залишався стабільним протягом 5 років спостереження. Зокрема, у 20–30 % пацієнтів цієї групи фіксували поліпшення бала EDSS порівняно з вихідним рівнем (Giovannoni et al., ECTRIMS 2019 [EP1573]).Серед пацієнтів, які приймали 3,5 мг/кг кладрибіну у CLARITY у 1–2-й рік та плацебо в CLARITY Extension у 3–4-й рік, 71,2 % і надалі не мали рецидивів на 4-му році оцінювання (Giovannoni et al., 2011). У 46 % осіб зберігався показник NEDA-3 (Giovannoni et al., ECTRIMS 2018 [P894]). Профіль безпеки кладрибіну представлено в таблиці 1.

Об'єднаний аналіз довготривалих спостережень продемонстрував, що за 10 років загальний ризик інфекцій у пацієнтів, які приймали кладрибін (n = 923), був співставним із плацебо (n = 641): 27,05 випадка на 100 пацієнто-років проти 24,93 відповідно. Частота виникнення серйозних інфекцій становила 0,9 та 0,8 відповідно. Серед інфекцій винятком був лише оперізуючий герпес: 0,83 випадка на 100 пацієнто-років у групі кладрибіну та 0,2 — у групі плацебо, тобто 0,6 додаткових випадків оперізуючого герпесу на 100 пацієнто-років. Усі вони мали дерматомний характер, жодного дисемінованого не виявлено. За 10 років спостереження не було відмічено жодного випадку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) (Cook et al., 2019).

Під час застосування кладрибіну 3,5 мг/кг не зафіксовано підвищення ризику злоякісних новоутворень порівняно із частотою у референтній популяції (стандартизований коефіцієнт захворюваності — SIR: 0,97 [95 % ДІ: 0,44–1,85]) (Cook et al., 2019). Ці дані узгоджуються з результатами метааналізу частоти виникнення злоякісних новоутворень у разі застосування препаратів, що модифікують перебіг РС: 0,34 % для кладрибіну проти 0,6 % для інших груп лікування (p = 0,4631) (Pakpoor et al., 2015). Крім того, не спостерігали гематологічних злоякісних новоутворень, відсутня кластеризація конкретних типів пухлин і зростання частоти виникнення злоякісних новоутворень із плином часу.

Мелінда Маг'ярі наголосила, що дані довготривалих спостережень і досліджень на підставі реєстрів є джерелом цінної інформації для аналізу співвідношення користь/ризик під час застосування тієї чи іншої терапії. Прикладом таких даних є об'єднаний аналіз безпечності таблеток кладрибіну 3,5 мг/кг, що ґрунтується на результатах довготривалих досліджень, зокрема реєстру PREMIERE (табл. 2). Маг'ярі навела результати Датського реєстру пацієнтів із РС, за яким: 121 пацієнт зі 126 пролікованих не мали рецидивів, у чотирьох осіб рецидив виник через 3 місяці після прийому першої дози, коли повноцінний ефект терапії ще не був реалізований. У п'ятьох з'явилися небажані явища, із яких один пацієнт вийшов із дослідження та був переведений на наталізумаб (Sørensenet et al., ECTRIMS 2019 [P402]).

Таблиця 2. Об'єднаний аналіз профілю безпеки таблетованої форми кладрибіну 3,5 мг/кг за результатами постреєстраційного спостереження

Частота виникнення на 100 пацієнто-років	Плацебо (n = 641, П/Р = 2421,47)	Кладрибін, таблетки 3,5 мг/кг (n = 923, П/Р = 3936,69)
≥ 1 небажаного явища, шо виникло після початку терапії	3,05	3,80
Серйозна лімфопенія	0	0,10
Серйозні інфекції та інвазії	0,42	0,60
Серйозні випадки оперізуючого герпесу	0	0,05
Злоякісні новоутворення	0,12	0,26

Примітка. П/Р — пацієнто-роки.

Адаптовано згідно з Cook S. et al. Updated safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: Integrated safety analysis and post-approval data. ECTRIMS Online Library. Sep 13, 2019; 278591; P1390.

Як відстежити стійкість контролю захворювання при розсіяному склерозі

Професор Гевін Джованноні (Gavin Giovannoni) розпочав свою доповідь із твердження, що відстеження контролю над захворюванням є досить складним завданням через різноманіття патологічних процесів у континуумі РС. На його думку, показник NEDA має певні обмеження, якщо ним послуговуватися для контролю захворювання та оцінювання ефективності лікування. Останні дані свідчать, що утримання NEDA понад 2 роки є рідкістю у популяційній когорті пацієнтів із рецидивно-ремітуючим РС, яким було нещодавно встановлено діагноз, навіть за умови застосування ефективної терапії. У 50 % таких пацієнтів показник NEDA не утримувався і 19 місяців.

До того ж прогресування інвалідизації може бути незалежним від наявності рецидивів, обмежуючи використання рецидивів як показника контролю захворювання (Parks et al., 2018). Так, у дослідженні з введенням ≤ 3 інфузій наталізумабу приблизно дві третини подій підтвердженого погіршення бала за EDSS не були пов'язані з рецидивами (Kappos et al., 2018).

Оцінювання контролю захворювання має простягатися за межі NEDA та включати не лише кількість рецидивів (зафіксованих або незафіксованих документально), МРТ-активність та оцінку клінічного поліпшення або погіршення стану пацієнта, а й фокальне ураження білої та сірої речовин, не відображене на МРТ, атрофію речовини головного мозку, рівень нейрофіламентів, наявність олігоклональних смуг і вільних легких ланцюгів імуноглобулінів (Ig-FLCs) у ліквор і.

Г. Джованноні представив дані щодо гістопатології гострого та хронічного ураження при РС, що свідчить про еволюцію та різноманітність клітинного складу:

- масивну інфільтрацію імунними клітинами фіксували у вогнищах гострої активної демієлінізації;
- у хронічних активних вогнищах РС відбувалася повільна експансивна демієлінізація;
- хронічні неактивні вогнища характеризувалися астроцитозом (формуванням амілоїдних бляшок) (Goodin et al., 2016).

Вогнища на Т1-, Т2-зваженому зображенні, що повільно розвиваються/збільшуються, можуть вказувати на хронічну втрату тканини за відсутності тривалого гострого запалення. Зазначені вогнища є потенційними маркерами «тліючого» запального процесу при РС. Збільшення кількості вогнищ на Т2-зваженому зображенні МРТ асоційовано із вищою частотою прогресування інвалідизації (Mostert et al., 2010).

Щодо біомаркерів, як вважає Г. Джованноні, нейрофіламенти (CSF-NfL) є потенційними ліквор ними біомаркерами гострого та хронічного аксонального ураження. Стосовно гострого ураження нейрофіламенти можуть бути маркерами несприятливого довготривалого прогнозу та показниками ефективності терапії. У разі хронічного аксонального ураження при прогресуючому РС нейрофіламенти мають потенційну користь щодо прогнозування вираженості прогресування інвалідизації та атрофії мозкової речовини. Згідно з даними I. Håkansson et al. (2018), чутливість і специфічність виявлення пацієнтів з активністю захворювання при використанні рівня CSF-NfL, становили 81–95 і 50–67 % відповідно впродовж 4 років спостереження. Низький рівень CSF-NfL пов'язаний із високою ймовірністю досягнення NEDA під час спостереження.

Імуноглобуліни M і G (IgM, IgG), що синтезуються В-лімфоцитами, представлені в спинномозковій рідині як олігоклональні смуги, що можуть спрогнозувати перехід клінічно ізольованого синдрому (КІС) у РС. Наявність олігоклональних смуг (ОКС) у лікворі асоціюється і тяжчим перебігом РС та вказує на підвищення ризику інвалідизації більш ніж удвічі, порівняно з пацієнтами без ОКС (Dobson et al., 2013).

Застосування терапії імунної реконституції, наприклад кладрибіну, дає змогу селективно зменшувати кількість ключових клітин, відповідальних за синтез IgM, IgG, запалення та подальшу демієлінізацію. Кладрибін проникає до клітини за допомогою клітинних та ядерних транспортерів і накопичується завдяки захисту від розщеплення ферментом аденозиндезаміназою (ADA). Але для виявлення ефекту кладрибін потребує активації специфічною кіназою,

після чого він проникає до ядра і зупиняє реплікацію ДНК із подальшим апоптозом клітини. Селективність кладрибіну до Т- і В-лімфоцитів обумовлена більшим співвідношенням специфічних кіназ і фосфатаз саме в цих клітинах.

Внаслідок впливу кладрибіну зменшується кількість CD4+, CD8+ Т-лімфоцитів і CD19+ В-лімфоцитів із подальшим відновленням цих клітин без інформації про аутоагресію. Завдяки селективності, кладрибін чинить мінімальний вплив на клітини вродженого імунітету (Comi et al., 2019).

Додатково Г. Джованноні відмітив здатність кладрибіну проникати через гематоенцефалічний бар'єр, адже 25 % його концентрації в крові, проникає до ліквору (Leist et al., 2011). Крім того, професор зазначив, що сьогодні є непрямі докази впливу кладрибіну на олігоклональні смуги (Rejdak et al., 2019; De Stefano et al., ABN2018 [P174]). Проте дослідження MAGNIFY MS і CLOCK-MS, що тривають і нині, дадуть змогу в майбутньому більш чітко охарактеризувати цей вплив (ClinicalTrials.gov. NCT03364036; ClinicalTrials.gov. NCT03963375).

Практика різних країн щодо ведення реєстрів пацієнтів із розсіяним склерозом

Професор неврології відділу клінічної нейронауки Каролінського інституту (Швеція) Ян Гіллерт (Jan Hillert) презентував інформацію щодо переваг і недоліків ведення реєстрів пацієнтів із РС. Після реєстрації лікарського засобу на підставі даних клінічних досліджень, ведення реєстрів пацієнтів надає широкі можливості дослідження та моніторингу в умовах реальної клінічної практики. Реєстри розширюють потенціал для відповіді на унікальні дослідницькі запитання, наприклад щодо переключення на інше лікування, а структурована документація сприяє поліпшенню якості клінічної допомоги та подальшому спостереженню. Серед найвідоміших баз даних пацієнтів із РС професор зазначив такі: NARCOMS (США, 41 тис. осіб); Swedish Neuro Registries (Швеція, > 20 тис. осіб); OFSEP (Франція, 56 тис. 400 осіб); MSFP (Німеччина, 48 тис. осіб); MSBase (Австралія, > 68 тис. осіб).

Аналіз особливостей ведення реєстрів пацієнтів із РС по всьому світу дозволяє стверджувати, що найчастіше в реєстрах збирають інформацію про рецидиви, інвалідизацію, дані МРТ, терапію, когніцію, результати параклінічних досліджень тощо. Однак кожен із цих параметрів може оцінюватися із застосуванням різних методів, що унеможливлює подальший збір, сумацію та використання результатів для дослідження. Зокрема, когнітивний статус оцінюється у різних реєстрах за різними шкалами (MMSE, PASAT3, BICAMS, SDMT тощо).

Ян Гіллерт представив дані шведського реєстру пацієнтів із РС, згідно з якими спостерігається вповільнення прогресії інвалідизації, що може бути пов'язане з ранньою діагностикою захворювання та ініціацією терапії. Тож ведення реєстрів пацієнтів із РС є необхідним для збору інформації в універсальному форматі для подальшого аналізу та оцінювання якості надання медичної допомоги, а також адаптації протоколів діагностики і лікування.

Аналіз даних MSBase

Професор Ліверпульського шпиталю та Університету Нового Південного Уельсу (Австралія) Сьюзан Ходжкінсон (Suzanne Hodgkinson) поділилася даними міжнародного реєстру неврологічних захворювань MSBase. Ці дані свідчать про можливість отримання інформації, яку раніше не вивчали в клінічних дослідженнях. Наприклад, частота вагітностей при застосуванні хворобо-модифікуючої терапії: частка пацієнток, які завагітніли під час проведення терапії збільшилась з 27 % (2006) до 62 % (2016) (Nguyen et al., 2019). Реєстри дають змогу порівняти перехід до вторинно-прогресуючого перебігу РС через 5 і 17 років спостереження у пацієнтів, які отримали раннє або пізнє лікування β-інтерфероном або глатимера ацетатом. Що знову підтверджує важливість раннього старту терапії (Brown et al., 2019).

За допомогою MSBase виявлено подібні показники активності захворювання після застосування хворобо-модифікуючих препаратів, а саме β-інтерферону, глатимера ацетату та фінголімоду. У разі припинення прийому препаратів ризик рецидиву різко зростає. Дані про ймовірність і тяжкість повторної активації захворювання після припинення лікування можуть полегшити планування управління ризиками.

Станом на 8 липня 2019 р. у MSBase загалом містила дані 388 нововиявлених пацієнтів, які приймали таблетки кладрибіну (3,5 мг/кг) та дані 183 пацієнтів, переведених на кладрибін з іншої терапії. За даними H. Butzkueven et al. (ECTRIMS 2019 [P661]), частка пацієнтів без рецидивів у MSBase співставна з даними CLARITY, де 79,7 % не мали рецидивів через 2 роки (Giovannoni et al., 2010).

Сіднейська когорта з 2018 року налічує 86 пацієнтів, які приймають таблетки кладрибіну (3,5 мг/кг). За цими даними, у всіх пацієнтів бал за шкалою EDSS залишався стабільним або знижувався через більш ніж 3 місяці після початку терапії. Відновлення кількості лімфоцитів і профіль безпеки узгоджується з уже відомими даними. Нині жодних проблем у разі переходу з попередньої високоефективної терапії не відмічено.

Німецький досвід ведення реєстрів

Професор відділу неврології Мюнхенського університету (Німеччина) Хайнц Віндль (Heinz Wiendl) представив німецькі підходи до ведення реєстрів. Сьогодні в Німеччині є декілька реєстрів (The German National Cohort study, KKNMS registries, MSFP registry, The German MS and pregnancy registry), кожен із них налічує дані понад 700 пацієнтів, специфічних для кожного типу реєстру, наприклад пацієнти з КІС або жінки з РС, які завагітніли та народили дітей.

Щодо застосування таблеток кладрибіну (3,5 мг/кг), зареєстрованих у Німеччині в серпні 2017 р., триває збір даних реєстрів CLEVER і CLADQoL, які планують охопити 700 і 385 пацієнтів відповідно. Мета цих спостережень — оцінити якість життя та задоволення лікуванням осіб, які приймають згаданий препарат. Станом на сьогодні, дані безпеки застосування таблеток кладрибіну в реальній практиці продовжують відповідати відомому профілю безпеки (Ziemssen et al., ECTRIMS 2019 [P620]; Penner et al., ECTRIMS 2019 [EP1556]).

Отже, започаткування та підтримання міжнародних баз даних пацієнтів із РС дає змогу отримати необхідну інформацію для подальшого обґрунтованого індивідуального менеджменту РС.

Підготувала ***Маргарита Марчук***

MERCK

МАВЕНКЛАД®

(КЛАДРИБІН, ТАБЛЕТКИ)

ІННОВАЦІЙНО ПРОСТИЙ* ПІДХІД ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ** З ВИСОКОАКТИВНИМ РРС

МАВЕНКЛАД®
кладрибін таблетки

ІННОВАЦІЙНО ПРОСТИЙ*

МАВЕНКЛАД® забезпечує стійкий 4-річний контроль рецидивів† при максимум 20-денному пероральному прийомі в перші 2 роки [1-4††]

РРС – рецидивуючий розсіяний склероз.
†† – максимум 20 днів перорального прийому в перші 2 роки без потреби в прийомі протягом наступних 2 років.
† – 4-річний контроль рецидивів: 75.6% пацієнтів без рецидивів та подальшого лікування на 3 і 4 роки [3].
* Максимум 20 днів перорального прийому за 2 роки без подальшої потреби у прийомі в наступні 2 роки [1].
** МАВЕНКЛАД® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами РС з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень [1]
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МАВЕНКЛАД® Р.п. UA/17515/01/01 Наказ МОЗ України від 17 липня 2019 №1625. 2. Giovannoni G et al. N Engl J Med 2010; 362:416–426. 3. Giovannoni G et al. EAN 2017; [P0542]. 4. Giovannoni G et al. Mult Scler J 2018, Vol. 24(12) 1594–1604; DOI: 10.1177/1352458518727603.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мавенклад® (MAVENCLAD®). Р.П. № UA/17515/01/01 Наказ МОЗ України від 17 липня 2019 №1625. Важлива примітка: перед призначенням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Склад: діюча речовина: кладрибін; 1 таблетка містить 10 мг кладрибіну. Показання: лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу (РС) з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин препарату; інфекції з ВІЛ; активні хронічні інфекції (туберкульоз або гепатит); початок лікування кладрибіном пацієнтів з ослабленим імунітетом, включаючи пацієнтів, що приймають імуносупресуючу або мієлосупресуючу терапію; активні злоякісні новоутворення; помірне або тяжке ураження нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв); період вагітності та годування груддю. Особливості застосування: кількість лімфоцитів необхідно визначати перед початком прийому у рік 1, перед початком прийому у рік 2, через 2 та 6 місяців після початку лікування у кожному році лікування; якщо кількість лімфоцитів нижче 500 клітин/мм^3, цей параметр слід активно контролювати поки значення не збільшиться знову; ВІЛ, активний туберкульоз та активний гепатит мають бути виключені до початку лікування; перед початком терапії у рік 1 та рік 2 необхідно провести перевірку щодо наявності латентних інфекцій, зокрема туберкульозу та гепатитів B і C; перед початком терапії кладрибіном рекомендується провести вакцинацію пацієнтів з відсутніми антитілами до вітряної віспи; якщо кількість лімфоцитів падає нижче 200 клітин/мм^3, під час лімфопенії 4 ступеня слід врахувати проведення протигерпесної профілактики. У пацієнтів з кількістю лімфоцитів нижче 500 клітин/мм^3 слід проводити активний моніторинг ознак та симптомів інфекції, зокрема оперізуючого герпесу; перед початком лікування (в межах 3 місяців) слід провести базове МРТ-сканування; у пацієнтів з попередніми злоякісними новоутвореннями перед початком лікування слід провести індивідуальну оцінку переваг та ризиків застосування Мавенкладу; жінки та пацієнти-чоловіки повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування кладрибіном і щонайменше протягом 6 місяців після прийому останньої дози; для пацієнтів, які потребують переливання крові, рекомендується проводити променеву обробку клітинних компонентів крові перед введенням; при переході з іншого лікарського засобу для лікування РС необхідно провести базове МРТ-сканування; кладрибін не рекомендується пацієнтам з помірним або тяжким ураженням печінки (індекс Чайлда-П'ю >6); пацієнтам зі спадковими проблемами з переносимістю фруктози не слід приймати цей лікарський засіб. Застосування у період вагітності або годування груддю: перед початком лікування у роки 1 та 2 потрібно виключити вагітність; слід застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом щонайменше 6 місяців після прийому останньої дози. Жінки, які завагітніли під час лікування Мавенкладом, повинні припинити терапію. Годування груддю протипоказане під час лікування і протягом 1 тижня після прийому останньої дози. Спосіб застосування та дози: рекомендована кумулятивна доза Мавенкладу становить 3,5 мг/кг маси тіла протягом 2 років і призначається у вигляді 1 курсу лікування дозою 1,75 мг/кг щорічно. Кожний курс лікування складається з 2 тижнів лікування, один – на початку першого місяця, а інший – на початку другого місяця відповідного року лікування. Кожний лікувальний тиждень складається з 4 або 5 днів, в які пацієнт приймає 10 мг або 20 мг (1 або 2 таблетки) у вигляді разової добової дози, залежно від маси тіла. Після завершення 2 курсів лікування подальшого лікування кладрибіном у роки 3 та 4 не потрібно. Повторний початок лікування через 4 роки не вивчався. Для пацієнтів з легким ураженням нирок (кліренс креатиніну 60-89 мл/хв) корекція дози не потрібна. Не рекомендується пацієнтам з помірним або тяжким ураженням печінки (індекс Чайлда-П'ю >6). Пацієнти літнього віку: застосовувати з обережністю, враховуючи потенційно більшу частоту випадків зниження печінкової або ниркової функції, супутні захворювання та інші види терапії, що проводяться. Побічні реакції: дуже поширені (≥ 1/10): лімфопенія; поширені (від ≥ 1/100 до < 1/10): оральний герпес, дерматомний оперізуючий герпес, зменшення кількості нейтрофілів, висипання, алопеція. Упаковка: по 1, 4 або 6 таблеток в алюмінієвому блістері, запечатаному у картонну обкладинку, яку вміщують у контурну чарунковую упаковку та вкладають у картонну коробку із захистом від доступу дітей. Виробник: НерФарМа С.Р.Л./NerPharMa S.R.L., Віале Пастер 10 (р-н Нервіано), 20014 Мілан (MI), Італія. Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація підлягає передачі особисто зареєстрованим/ідентифікованим фахівцям сфери охорони здоров'я. Поширення даної інформації будь-якими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено.

Ексклюзивний дистриб'ютор біотехнологічного портфелю Merck в Україні
ТОВ «СОНА-ФАРМ», м. Київ, вул. М.Грінченка, 4Б, тел.: (044) 495-10-14,
office@sona-pharm.com, www.sonapharm.com.ua

СОНА ФАРМ

RUS-CIS/MAV/0919/0007

КОМЕНТАРІ

17 липня 2019 р. компанія ТОВ «Сона-фарм» (Київ, Україна) повідомила про реєстрацію в Україні препарату Мавенклад® (кладрибін таблетки) — інноваційного лікарського засобу для лікування пацієнтів із рецидивними формами розсіяного склерозу з високою активністю захворювання. Виробником лікарського засобу є компанія Merck KGaA, Німеччина. ТОВ «Сона-фарм» — ексклюзивний офіційний дистриб'ютор біотехнологічного портфеля компанії Merck в Україні. Своїм досвідом щодо особливостей застосування цього препарату, його ефективності, профілю безпеки та переваг поділилися провідні українські фахівці у галузі неврології. Науковці відповіли на нагальні питання, що можуть виникати під час вибору терапії та ведення пацієнтів, які страждають на розсіяний склероз.

Л.І. Соколова —
д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології Національного медичного університету імені акад. О.О. Богомольця (м. Київ)

— Якими є актуальні світові тенденції діагностики розсіяного склерозу, як вони впроваджені в Україні?

— Сучасні тенденції полягають в удосконаленні діагностики розсіяного склерозу, особливо його раннього виявлення. У більшості країн світу цей діагноз виставляють на підставі критеріїв МакДональда останнього перегляду та з урахуванням рекомендацій комітету MAGNIMS, які пропонують більш детальний аналіз результатів магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку пацієнта з підозрою на РС. Цей алгоритм діагностики дозволяє своєчасно встановити діагноз і розпочати належну терапію. Важливими чинниками успішної діагностики є потужність томографа та кваліфікація таких фахівців, як радіолог і невролог.

В Україні є всі умови для повноцінного використання міжнародних алгоритмів діагностики РС, які передбачені критеріями МакДональда. Хоча у нас бракує можливості проведення МРТ на апаратах потужністю 7 Тесла, зображення, які отримують за допомогою апарата 1,5 Т, успішно аналізує радіолог у декількох режимах: не лише стандартних Т1 і Т2, а й FLAIR, дифузійно-зважених тощо. Це дає змогу отримати необхідну інформацію про стан головного мозку. Дослідження з контрастною речовиною дає можливість визначити активність процесу. Згідно з останніми рекомендаціями, дослідження в ліквор інтратекальних олігоклональних IgG дозволяє на ранньому етапі встановити діагноз підтвердженого РС у пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом, тобто з дебютом захворювання.

Важливу роль також має упровадження уніфікованих шкал, наприклад EDSS (розширена шкала статусу інвалідизації), MSFC (шкала комплексної оцінки функцій при розсіяному склерозі) та інших. Ці інструменти забезпечують об'єктивне оцінювання неврологічного дефіциту і функціональної здатності пацієнтів.

— Якими є сучасні напрями терапії розсіяного склерозу та як вони сьогодні реалізовані в Україні?

— Сьогодні у світовому масштабі відбувається накопичення та систематизація інформації щодо ефективності терапії РС на підставі даних доказової медицини. Відносно недавно з'явився новий напрям — імуновідновна терапія або терапія імунної реконституції (ТІР). Наразі актуальним питанням, навколо якого точаться дискусії між експертами, є саме вибір тактики з використанням підтримувальної та ескалаційної, або імуновідновної терапії. В Україні також представлені вищевказані напрями лікування, зокрема алемтузумаб і кладрибін у формі таблеток (Мавенклад®), які належать до терапії імунної реконституції; вони продемонстрували високу ефективність щодо затримки прогресування захворювання та переведення пацієнтів у стан стійкої ремісії. Так, кладрибін забезпечує стійкий 4-річний вплив на клінічні та МРТ-показники активності РС. Припускають, що механізм його дії полягає у дії на імуноактивні клітини, якими є аутореактивні лімфоцити. Відбувається їх деплеція, кількість їх суттєво знижується, але надалі поновлюється пул клітин без аутореактивної інформації. Саме тому ефект препарату Мавенклад®, що є представником ТІР, тривало зберігається, попри короткий період прийому лікарського засобу.

— Чи відповідає програма державного забезпечення пацієнтів із розсіяним склерозом викликам сучасності? На чому ґрунтується вибір в умовах широкого асортименту препаратів різних поколінь?

— На мою думку, препарати так званої першої лінії, за умови дотримання правил прийому, роками демонстрували свою ефективність і сприятливий профіль безпеки, особливо за призначення їх на ранніх етапах захворювання. Ефективність препаратів другої лінії, як правило, вища.

Державні закупівлі лікарських засобів передбачають забезпечення пацієнтів із РС препаратами як першої лінії, такими як β-інтерферон і глатирамеру ацетат, так і другої (фінголімод, мітоксантрон), а також метилпреднізолоном для менеджменту загострень РС.

Окремо для кожного хворого аналізують тип перебігу і тривалість захворювання, наявність супутньої патології та інших потреб, наприклад планування вагітності. Тобто вибір

і призначення відповідного препарату відбувається суто індивідуалізовано.

— Якою є роль пацієнта у прийнятті рішення про вибір терапії?

— Безумовно, лікар враховує побажання пацієнта приймати таблетовані або ін'єкційні форми препаратів. Враховується також і характер трудової діяльності та багато інших аспектів, які є актуальними для нього. Тому роль пацієнта у виборі терапії однозначно важлива. Але серйозним моментом є також співпраця лікаря і пацієнта, що допомагає обрати ефективнішу терапію.

— Які перспективи інноваційного препарату Мавенклад®, що був нещодавно зареєстрований в Україні? У яких клінічних випадках Ви віддали б перевагу терапії із застосуванням цього лікарського засобу?

— На основі власного досвіду я вважаю, що препарат Мавенклад® буде активно використовуватися в Україні та у світі загалом. Зважаючи на історію створення і те, як із плином часу змінювалося розуміння механізму дії кладрибіну, сьогодні можна стверджувати, що Мавенклад® має велике майбутнє. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, Мавенклад® рекомендовано призначати пацієнтам із рецидивними формами РС із високою активністю, установленою на підставі клінічних або МРТ даних.

— Наскільки можливим є приєднання України до міжнародного реєстру пацієнтів із розсіяним склерозом MSBase? Чи наявні українські проєкти створення такого реєстру?

— Не всі держави мають бази даних пацієнтів із розсіяним склерозом, переважно чинні реєстри запроваджено у високорозвинених країнах. Україна не приєдналася до міжнародного реєстру, однак, у деяких спеціалізованих центрах РС і відділеннях створено регіональні бази пацієнтів. Це є підґрунтям для поширення такої практики й надалі — створення єдиного всеукраїнського реєстру пацієнтів із розсіяним склерозом.

Т.І. Негрич —
д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького (м. Львів)

— Серед вибору моноклональних антитіл, інтерферонів, імуносупресорів із різними механізмами дії, який саме препарат обрати для пацієнта із розсіяним склерозом? На чому має ґрунтуватися цей вибір в умовах широкого асортименту лікарських засобів різних поколінь?

— Сучасні тенденції лікування РС полягають у розширені кола ефективних препаратів зі сприятливим профілем безпеки, що поруч зі зростанням ефективності, є дуже важливим під час вибору належної терапії.

Наявність такого вибору із широкого кола препаратів, уможливлює застосування індивідуалізованого підходу до лікування кожного пацієнта, яке ґрунтується на загальних рекомендаціях, серед яких:

1. Рекомендації Європейського комітету з лікування та вивчення розсіяного склерозу (ECTRIMS), що були оновлені 2018 року.

2. Рекомендації Американської академії неврології (AAN).

Так, згідно з останніми рекомендаціями з лікування РС, вибір терапевтичної стратегії має відбуватися з урахуванням загального стану пацієнта (активність захворювання, стан пацієнта за EDSS, його вік), тривалості хвороби, коморбідності (наявність супутніх захворювань, особливо хронічних), доступності препарату в країні (документальна реєстрація) та профілю безпеки.

— Нещодавно в Україні був зареєстрований Мавенклад® — кладрибін у формі таблеток, призначений для лікування пацієнтів із високоактивним розсіяним склерозом. У чому полягають особливості механізму його дії? Яке місце може посісти препарат Мавенклад® у лікуванні пацієнтів, які страждають на розсіяний склероз?

— Як відомо, нині є декілька стратегій лікування РС: ескалаційна терапія, що передбачає поступову заміну препарату на ефективніший, та індукційна терапія. Наразі ми маємо також терапію імунної реконституції, яка може діяти у двох напрямах: чинити вплив на клітини вродженого та набутого імунітету або власне, як Мавенклад®, впливати на клітини набутого імунітету і мати лише мінімальний короткочасний ефект на вроджений імунітет.

Дія препарату Мавенклад® спрямована на В- і Т-лімфоцити, що є надважливим для забезпечення його високої ефективності. Окрім того, Мавенклад® проникає через гематоенцефалічний бар'єр: 25 % діючої речовини із сироватки крові досягає ліквору — така характеристика дає змогу пояснити високу прогностичну результативність дії препарату та є додатковим чинником його високої ефективності та селективності.

Іншою важливою особливістю терапії імунної реконституції є прийом лікарського засобу коротким курсом. Так, у разі застосування препарату Мавенклад® — це 2 курси щонайбільше по 10 днів перорального застосування з інтервалом 1 рік. При цьому ефективність зберігається надовго, попри те, що кількість Т- та В-лімфоцитів швидко відновлюється. Натомість клітини вродженого імунітету не задіяні в терапевтичному процесі, тому захисні реакції організму, а саме імунна відповідь, повноцінно функціонує в організмі на тлі прийому таблеток кладрибіну.

До появи терапії імунної реконституції, зокрема Мавенклад®, пацієнти потребували безперервного лікування, а в деяких випадках — збільшення дози препарату,

що позначалося на безпечності терапії, наприклад підвищувало ризик інфекцій.

Як на мене, Мавенклад® є препаратом вибору також тому, що протягом понад 8 років спостереження не зафіксовано жодного випадку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ).

Тобто безпека, зручність прийому коротким курсом і збереження ефекту після закінчення терапії є беззаперечними перевагами препарату Мавенклад®.

— Яким є профіль безпеки препарату Мавенклад®?

— За даними дослідження CLARITY, зі значущих побічних дій препарату було зареєстровано лімфопенію (у 27 % пацієнтів, із них в 11 % відзначали лімфопенію 3–4 ступенів, у всіх випадках лімфопенія була тимчасовою) та оперізуючий герпес (у 2 % пацієнтів, при цьому всі випадки мали винятково локалізований характер). Як уже було зазначено, під час тривалих спостережень не зафіксовано жодного випадку ПМЛ.

Серед протипоказань до призначення кладрибіну — активні інфекційні процеси, зокрема активний туберкульоз, гепатит, ВІЛ. Тому необхідно здійснювати обов'язково скринінг на наявність згаданих інфекцій ще до початку застосування препарату.

На мою думку, постає потреба в додатковому скринінгу щодо наявності набутого імунітету до збудників кору та краснухи, зважаючи на локальні та світові спалахи цих інфекційних хвороб, і необхідність у вакцинації пацієнтів до призначення відповідного лікування, хоча це не зазначено в інструкції.

Після вакцинації живими або атенуйованими вакцинами застосування препарату можна розпочинати не раніше ніж через 4–6 тижнів.

— За якого клінічного випадку слід віддати перевагу призначенню препарату Мавенклад®?

— Мавенклад® показаний дорослим пацієнтам із рецидивними формами РС із високою активністю захворювання. Загалом головною ознакою при виборі терапії препаратом Мавенклад® є клінічна і радіологічна активність захворювання (≥ 1 загострення на рік, ≥ 1 вогнище, що накопичує контраст та ≥ 9 активних вогнищ на Т2 зваженому зображенні або ≥ 2 загострення на рік).

— Результати досліджень III фази CLARITY і CLARITY Extension свідчать про утримання клінічних і МРТ показників ефективності протягом 2 років після закінчення прийому препарату. Чим зумовлена така тривалість ефекту цього лікарського засобу?

— Як відомо, кладрибін викликає тимчасову селективну деплецію Т- та В-лімфоцитів і зменшує активність прозапальних цитокінів. Надалі кількість лімфоцитів швидко відновлюється, але нові клітини пам'яті вже не несуть інформації про аутореактивність. Цим може пояснюватися тривалість ефекту після короткого курсу прийому препарату.

Зважаючи на досвід застосування препарату Мавенклад® у Львівському центрі розсіяного склерозу, більшість пацієнтів, які брали участь у дослідженні CLARITY, залишалися в стані ремісії протягом уже більш ніж 8 років.

— Як обирати терапію для пацієнток із розсіяним склерозом, які планують вагітність?

— Під час і впродовж щонайменше 6 місяців після прийому останньої дози кладрибіну, слід запобігати вагітності, застосовуючи адекватні методи контрацепції. Вимоги щодо контрацепції поширюються і на пацієнтів чоловічої статі.

Пацієнтки з неактивним, неагресивним перебігом захворювання, можуть отримувати препарати патогенетичної терапії, інструкції до яких дозволяють продовження їх застосування і в разі настання вагітності за умов оцінювання ризиків і користі прийому. Проте при активному, агресивному перебігу РС необхідне раціональне призначення адекватної терапії та майбутнє планування вагітності за умови стабілізації стану пацієнтки.

Як було зазначено, застосування Мавенклад® сприяє досягненню тривалої ремісії та створенню належних умов для планування сім'ї через 6 місяців після прийому останньої дози.

Тривала ремісія створює додаткові можливості для того, щоб завагітніти, народити та виховувати дітей, втілювати мрії материнства та мати змогу повноцінно реалізовувати себе як особистість.

— Чи є потреба у спеціальних умовах для прийому препарату Мавенклад® або госпіталізації пацієнта для спостереження?

— Мавенклад® є засобом пероральної терапії, що не потребує спостереження пацієнта в умовах стаціонару. Лікарю необхідно провести скринінг, зазначений в інструкції, ще до початку лікування та правильно розраховувати кількість таблеток залежно від маси тіла пацієнта за спеціальними таблицями, наведеними в інструкції. Як і при застосуванні всіх інших препаратів, що модифікують перебіг РС, слід здійснювати моніторинг та активно виявляти небажані явища.

Підготувала ***Маргарита Марчук***