



# 15 лет использования высокоэффективной терапии у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. Какой опыт мы получили?

*Лечение рассеянного склероза продолжает оставаться одним из наиболее важных направлений современной медицины. Применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), позволяет уменьшить вероятность обострений заболевания и замедлить темпы инвалидизации пациентов. В настоящее время одним из высокоэффективных ПИТРС нового поколения признан натализумаб (Тизабри).*

## **Опыт использования натализумаба в реальной практике. Фокус на раннее начало терапии. Данные центра рассеянного склероза Санкт-Петербурга**

**З**аведующий отделением медицинской реабилитации Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», к.м.н. Глеб Сергеевич МАКШАКОВ рассказал об опыте ведения пациентов с рассеянным склерозом (РС) в реальной клинической практике.

Раннее назначение высокоэффективной терапии приводит к долгосрочному контролю РС и ассоциируется со снижением риска инвалидизации пациентов. Оптимальная стратегия лечения РС предполагает использование высокоэффективных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), в частности из группы моноклональных антител.

В дневном стационаре Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний пациенты получают инфузионную терапию. За последние годы количество пациентов, получаю-

щих в стационаре вторую линию терапии высокоэффективными ПИТРС, возросло в десять раз – с 2% в 2015 г. до 20% в 2022 г. Пациентам с РС назначают моноклональные антитела, прежде всего окрелизумаб и натализумаб. Большинство пациентов, получающих окрелизумаб, имеют первично-прогрессирующий РС. Натализумаб также сохраняет устойчивые позиции среди ПИТРС, в том числе в отношении ремиттирующего РС. Так, за прошедший период 2022 г. в стационаре терапию натализумабом получили около 210 пациентов.

Эксперт представил результаты российского многоцентрового неинтервенционного кросс-секционного исследования эффективности и безопасности натализумаба. Основные задачи исследования:

- определить профиль пациентов, получающих натализумаб в рутинной клинической практике;
- оценить эффективность натализумаба в отношении частоты обострений, прогрессирования инвалидизации и активности по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) в течение первых двух лет терапии;

нансной томографии (МРТ) в течение первых двух лет терапии;

- сравнить профили пациентов, получавших натализумаб до и после включения препарата в Федеральную программу «Семь высокочастотных нозологий» в 2016 г.;
- изучить причины и последствия отмены натализумаба;
- проанализировать выполнение плана управления рисками.

В исследовании включались пациенты, получившие хотя бы одну инфузию натализумаба. Критерии исключения отсутствовали. В исследовании участвовали девять центров из четырех регионов России (Санкт-Петербург, Москва, Новосибирск и Тюмень)<sup>1</sup>.

Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов, достигших трех критериев отсутствия активности заболевания (Not Evident Disease Activity – NEDA): отсутствие обострений; отсутствие прогрессирования инвалидизации по расширенной шкале оценки инвалидизации (Expand Disability Status scale – EDSS); отсутствие активности по данным МРТ<sup>1</sup>.

Вторичные конечные точки включали анализ годовой частоты обострений через 12 и 24 месяца от начала терапии, время до под-

<sup>1</sup> Evdoshenko E., Stepanova A., Shumilina M., et al. Real-world study of efficacy, risk management and reasons for discontinuation of natalizumab for treatment of multiple sclerosis in Russia. PLoS One. 2019; 14 (5): e0217303.



## Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

твержденного шестимесячного прогрессирования и улучшения показателей инвалидизации. Кроме того, в рамках исследования оценивали долю пациентов с новыми или контрастными очагами на МРТ через 12 и 24 месяца терапии натализумабом, время до первого обострения с момента отмены препарата, причины отмены натализумаба, процент пациентов, которым своевременно выполнялись исследования, предусмотренные программой управления рисками<sup>1</sup>.

В итоге минимум одну инфузию натализумаба получили 334 пациента (212 женщин и 122 мужчины; соотношение 1,74:1). Средний возраст дебюта РС составил 25 лет. Медиана длительности заболевания на начало терапии натализумабом исчислялась шестью годами. Свыше двух лет натализумаб получали 23% пациентов, свыше трех лет – 7% пациентов. Анализ эффективности терапии был проведен для 192 пациентов, принимавших натализумаб не менее 12 месяцев<sup>1</sup>.

В рамках исследования определяли профиль пациентов до начала терапии натализумабом. За 12 месяцев до начала терапии обострения РС имели место у большинства больных. Медиана частоты обострений за 12 месяцев до начала терапии натализумабом составила 2,0. Кроме того, у большинства пациентов присутствовали новые очаги и контрастные очаги на МРТ. Таким образом, сочетание обострений и МРТ-критериев активности заболевания отмечалось у 62% пациентов<sup>1</sup>.

Предшествующая терапия была представлена в основном препаратами первой линии глатирамера ацетатом и интерфероном (ИФН) бета. Медиана длительности предшествующей терапии составила 33 месяца.

Медиана продолжительности терапии натализумабом в данном исследовании достигла 17,1 месяца. Точные данные были известны в отношении 332 пациентов.

В рамках исследования анализировали клинко-радиологическую активность РС на фоне терапии натализумабом. Через 12 и 24 месяца у пациентов, принимавших натализумаб, обострения заболевания отсутствовали. Для определения степени выраженности заболевания использовали расширенную шкалу оценки инвалидизации EDSS. Балл по EDSS постепенно снижался ко второму году терапии. На фоне лечения натализумабом наблюдалось улучшение данных МРТ. Так, если до терапии новые T2-очаги были выявлены у 57,6% больных, то через 12 и 24 месяца терапии натализумабом они регистрировались только у 15 и 8% пациентов соответственно. При этом также отмечалось снижение процента пациентов с контрастными очагами<sup>1</sup>.

Через 24 месяца терапии натализумабом у больных РС оптимальный ответ был получен в 82% случаев по критериям NEDA. Таким образом, в ходе исследования была подтверждена высокая эффективность натализумаба при РС.

Для оценки риска шестимесячного прогрессирования на фоне применения натализумаба через 24 месяца использовали инновационный метод – мигрирующий алгоритм определения шестимесячного подтвержденного прогрессирования инвалидизации (6м-ППИ). Регрессионный анализ Кокса проводили для оценки предиктора шестимесячного прогрессирования инвалидизации<sup>1</sup>.

Отсутствие прогрессирования инвалидизации наблюдалось у 92% пациентов. По данным регрессионного анализа, единственным

предиктором 6м-ППИ был повышенный показатель EDSS на начальном этапе терапии. Такие показатели, как возраст начала терапии натализумабом, пол, длительность РС, частота обострений, не влияли на частоту прогрессирования инвалидизации<sup>1</sup>.

По словам докладчика, эскалация терапии за счет назначения высокоэффективных ПИТРС в первые пять лет после постановки диагноза достоверно снижает риск конверсии заболевания во вторично-прогрессирующий РС.

Дополнительное продленное исследование риска шестимесячного улучшения инвалидизации на натализумабе через 24 месяца продемонстрировало, что раннее назначение натализумаба более молодым пациентам с меньшей длительностью заболевания и предшествующей терапии, а также более низким баллом по EDSS снижает риск прогрессирования РС.

Сказанное подтверждают результаты ряда исследований, например регистра TOP. Установлено, что при раннем назначении натализумаба (Тизабри) регресс уровня инвалидизации более вероятен. Чем раньше назначается терапия натализумабом, тем выше процент пациентов, имеющих шанс на стойкое снижение инвалидизации и активности РС<sup>2</sup>. В четырехлетнем наблюдательном исследовании STRIVE, в котором оценивали эффективность натализумаба у пациентов с РС, вероятность регресса инвалидизации превысила вероятность прогрессирования при раннем начале терапии<sup>3</sup>.

При более раннем начале терапии натализумабом (Тизабри) пациенты чаще и на более длительный срок достигают критериев NEDA. Кроме того, более длительный период до назначения натализумаба

<sup>2</sup> Butzkueven H., Kappos L., Wiendl H., et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2020; 91 (6): 660–668.

<sup>3</sup> Perumal J., Balabanov R., Su R., et al. Natalizumab in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 4-year, open-label study. Adv. Ther. 2021; 38 (7): 3724–3742.



у пациентов с РС ассоциируется с худшим выполнением когнитивных и физических тестов<sup>4</sup>. Ранняя терапия натализумабом (не более трех лет от начала заболевания) предотвращает не только развитие физических нарушений, но и

прогрессирование заболевания по данным МРТ<sup>3</sup>.

В заключение Г.С. Макшаков отметил, что натализумаб оказывает выраженный эффект на течение РС, кардинально снижая активность заболевания. Высокий балл

EDSS в начале терапии повышает риск 6м-ППИ<sup>1</sup>. Меньшая длительность РС и предшествующей терапии ПИТРС перед началом натализумаба, а также ранний возраст способствуют стойкому снижению показателей инвалидизации<sup>4,5</sup>.

### Опыт использования натализумаба в реальной практике.

#### Фокус на долгосрочную эффективность.

#### Данные центра рассеянного склероза Московской области

Оценке долгосрочной эффективности терапии препаратом натализумаб у больных РС в реальной клинической практике был посвящен доклад д.м.н., старшего научного сотрудника неврологического отделения, профессора кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского» Татьяны Игоревны ЯКУШИНОЙ. Она представила результаты нескольких долгосрочных исследований использования натализумаба в реальной практике<sup>2, 3, 6</sup> и опыт применения натализумаба в центре рассеянного склероза Московской области начиная с 2013 г. В исследовании TOP пациенты с РС были разделены на группы в зависимости от длительности терапии натализумабом – менее и более восьми лет, а также общую популяцию. При оценке эффективности лечения

прежде всего оценивали частоту обострений. Уже на первом году терапии во всех когортах пациентов наблюдался хороший эффект в аспекте снижения частоты обострений на фоне терапии натализумабом – на 92,5%. Подобная тенденция сохраняется на протяжении десяти лет наблюдения во всех когортах пациентов, включенных в исследование. Важно, что более длительное применение препарата (свыше восьми лет) ассоциируется с более выраженным эффектом в отношении замедления прогрессирования заболевания и улучшения клинических исходов у пациентов с РС. Кроме того, длительная терапия натализумабом не просто замедляет прогрессирование, она приводит к регрессу инвалидизации<sup>2</sup>.

В свою очередь в исследовании AFFIRM у больных РС на фоне терапии натализумабом улучшилась функция верхних конечностей. Время выполнения теста на определение полноты объема

движений пальцев рук доминантной руки (тест девяти колец и отверстий) по сравнению с исходным значением у пациентов, получавших натализумаб, на 15% превысило таковое в группе плацебо<sup>7</sup>.

Натализумаб положительно влияет и на функцию нижних конечностей, стабилизируя скорость ходьбы у большинства пациентов<sup>8</sup>. Терапия натализумабом в течение пяти лет способствует улучшению когнитивных функций<sup>9</sup>. При этом более раннее начало терапии ассоциируется с более выраженным терапевтическим эффектом в отношении когнитивных исходов<sup>10</sup>. В исследовании TYSTEN оценивали долгосрочную эффективность натализумаба у 770 пациентов с ремиттирующим РС. Среднее время наблюдения составило  $97,2 \pm 28,1$  месяца, средняя продолжительность терапии натализумабом – 66 месяцев. Часть пациентов получали предшествующую терапию ИФН и глатирамера ацетатом, иммуносупрессорами. В ходе исследования уже в течение первого года терапии на 80% снизилась частота обострений заболевания,

<sup>4</sup> Ontaneda D., Mowry E., Newsome S., et al. Early treatment with natalizumab is associated with improved long-term cognitive and physical performance in multiple sclerosis: results from MS PATHS (4970) // [n.neurology.org/content/94/15\\_Supplement/4970](http://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/4970).

<sup>5</sup> Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E., et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (9): 899–910.

<sup>6</sup> Bigaut K., Fabacher T., Kremer L., et al. Long-term effect of natalizumab in patients with RRMS: TYSTEN cohort. *Mult. Scler.* 2021; 27 (5): 729–741.

<sup>7</sup> Munschauer F., et al. Natalizumab improves disability on the multiple sclerosis functional composite in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of patients with relapsing multiple sclerosis. *ECTRIMS*, 2009. P434.

<sup>8</sup> Voloshyna N., Havrdová E., Hutchinson M., et al. Natalizumab improves ambulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM. *Eur. J. Neurol.* 2015; 22 (3): 570–577.

<sup>9</sup> Jonsson L. A Swedish nationwide pharmaco-epidemiological and genetic study (IMSE) of the long-term safety and efficacy of natalizumab // <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2014/ACTRIMS-ECTRIMS2014/63927/linda.jonsson.a.swedish.nationwide.pharmaco-epidemiological.and.genetic.study.html>.

<sup>10</sup> Manouchehrinia A. Effect of natalizumab on information processing speed in multiple sclerosis: a nationwide phase IV study // <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278220/ali.manouchehrinia.effect.of.natalizumab.on.information.processing.speed.in.html>.



## Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

причем в дальнейшем подобная тенденция сохранялась. Через три-четыре года терапии частота обострений уменьшилась на 90%, а к десятому году – на 97,5%. В течение десяти лет средний уровень инвалидизации в группе пациентов, получавших натализумаб, оставался стабильным.

В рамках исследования получены интересные данные о продолжительности терапии натализумабом. Всех пациентов разделили на четыре группы: терапия натализумабом в течение десяти лет, терапия натализумабом менее двух лет, отмена терапии через 2–4 года и отмена терапии после четырех лет наблюдения. У пациентов, которые продолжили терапию натализумабом в течение десяти лет, наиболее достоверно снизился риск прогрессирования инвалидизации – в два раза по сравнению с теми, кто применял препарат менее двух лет. Кроме того, у пациентов, прекративших терапию натализумабом менее чем через два года, конверсия во вторично-прогрессирующий РС отмечалась в 40% случаев, тогда как у пациентов, находившихся на терапии натализумабом в течение десяти лет, этот показатель достиг 19%<sup>6</sup>.

Профессор Т.И. Якушина представила данные центра рассеянного склероза Московской области (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). На сегодняшний день в центре наблюдаются 130 пациентов, получающих терапию натализумабом. Демографические данные пациентов схожи с данными глобальной когорты TOP<sup>2</sup>. Среди них преобладают лица женского пола, средний возраст немногим более 30 лет. Исходные уровни EDSS несколько ниже по сравнению с когортой TOP – 2,69 и 3,5 соответственно. Обострений в предшествующем году у пациентов, наблюдаемых в центре, было также несколько больше, чем в когорте TOP, – 2,29 и 2 соответственно. Продолжительность заболевания у большинства пациентов, наблюдаемых в центре, – 1–5 лет. Часть

пациентов страдали РС 6–10 лет, но были и те, кто начал терапию натализумабом через 20, 25 и 30 лет от дебюта заболевания.

В центре рассеянного склероза Московской области 18 пациентов не получали предшествующую терапию РС, остальные на протяжении нескольких месяцев или лет принимали ПИТРС. Ряд пациентов получали предшествующую терапию на протяжении 11, 15 и даже 20 лет.

Применение натализумаба приводит к уменьшению числа обострений, их выраженности и длительности, а также замедлению нарастания инвалидизации. Через год терапии натализумабом у большинства пациентов с исходно повышенным уровнем инвалидизации балл по EDSS составил 1,5. Средний балл EDSS в группе натализумаба снизился на первом-втором году терапии. Подобная тенденция имела место на третьем-четвертом году терапии. Результаты наблюдений позволяют сделать вывод об общем регрессе инвалидизации на фоне терапии натализумабом.

Об эффективности натализумаба можно судить по динамике частоты обострений. Если до терапии большинство пациентов имели от двух до четырех обострений за предшествующие 12 месяцев, то на фоне терапии натализумабом обострения практически не регистрировались.

Докладчик подчеркнула, что средняя частота обострений на первом году терапии натализумабом у пациентов, наблюдаемых в центре рассеянного склероза Московской области, снизилась на 99,7%, что выше показателя в когорте TOP (92,5%)<sup>2</sup>.

Профессор продемонстрировала клинический случай пациентки с РС, характеризующий эффективность длительной терапии натализумабом.

Пациентка З., 1990 г.р., дебют заболевания в 17 лет – онемение в ногах. Диагноз не был поставлен, лечение, в том числе ПИТРС,

не получала. Второй эпизод заболевания произошел спустя пять месяцев: появилось двоение в глазах. МРТ головного мозга показала очаги демиелинизации, один активный очаг на уровне ствола головного мозга. Подтвержден диагноз РС. Назначена терапия глатирамера ацетатом. Однако из-за низкой приверженности лечению пациентка препарат не принимала.

В январе 2008 г. произошел третий эпизод заболевания в виде головокружения, атаксии, двоения в глазах. Вновь была назначена и проведена гормональная терапия глатирамера ацетатом. С лета 2008 г. пациентке дополнительно назначили высокодозный ИФН-бета. Несмотря на проводимую терапию, обострения РС сохранялись. За 4,5 года наблюдения у больной случилось пять обострений, последнее в декабре 2012 г. По данным МРТ, выявлено четыре новых активных очага. Пациентка получала гормональную терапию и плазмаферез.

В 2013 г. пациентка была включена в программу «Совет» и 22 января этого же года получила первую инфузию натализумаба. На тот момент исходный уровень EDSS составлял 3 балла. Индекс антител к JC-вирусу отрицательный. В течение года на фоне терапии натализумабом у больной не зафиксировано ни одного обострения, МРТ без отрицательной динамики. Уровень инвалидизации по EDSS 2 балла. За период наблюдения пациентка получила 12 инфузий натализумаба, последнюю инфузию по протоколу программы «Совет» – 25 декабря 2013 г. По завершении программы пациентка снова стала получать терапию ПИТРС первой линии. Из-за неэффективности ИФН-бета пациентке назначили глатирамера ацетат. Через семь месяцев (июнь 2014 г.) у больной развилось тяжелое обострение. На МРТ выявлено семь активных очагов, EDSS 4 балла. При этом активные очаги располагались не только



в головном мозге, но и на уровне шейного отдела.

В июле 2014 г., через семь месяцев перерыва, произошел рестарт терапии натализумабом. После гормональной терапии EDSS с 4 баллов уменьшился до 2,5, JCV-статус негативный. Через шесть месяцев терапии натализумабом уровень инвалидизации EDSS вернулся к исходному – 2 балла, к апрелю 2017 г. снизился до 1,5 балла и сохраняется на этом уровне

по сей день. С декабря 2014 г. по сегодняшний день обострений не зафиксировано. Переносит натализумаб хорошо. С 2014 г. проведено 93 инфузии препарата, переносимость лечения хорошая. Всего, суммарно с исследованием «Совет», пациентка получила 105 инфузий натализумаба. Данные МРТ головного мозга от 15 февраля 2022 г.: новые очаги демиелинизации отсутствуют, ранее выявленные очаги без при-

знаков активности процесса, без отрицательной динамики.

«Представленный клинический случай наглядно демонстрирует эффективность длительной терапии препаратом натализумаб. Данные клинических исследований и реальной практики позволяют сделать вывод, что терапия высокоэффективным ПИТРС натализумабом радикально меняет подходы к лечению РС», – резюмировала профессор Т.И. Якушина.

### Данные оценки эффективности натализумаба за 15 лет реальной клинической практики. Чему мы научились

Как отметила к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», врач-невролог межотделного отделения рассеянного склероза ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения г. Москвы, вице-президент МАВРС Наталья Валерьевна ХАЧАНОВА, впервые подход к оценке эффективности ПИТРС с точки зрения полной свободы от заболевания был предложен в 2009 г. при анализе данных исследования натализумаба AFFIRM<sup>11</sup>. Открытие такого подхода, как полное отсутствие активности заболевания (позднее названного NEDA-3), стало существенным прорывом в терапии РС<sup>12</sup>. Такая цель терапии РС позволяет достигать у большего количества пациентов устойчивой ремиссии заболевания с сохранением качества жизни, трудоспособности, физической и социальной активности.

В ретроспективном анализе данных исследования AFFIRM, опубликованном в 2009 г., впервые оценивали полное отсутствие клинической и радиологической активности заболевания отдельно в разных группах пациентов. Установлено, что не только пациенты с умеренной активностью заболевания (менее двух обострений за последний год или отсутствие очагов по данным МРТ), но и пациенты с высокой активностью РС (более двух обострений или выявленные при МРТ контрастируемые очаги) достигали критериев NEDA<sup>11</sup>.

Анализ данных еще раз подтвердил эффективность натализумаба у больных с высокой активностью РС. Кроме того, еще в одном анализе результатов исследования AFFIRM (2013) показано, что частота достижения критериев NEDA у пациентов с РС может быть выше при более раннем начале терапии натализумабом<sup>13</sup>. Современные данные свидетельствуют о том, что важной целью терапии РС является не только снижение частоты

обострений, но и поддержание уровня достижения критериев NEDA в течение длительного периода.

В последние годы продолжают изучаться и внедряться в клиническую практику дополнительные методы оценки эффективности терапии РС, в частности в отношении влияния на когнитивные функции. Как известно, при РС имеют место нарушения в разных когнитивных доменах. У больных встречаются нарушения зрительной и вербальной эпизодической памяти, скорости обработки информации, исполнительской функции. При этом в ряде случаев выраженный когнитивный дефицит отмечается уже на начальных стадиях развития заболевания. В рутинной практике для выявления когнитивных нарушений у больных РС можно применять тест на сопоставление символов и цифр (SDMT) и слуховой тест на сложение в заданном темпе (PASAT).

Сегодня для определения эффективности терапии ПИТРС используют дополнительный критерий мультидоменной когнитивной NEDA, включающий результаты оценки когнитивных

<sup>11</sup> Havrdova E., Galetta S., Hutchinson M., et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (3): 254–260.

<sup>12</sup> Giovannoni G., Turner B., Gnanapavan S., et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2015; 4 (4): 329–333.

<sup>13</sup> Havrdová E., et al. Effects of natalizumab treatment on freedom from disease activity by baseline characteristics in AFFIRM. *ECTRIMS*, 2013. P519.



## Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

функций. Многие ПИТРС демонстрируют уменьшение числа обострений и прогрессирования инвалидизации, но длительно сохраняющаяся когнитивная мультидоменная NEDA для них не исследована. Последние данные одного из исследований мультидоменной когнитивной NEDA (оценка проводилась в семи доменах: память, исполнительные функции, внимание, скорость обработки информации, вербальная функция и двигательные навыки, а также общая оценка когнитивных функций) отражают динамику когнитивных функций у больных РС при длительной терапии (в течение пяти лет) высокоэффективным ПИТРС натализумабом (Тизабри) и расширяют предыдущие анализы, показывающие значимое улучшение когнитивных функций после начала лечения натализумабом<sup>9, 10, 14</sup>.

Итак, на протяжении всего периода применения препарата натализумаб (Тизабри) получены доказательства его высокой и устойчивой эффективности. На фоне лечения натализумабом у пациентов с РС значительно снижается частота обострений (на 92,5%)<sup>2</sup>, замедляется прогрессирование инвалидизации, а также уменьшается риск появления новых активных очагов по данным МРТ<sup>5</sup>. Другими словами, терапия натализумабом позволяет достигнуть критериев NEDA и значительно повысить качество жизни пациентов с РС<sup>2, 3, 6, 14</sup>.

Профессор Н.В. Хачанова подробно остановилась на проблеме терапии ПИТРС при планировании и ведении беременности у пациенток с РС. В глобальном проспективном регистре использования натализумаба во время

беременности оценивали исходы беременности у женщин с РС или болезнью Крона, которые подвергались воздействию натализумаба в любое время в течение трех месяцев до зачатия или во время беременности. В исследование были включены 376 беременных, из них 369 с РС и семь с болезнью Крона. По данным регистра, 355 пациенток имели известные исходы беременности. Частота самопроизвольных аборт составила 9%, решение о прерывании беременности приняли 14 женщин, имел место один случай мертворождения, живые новорожденные появились у 316 женщин. Результаты исследования не выявили специфических врожденных дефектов у новорожденных, которые могли бы свидетельствовать о влиянии препарата натализумаб, а частота самопроизвольных абортов соответствовала таковой среди населения в целом. Тем не менее информация о назначении натализумаба указывает на то, что применять его во время беременности можно, если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода<sup>15</sup>.

По словам докладчика, интересные результаты получены в исследовании 2021 г., в котором анализировали данные международного регистра MSBase. В нем собраны сведения о 16 186 беременностях, протекавших на фоне РС. Исследователи проанализировали 3264 беременности у 2458 пациенток, применявших натализумаб, финголимод и диметилфумарат, и связанные с беременностью рецидивы и инвалидизацию. В рамках исследования время наступления беременности разделили на периоды: до 2005 г., 2005–2010 гг., с 2011 г. Соответственно терапию

различными ПИТРС пациентки получали в зависимости от принятой в тот период времени схемы лечения<sup>16</sup>.

В итоге авторы проанализировали беременности, которые наступили у трех групп пациенток, в зависимости от срока отмывки натализумаба: у первой группы натализумаб был отмыт до зачатия, у второй – до первого триместра, у третьей группы терапия продолжалась в течение первого триместра. Показано, что средняя частота обострений была значимо выше в группах, пациентки которых прекратили прием натализумаба до беременности. В группах, пациентки которых продолжили получать натализумаб в первом триместре, средняя частота обострений была ниже<sup>16</sup>. У женщин, которые считаются подверженными высокому риску рецидива, применение натализумаба до беременности и продолжающееся до 34 недель беременности с ранним повторным началом после родов является эффективным вариантом минимизации риска рецидива. Следует отметить, что любые стратегии применения высокоэффективных ПИТРС должны учитывать риск потенциальных осложнений у плода/новорожденного<sup>16</sup>.

В 2020 г. на конгрессе Европейского комитета по изучению и лечению рассеянного склероза (ECTRIMS) были объявлены результаты французского национального исследования BABYZUMAB по оценке воздействия натализумаба во время беременности<sup>17</sup>. В исследование были включены 117 пациенток с ремиттирующим РС, которые забеременели в период с июня 2013 г. по сентябрь 2018 г. Первичная конечная точка – снижение частоты обострений за двухлетний

<sup>14</sup> Kaczmarek O., et al. Multiple sclerosis, natalizumab, cognition: multi-domain cognitive NEDA.ECTRIMS, 2021. P809.

<sup>15</sup> Friend S., Richman S., Bloomgren G., et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. BMC Neurol. 2016; 16 (1): 150.

<sup>16</sup> Yeh W.Z., Widyastuti P.A., Van der Walt A., et al. Natalizumab, fingolimod and dimethyl fumarate use and pregnancy-related relapse and disability in women with multiple sclerosis. Neurology. 2021; 96 (24): e2989–e3002.

<sup>17</sup> Bouchard, et al. Exposure to Natalizumab during pregnancy: a French national retrospective study. 8<sup>th</sup> Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 2020.



период (девять месяцев до и 15 месяцев после начала беременности), вторичная конечная точка – показатели МРТ. Исходя из терапевтической стратегии, пациенток разделили на три группы: продолжение терапии натализумабом в течение всего периода беременности и послеродовом периоде, продолжение терапии натализумабом во время беременности от трех до шести месяцев и прекращение терапии до начала беременности. Терапия Тизабри на протяжении всей беременности была ассоциирована с меньшим риском обострений по сравнению с другими стратегиями<sup>17</sup>.

Данные о безопасности новорожденных у 21 пациентки, продолжившей терапию натализумабом (Тизабри) во время беременности, показывают отсутствие отклонений в развитии плода, недоношенности, мертворождения<sup>17</sup>. Таким образом, для достижения контроля заболевания на фоне натализумаба у пациенток с высокой активностью РС можно продолжать инфузии препарата при наступлении беременности. После родоразрешения следует максимально быстро вернуть пациентку на терапию натализумабом с целью дальнейшего эффективного контроля над заболеванием<sup>18, 19</sup>.

Не менее важный вопрос – инфекционные риски на фоне применения высокоэффективных ПИТРС, в частности развитие прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Оценка риска развития ПМЛ является важным этапом принятия решения об инициации и продолжении терапии новыми высокоселективными препаратами у больных РС. На сегодняшний день разработаны и внедрены меры по управлению рисками во

время терапии натализумабом (Тизабри), что позволило снизить число новых случаев ПМЛ на фоне терапии. Обязательное условие назначения натализумаба – жесткое соблюдение плана минимизации риска развития ПМЛ. К факторам риска развития ПМЛ относят наличие JCV-антител. Однако выявление JCV-антител у больных РС имеет наибольшую ценность в стратификации риска, когда положительный результат анализа используется в комбинации с другими факторами риска.

Программа по минимизации рисков от терапии TOUCH иницирована для разработки стратегии оценки рисков терапии натализумабом и смягчения их последствий. Кроме того, в регистре проанализировано влияние терапии натализумабом на риск ПМЛ у 35 521 JCV-позитивного пациента. Всех JCV-позитивных пациентов разделили на группы первичного, вторичного и третичного анализа. При первичном анализе оценивали влияние последних 18 месяцев дозирования натализумаба на риск ПМЛ, при вторичном – влияние периода расширения интервала дозирования (РИД) более шести месяцев на риск ПМЛ, при третичном – влияние истории дозирования, состоящей в основном из РИД, на риск ПМЛ<sup>20</sup>.

Профессор Н.В. Хачанова отметила, что переход со стандартного интервала дозирования натализумаба на расширенный спустя год от начала терапии на РИД способствует снижению риска ПМЛ и открывает новые возможности в лечении JCV-позитивных пациентов.

Для российских врачей-неврологов по-прежнему доступна программа, поддерживаемая ком-

панией Janssen, по применению дополнительного МРТ-мониторинга у пациентов с JCV-антителами, получающих натализумаб, с целью своевременного выявления атипичных очагов, характерных для ПМЛ.

Подводя итог, профессор Н.В. Хачанова подчеркнула, что опыт прошедших 15 лет, продемонстрированный в клинических исследованиях и реальной практике, подтверждает высокий уровень эффективности и терапевтическую значимость натализумаба (Тизабри). Натализумаб обеспечивает значимое снижение частоты обострений и уменьшение очагов РС по данным МРТ. Терапия натализумабом может не только замедлять прогрессирование, но и обеспечивать значимый регресс инвалидизации у пациентов с РС, в том числе высокоактивного течения. Более раннее начало терапии натализумабом ассоциируется с улучшением долгосрочных когнитивных и физических показателей при РС<sup>4, 10</sup>. Кроме того, в последние годы получены убедительные данные о возможности применения натализумаба при беременности с учетом клинического состояния пациенток и соотношения риска и пользы<sup>18, 19</sup>. Разработаны и успешно применяются в клинической практике рекомендации по снижению риска ПМЛ на фоне натализумаба. Использование РИД натализумаба открывает новые терапевтические возможности в терапии JCV-позитивных пациентов с РС<sup>20</sup>. Таким образом, применение натализумаба приводит к стойкому снижению инвалидизации, отсутствию активности болезни и существенному улучшению качества жизни пациентов с РС<sup>2-4, 6</sup>. \*

<sup>18</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тизабри. ЛСР-008582/10 от 22.06.2021.

<sup>19</sup> Dobson R., Dassan P., Roberts M., et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract. Neurol.* 2019; 19 (2): 106–114.

<sup>20</sup> Zhovtis Ryerson L., Foley J., Chang I., et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology.* 2019; 93 (15): e1452–e1462.