Длительная терапия препаратом глатирамера ацетат: пути повышения приверженности

Е.В.Попова[1,2]✉, А.Н.Бойко[1,2], М.В.Давыдовская[1,2], С.Н.Золотова[1], Н.В.Хачанова[1,2], С.Н.Шаранова[1]

[1]Межокружное отделение рассеянного склероза на базе ГБУЗ Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы. 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10;
[2]ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В данной статье представлены результаты экспериментальных и клинических исследований препарата глатирамера ацетат 20 мг в 1 мл, или 20 мг/мл, для подкожного ежедневного применения и глатирамера ацетат 40 мг в 1 мл, или 40 мг/мл, для подкожного применения 3 раза в неделю. Обсуждается место новой формы выпуска в дозировке 40 мг/мл с режимом дозирования 3 раза в неделю препарата глатирамера ацетат в патогенетическом лечении рассеянного склероза.
Ключевые слова: рассеянный склероз, глатирамера ацетат.
✉epopova1980@yandex.ru
Для цитирования: Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В. и др. Длительная терапия препаратом глатирамера ацетат: пути повышения приверженности. Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.). 2016; 1:

Long-term therapy with the glatiramer acetate: ways to improve adherence

E.V.Popova[1,2]✉, A.N.Boyko[1,2], M.V.Davidovsky[1,2], S.N.Zolotova[1], N.V.Hachanova[1,2], S.N.Sharunova[1]

[1]Center of multiple sclerosis on the basis of City clinical hospital №24. 127015, Russian Federation, Moscow, ul. Pistsovaia, d. 10;
[2]N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

This article presents the results of experimental and clinical studies of the glatiramer acetate 20 mg for subcutaneous daily use and glatiramer acetate 40 mg for subcutaneous use 3 times a week. Discusses the place of the new form of issue at a dosage of 40 mg/ml with three times weekly dosing regimen of the glatiramer acetate in the treatment of pathogenetic multiple sclerosis.
Key words: multiple sclerosis, glatiramer acetate.
✉epopova1980@yandex.ru
For citation: Popova E.V., Boyko A.N., Davidovsky M.V. et al. Long-term therapy with the glatiramer acetate: ways to improve adherence. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.). 2016; 1:

Рассеянный склероз (РС) относится к инвалидизирующим заболеваниям центральной нервной системы с дебютом в молодом возрасте. Самое раннее описание данного заболевания относится к IV в. н. э. – согласно историческим документам, святая Лидвина Шидамская в Голландии страдала похожим заболеванием. И только в 1868 г. РС был описан и выделен в отдельную нозологическую форму французским неврологом Ж.М.Шарко. Имея столь длительную историю, только относительно недавно ученые пришли к заключению, что в основе заболевания лежит генетическая предрасположенность, которая активируется под действием ряда факторов, что и приводит к развитию заболевания. До последнего времени возможности эффективного медикаментозного лечения больных РС были крайне ограниченны. Они касались преимущественно лечения обострений заболевания, для чего и в настоящее время используются короткие курсы глюкокортикостероидов в виде пульс-терапии, способствующие относительно быстрому восстановлению нарушенных неврологических функций, но не оказывающих заметного влияния на активность заболевания в последующем. В 1990-х годах произошел существенный прорыв в отношении фармакотерапии РС – стали регистрироваться первые препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), предназначенные для предотвращения развития обострений и, соответственно, замедления нарастания инвалидизации пациентов. Одним из таких препаратов и является глатирамера ацетат (Копаксон®).

Механизм действия и данные дорегистрационных клинических исследований

Впервые глатирамера ацетат был синтезирован в научном Институте им. Вейцмана в 1967 г. в Израиле [1]. Препарат относится к полипептидам и состоит из случайно организованной последовательности четырех аминокислот (L-аланина, L-глутаминовой кислоты, L-лизина и L-тирозина). Глатирамера ацетат был синтезирован как один из нескольких кополимеров, повторяющих структуру основного белка миелина, для воспроизведения экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ). В ходе лабораторных экспериментов было выяснено, что глатирамера ацетат уменьшал проявление ЭАЭ у животных и это действие не является видоспецифичным [2]. В соответствии с иммунопатологическими реакциями, лежащими в основе патогенеза РС, в последующем было предложено несколько предположительных механизмов действия препарата:

1) увеличение количества CD8+-клеток, обладающих регулирующими свойствами при РС [3];
2) повышение уровня CD4+CD25-регуляторных клеток, воздействующих на воспалительный процесс [4];
3) клональная анергия, делеция и дегенерация Т-клеток [5];
4) стимулирование модификации моноцитов в антигенпрезентирующие клетки (АПК) и включение их в процесс в качестве АПК 2-го типа с противовоспалительным эффектом [6].

Полученные в ходе преклинических исследований результаты послужили поводом для дальнейшего изучения данного препарата у больных РС. Был проведен ряд клинических исследований, результаты одного из которых были опубликованы в 1995 г., – двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование применения препарата глатирамера ацетат у 251 больного с ремиттирующим РС (РРС) [7]. В ходе данного исследования через 2 года от начала терапии средняя частота обострений в группе глатирамера ацетата уменьшилась на 29% по сравнению с

ООО «Тева»
Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел. +7 495 644-22-34, Факс +7 495 644-22-35/36
www.teva.ru

В феврале 2016 года мы запустили сайт для пациентов www.rs-sclerosis.ru

Ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Копаксон® 40. Препарат отпускается по рецепту.

Копаксон® 40. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.
Торговое название препарата: Копаксон® 40. Международное непатентованное или группировочное название: глатирамера ацетат. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения; 40,0 мг/мл. Фармакотерапевтическая группа: иммуномодулирующее средство. Код АТХ: L03AX13. Показания к применению: Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз. Противопоказания: Гиперчувствительность к глатирамера ацетату или маннитолу; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); беременность. Способ применения и дозы: в виде подкожных инъекций по 40 мг препарата Копаксон®40 (один заполненный раствором препарата шприц для инъекций) 3 раза в неделю, минимальный интервал между инъекциями – 48 часов. Препарат не предназначен для внутривенного или внутримышечного введения. В настоящее время данные о длительности курса лечения отсутствуют. Решение о назначении длительного курса лечения должен принимать лечащий врач в каждом конкретном случае. Первая инъекция (а также 30 минут после нее) должна проходить под наблюдением квалифицированного специалиста. Для снижения риска появления раздражения или боли в области инъекции каждый раз необходимо менять зону для введения инъекции. Каждый шприц с препаратом Копаксон® 40 предназначен только для однократного применения. Побочное действие (Полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению): инфекции, грипп, бронхит, гастроэнтерит, средний отит, Herpes simplex, ринит, периодонтальный абсцесс, вагинальный кандидоз, доброкачественные новообразования кожи, лимфаденопатия, реакции гиперчувствительности, анорексия, увеличение массы тела, тревога, депрессия, нервозность, головная боль, извращение вкуса, гипертонус мышц, мигрень, нарушения речи, обмороки, тремор, диплопия, нарушение зрения, нарушение слуха, вазодилатация, ощущение сердцебиения, тахикардия, одышка, кашель, сезонный ринит, тошнота, аноректальные нарушения, запор, кариес, диспепсия, дисфагия, недержание каловых масс, рвота, отклонение показателей печеночных проб, кожная сыпь, экхимоз, гипергидроз, кожный зуд, заболевания кожи, крапивница, артралгия, боль в спине, боль в шее, императивные позывы, поллакиурия, задержка мочи, астения, боль в груди, реакции в месте инъекции, боль, озноб, отек лица, атрофия в месте инъекции, местные реакции, периферический отек, отек, лихорадка и другие. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер: ЛП-003194.
С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Для информирования Специалистов Здравоохранения. Не для демонстрации пациентам.

COP-RU-00015-DOK-25112017

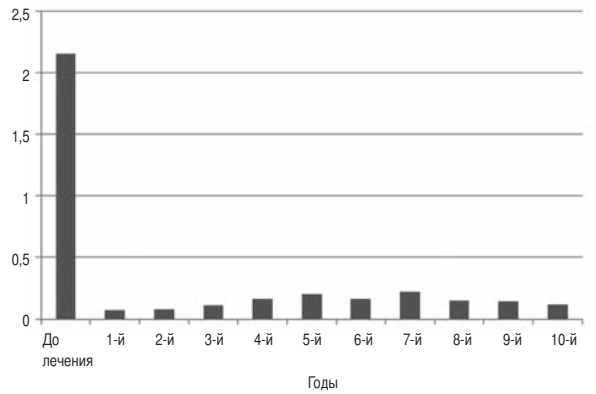
группой плацебо (p=0,007). Также отмечалось достоверное различие во времени до первого обострения в пользу группы глатирамера ацетата (p=0,097). Процент пациентов без обострений на фоне терапии препаратом глатирамера ацетат составил 33,6% в отличие от группы плацебо – 27% (p=0,03). Клиническая эффективность подтверждалась и результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8]. По завершении двойной слепой плацебо-контролируемой фазы пациентам было предложено участие в открытой расширенной фазе, длительностью более 10 лет. В ходе клинико-МРТ-наблюдения был отмечен положительный эффект глатирамера ацетата в отношении эффективности, а также хорошая его переносимость. Самыми распространенными побочными эффектами, связанными с применением препарата, были местные постинъекционные реакции. Но также стоит отметить, что гематологические, печеночные и почечные расстройства на фоне приема глатирамера ацетата отсутствовали [9].

Эффективность и хорошая переносимость препарата глатирамера ацетат (Копаксон®) доказана в ходе двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в ходе которых было продемонстрировано его положительное влияние на активность патологического процесса как по клиническим, так и по нейровизуализационным данным [7–9]. Однако немало проблем может возникнуть при более длительном приеме специфической терапии уже на постмаркетинговом этапе. В связи с этим очень важно проводить наблюдение за больными РС, получающими длительную патогенетическую терапию.

Российский опыт применения препарата

Результаты одного из таких российских наблюдений – 10-летний опыт Московского городского центра рассеянного склероза – были опубликованы в 2012 г. [10]. В анализ были включены данные 74 больных РРС (74,3% – женщины и 25,7% – мужчины), средний возраст на начало терапии которых составлял 32,9±0,8 года, а длительность заболевания – 5,37±0,44 года. В процессе лечения препаратом глатирамера ацетат (Копаксон®-Тева) было отмечено достоверное снижение среднегодовой частоты обострений (см. рисунок). В отношении инвалидизации по шкале EDSS отмечено достоверное нарастание по сравнению с исходными значениями только на 10-м году терапии (2,10±0,10 против 2,53±0,16 соответственно; p<0,05).

Динамика среднегодовой частоты обострений на протяжении 10-летней терапии препаратом глатирамера ацетат (Копаксон®-Тева) [10].



В 2015 г. были опубликованы уже данные 15-летнего наблюдения за больными РРС, непрерывно получающими терапию глатирамера ацетатом [11]. Было выявлено, что только полное отсутствие даже минимальной клинической активности РС за первые 5–7 лет лечения препаратом является благоприятным прогностическим признаком течения заболевания на фоне данной терапии через 15 лет. Основанием для данного вывода послужило именно то, что у части пациентов с РРС, длительно принимающих глатирамера ацетат, на 11-й и 13-й годы наблюдения было зарегистрировано изменение типа течения заболевания на вторично-прогрессирующее, но с достаточно низкими исходными значениями балла по шкале EDSS для данного типа течения (4,12±0,23). Это является немаловажным для последующего прогноза у данной категории больных.

Таким образом, анализ 10-летнего и 15-летнего курсов терапии препаратом глатирамера ацетат у больных РРС показал, насколько важно применение именно длительного, непрерывного лечения для контроля за активностью заболевания и прогрессированием инвалидизации. Однако, несмотря на то, что эффективность применяемого препарата является очень важной составляющей успешного лечения, не стоит забывать и о хорошей переносимости при длительной, беспрерывной терапии. Одним из направлений для улучшения приверженности применяемой терапии является уменьшение кратности инъекций при сохранении эффективности.

Возможный путь повышения приверженности

В 2013 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования сравнения препарата глатирамера ацетат 40 мг в 1 мл, или 40 мг/мл, для подкожного применения 3 раза в неделю с плацебо (GALA) [12]. В ходе данного исследования была выявлена хорошая эффективность препарата 40 мг в 1 мл, или 40 мг/мл, 3 раза в неделю в виде снижения частоты обострений на 34% по сравнению с группой плацебо (p<0,0001). По данным МРТ-наблюдения также была выявлена эффективность в виде достоверного уменьшения количества накапливающих контрастное вещество очагов в режиме Т1 и новых очагов в режиме Т2. В отношении переносимости отмечались местные реакции в 35,5% случаев по сравнению с 5% случаев в группе плацебо.

Результаты 4-месячного открытого исследования эффективности и безопасности применения глатирамера ацетата 40 мг в 1 мл, или 20 мг/мл, 3 раза в неделю в сравнении с глатирамера ацетат 20 мг в 1 мл, или 20 мг/мл ежедневно (GLACIER) были опубликованы летом 2015 г. [13]. В ходе данного исследования было показано, что при равной эффективности двух форм препарата значительно лучшая переносимость в виде достоверного снижения частоты развития местных постинъекционных реакций отмечается на фоне терапии препаратом 40 мг в 1 мл, или 40 мг/мл, 3 раза в неделю за счет именно сокращения кратности введения. В связи с этим и приверженность терапии данным препаратом была значительно выше.

Заключение

Получив явные позитивные результаты в результате длительного применения препарата глатирамера ацетат у больных РРС, можно сделать заключение, что данный препарат может являться препаратом выбора для пациентов с изначально мягким течением заболевания. У данной категории больных отмечается и достоверное снижение частоты обострений, и значимое замедление нарастания инвалидизации. Переход во вторично-прогрессирующее течение у таких пациентов происходит с исходно более низким баллом по шкале EDSS, что может являться более благоприятным прогностическим фактором. Но также необходимо помнить, что регистрация изменения типа течения РС является прямым показанием для смены терапии. Однако длительное применение даже успешной в отношение эффективности инъекционной терапии, безусловно, сопряжено с повышенными рисками развития местных реакций, что значительно влияет на приверженность. Поэтому вопрос разработки и внедрения в рутинную практику

препаратов со сходной клинической эффективностью, но более удобной формой и режимом дозирования, является достаточно актуальным.

Литература/References

1. Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. Eur J Immunol 1971; 1 (4): 242–8. doi:10.1002/eji.1830010406.
2. Arnon R, Sela M, Teitelbaum D. New insights into the mechanism of action of copolymer 1 of action of copolymer 1 in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. J Neurol 1996; 243 (S1): S8-S13. doi:10.1007/bf00873696.
3. Ratts R, Lovett-Racke A, Choy J et al. CD28 CD57+ T cells predominate in CD8 responses to glatiramer acetate. J Neuroimmunol 2006; 178 (1-2): 117–29. doi:10.1016/j.jneuroim.2006.06.001.
4. Putheti P. Effect of glatiramer acetate (Copaxone) on CD4+CD25high T regulatory cells and their IL-10 production in multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2003; 144 (1–2):125–31. doi:10.1016/j.jneuroim.2003.08.001.
5. Farina C, Weber M, Meinl E et al. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. Lancet Neurology. 2005; 4 (9): 567–75. doi:10.1016/s1474-4422(05)70167-8.
6. Kim H, Ifergan I, Antel J et al. Type 2 Monocyte and Microglia Differentiation Mediated by Glatiramer Acetate Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. J Immunol 2004; 172 (11): 7144–53. doi:10.4049/jimmunol.172.11.7144.
7. Johnson K, Brooks B, Cohen J et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1995; 45 (7): 1268–76. doi:10.1212/wnl.45.7.1268.
8. Comi G, Filippi M, Wolinsky J. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 49 (3): 290–7. doi:10.1002/ana.64.
9. Ford C, Goodman A, Johnson K et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. Mult Scler J 2010; 16 (3): 342–50. doi:10.1177/1352458509358088.
10. Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Демина Т. и др. Эффективность и переносимость глатирамера ацетат (копаксона) при длительном использовании: 10-летний опыт Московского городского центра рассеянного склероза. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсокова. 2012; 2 (2): 86 doi:10.1007/s11055-013-9773-5. / Boiko A.N., Davydovskaia M.V., Demina T. i dr. Effektivnost' i perenosimost' glatiramera atsetat (kopaksona) pri dlitel'nom ispol'zovanii: 10-letnii opyt Moskovskogo gorodskogo tsentra rasseiannogo skleroza. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsokova. 2012; 2 (2): 86 doi:10.1007/s11055-013-9773-5 [in Russian]
11. Бойко А.Н., Бойко О.В., Давыдовская М.В. и др. Опыт 15-летнего наблюдения за пациентами, длительно получающими ПИТРС. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115 (8–2): 52–3. / Boiko A.N., Boiko O.V., Davydovskaia M.V. i dr. Opyt 15-letnego nabliudeniia za patsientami, dlitel'no poluchaiushchimi PITRS. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. C.C. Korsakova. 2015; 115 (8–2): 52–3. [in Russian]
12. Khan O, Rieckmann P, Boyko A et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurolog 2013; 73 (6): 705–13. doi:10.1002/ana.23938.
13. Editorial Board. Endocrinology. 2015;156(5):2C-2C. doi:10.1210/endo.2015.156.issue-5.edboard.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Попова Екатерина Валериевна – канд. мед. наук, зав. Межокружным отделением рассеянного склероза на базе ГБУЗ ГКБ №24, ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и мед. генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова e-mail epopova1980@yandex.ru

Бойко Алексей Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и мед.генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И.Пирогова

Давыдовская Мария Вафаевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и мед. генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И.Пирогова

Золотова Светлана Николаевна – врач-невролог Межокружного отделения рассеянного склероза на базе ГБУЗ ГКБ №24

Хачанова Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и мед. генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И.Пирогова

Шаранова Светлана Николаевна – врач-невролог Межокружного отделения рассеянного склероза на базе ГБУЗ ГКБ №24