КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИННОВАЦИОННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЛЕЙКОВИР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Калиниченко Е.Н., Кузьмицкий Б.Б., Лихачев С.А., Зубрицкий С.М., Дражина Н. П., Коломиец С.И., Буняк А.Г., Цибульская И.А.

ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»
220141, ул. Академика В.Ф.Купревича, 5/2, г. Минск, Республика Беларусь

Рассеянный склероз (РС) - хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), при котором происходит многоочаговое поражение миелиновой оболочки нервных волокон головного и спинного мозга, приводящее к нарушению проведения нервных импульсов. Причина возникновения рассеянного склероза точно не выяснена. На сегодняшний день общепринятой является аутоиммунная теория, согласно которой иммунная система больного по какой-то причине начинает вырабатывать антитела, поражающие клетки миелинового слоя. При этом на белом веществе мозга образуются характерные очаги разрушения (демиелинизация), или, бляшки рассеянного склероза, которые препятствуют прохождению нервного импульса и, как следствие, нормальной жизнедеятельности организма [1].

Обсуждается значение вирусной инфекции в генезе рассеянного склероза. Особого внимания заслуживают предположения об участии вирусов в этиологии заболевания по механизму «молекулярной мимикрии» и перекрестного реагирования. Как возможные «возбудители» рассеянного склероза рассматривались вирусы детских инфекций, в частности, кори, эпидемического паротита, краснухи, герпесвирусы (типы 1,2,6; Эпстайна-Барр), ретровирусы, аденовирусы (тип 2), а также многочисленные вирусы, которые предопределяют развитие острого или хронического воспаления и демиелинизацию в центральной нервной системе у животных. Однако четкую ассоциацию этих вирусов с рассеянным склерозом доказать весьма сложно. Предполагается, что одна вирусная инфекция поражает иммунную систему, вторая – нервную [2].

Применение для лечения РС препаратов бета-интерферона и Копаксона, вызывает местные побочные реакции, которые регистрировались в виде гиперемии, зуда, уплотнения и болезненности кожи в месте инъекции. Поэтому, одним из более удобных способов лечения РС, ведь речь идет о терапии, растянутой на несколько лет, является переход к таблеточной форме.

Клинические испытания, I-II фаза рандомизированного, двойного слепого плацебо контролируемого, мультицентрового клинического испытания эффективности, безопасности и переносимости лекарственного средства Лейковир, таблетки кишечнорастворимые, были проведены на 65 больных с клинически установленным диагнозом рассеянный склероз рецидивирующего (ремиттирующего) или вторично-прогрессирующего течения в режиме стационарного наблюдения и последующих амбулаторных визитов на базе Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и хирургии» и УЗ «9-я городская клиническая больница».

Целью клинического исследования инновационного лекарственного средства Лейковир явилось изучение клинической эффективности, переносимости и безопасности у пациентов с рецидивирующей и вторично-прогрессирующей формами рассеянного склероза в сравнении с плацебо-терапией. Задачами исследования являлись:

- оценка клинической эффективности у пациентов с рецидивирующей и вторично-прогрессирующей формами рассеянного склероза в сравнении с Плацебо;
- определение переносимости и безопасности фиксированных доз Лейковира при многократном применении в сравнении с Плацебо;
- изучение характера, спектра, частоты и выраженности проявления побочных явлений и реакций при многократном применении Лейковира в сравнении с Плацебо.

Активными веществами лекарственной формы Лейковир являются лейкладин и рибавирин, которые определяют фармакодинамические процессы лекарственного средства. Оба действующих вещества влияют синергетически как антипролиферативные агенты прежде всего на гемопоэтические клетки, включая лимфоциты; проявляют иммуносупрессивный эффект в отношении Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, угнетают функциональную активность активированных Т-клеток, воспалительные и аутоиммунные процессы в организме, влияют на экспрессию регуляторных и воспалительных цитокинов и хемокинов. Активные вещества имеют также существенные фармакодинамические различия, которые, видимо, играют важную роль в формировании механизмов полезного действия лекарственного средства Лейковир при рассеянном склерозе.

Одним из основных критериев оценки эффективности иммуномодулирующей терапии РС является количество обострений. У 14 пациентов в период наблюдения было зарегистрировано обострение основного заболевания: у 4-х человек из группы Лейковира и у 10-х человек из группы Плацебо. Таким образом, на фоне лечения Лейковиром отмечено достоверное уменьшение числа рецидивов на 56,1% по сравнению с группой плацебо (0,13 vs 0,29; $p<0,001$), причём в группе Лейковира рецидивы встречались только у пациентов с рецидивно-ремиттирующей формой РС.

Преимущество лечения Лейковиром в таблетках было показано и в отношении МРТ-параметров активности заболевания. Анализ нейровизуализационных параметров по данным МРТ-головного мозга выявил стабилизацию процесса, уменьшение числа "активных" и отсутствие новых очагов демиелинизации после введения контрастного препарата Омнискан у пациентов группы Лейковир, в отличие от пациентов группы Плацебо. В группе Лейковир с начала лечения наблюдалось снижение количества «активных» очагов с 49 до 2, которое сохранялось в течение всего периода наблюдения, тогда как в группе Плацебо количество «активных» очагов практически не изменилось, 40 и 41, соответственно.

Согласно данным МРТ применение препарата Лейковир способствует улучшению клинического исхода заболевания и повышению степени восстановления нарушенных неврологических функций у больных со средней степенью тяжести рассеянного склероза. Выявленное предупреждение нарастания выраженности неврологических нарушений при ремиттирующем и вторично-прогрессирюущем РС на фоне лечения Лейковиром, вероятнее всего, обусловлено уменьшением активности патологического процесса, о чем свидетельствует снижение числа экзацербаций, и, следовательно, снижением риска вторичного аксонального повреждения. С другой стороны, нельзя исключать и возможность нейропротективного влияния препарата. Результаты, полученные на модели экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ), позволяют предположить, что Лейковир, благодаря синергизму лейкладина и рибавирина, способствуют нейрогенезу (Калиниченко, 2012, Milicevic, 2003). Лейковир угнетает процесс образования клона активных Т-лимфоцитов и продукцию антигенспецифическими лимфоцитами воспалительных хемокинов и цитокинов.

Категориальный анализ показал, что у 48,4% пациентов степень инвалидизации по шкале EDSS на фоне лечения Лейковиром осталась прежней или уменьшилась. Медиана значений по шкале EDSS в группе Лейковира в конце исследования 3,57 ($2,30<3,57<5,29$%), а в группе Плацебо – 4,13 ($3,19<4,13<5,06$) (табл. 12, 13). При разделении (стратификации) пациентов на 2 подгруппы в зависимости от исходного балла EDSS (1—2 и $\geq 2,5$), процент пациентов со стабилизацией/улучшением балла EDSS на фоне лечения Лейковиром оказался выше в группе с EDSS $\geq 2,5$ в начале КИ. Это свидетельствует об эффективности лечения Лейковиром у пациентов с более высоким уровнем инвалидизации. На фоне лечения Лейковиром только 9% пациентов достигли 4,5 баллов по шкале EDSS и примерно 6,5% — 6 баллов.

Интересно отметить, что динамическая оценка степени тяжести неврологического дефицита на фоне терапии Ребифом-22 мкг и копаксоном (балл по EDSS) показала, что в случае ребифа-22 мкг выраженность неврологических нарушений при ремиттирующем РС не

изменилась за 1 и за 2 года терапии, а в случае ВПРС нарастала - с 4,2±1,1 (до лечения), до 4,6±1,3 (после 2 лет терапии). В случае применения копаксона средний балл инвалидизации к концу 2-го года лечения по общей группе (РРС и ВПРС) снизился с 2,58 до 2,47. Авторы отметили, что это снижение недостоверно (p=0,084), но оно свидетельствует о стабилизации процесса (Завалишин, 2006).

По шкале FIS в группе Лековира наблюдалось уменьшение усталости и увеличение качества жизни по шкале SF-36, в отличие от группы Плацебо. Статистическое сопоставление средних показателей в обеих группах при p=0,05 показало увеличение качества на +2,1 в группе Лейковир при уменьшении на 2,6 в группе Плацебо.

Учитывая синергизм входящих в состав Лековира компонентов, обусловивших снижение его токсикометрического действия, было проведено тщательное исследование пациентов по токсическому воздействию на больных РС.

Проводилась оценка переносимости и безопасности применения препарата на основе объективной и субъективной оценки эффекта, оказываемого Лейковиром на пациентов. Наблюдение велось за общим состоянием больных. При анализе частоты встречаемости любых побочных реакций было показано, что на любом этапе терапии преобладает число пациентов без нежелательных явлений.

Следует отметить, что на фоне терапии Лейковиром отмечена стабилизация/улучшение биохимических показателей крови после 2 – 4 курса лечения, что вероятно связано с действием известного противовирусного препарата Рибавирин, входящего в состав Лейковира.

Также необходимо отметить, что частота возникновения инфекционных заболеваний в группе Лейковира была в 2,5 раза ниже, чем в группе Плацебо: 12% и 29,4%, соответственно. Это свидетельствует о сохранности первой линии иммунной зашиты, в частности нейтрофилов. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными по влиянию Лейкладина на состав лимфоцитов крови, и подтверждают отсутствие продолжительной и глубокой иммуносупрессии, чреватой серьезными инфекционными осложнениями, при применении комбинированного препарата Лейковир. Кроме того, Лейковир, содержащий в составе композиции Рибавирин, может быть надежным средством в тех случаях, когда частые вирусные заболевания провоцируют осложнение или развитие рассеянного склероза и могут выполнять функцию реле пускового механизма аутоиммунного заболевания, к которому уже имеется генетическая предрасположенность.

Быстрое наступление терапевтического эффекта и стойкие преимущества по сравнению с Плацебо свидетельствуют в пользу режима дозирования комбинированного препарата Лейковир в таблетках короткими ежегодными курсами.

Заключение Лейковир – новый иммуносупрессивный препарат. В клинических исследованиях Лейковир проявил себя как высокоэффективный препарат для лечения рецидивно-ремиттирующей формы рассеянного склероза и вторично-прогрессирующего рассеянного склероза.

Цитируемая литература

1. Andersson P.B., Waubant E., Goodkin D.E. How should we proceed with disease-modifying treatments for multiple sclerosis // Lancet. 1997. V. 349. P. 586-587
2. Delbue D., Carluccio S., Ferrante P. The long and evolving relationship between viruses and multiple sclerosis // Future Virology. 2012. V. 7, P. 871-883.
3. Иммуносупрессивная композиция. Калиниченко Е.Н., Кузьмицкий Б.Б., Голубева М.Б. и др. // Патент № 15534
4. Milicevic I., et al. Ribavirin reduces clinical signs and pathological changes of experimental autoimmune encephalomyelitis in dark agouti rats // J.Neuroscience Res. 2003. P. 268-278.
5. Сравнительный анализ эффективности Ребифа-22 МКг и Копаксона при рассеянном склерозе / Завалишин И.А., Переседова А.В., Стойда Н.И. и др. // Копаксон в лечении рассеянного склероза. Сборник научных публикаций под редакцией И.А.Завалишина, Г.Я.Шварца. - 2006. С. 247-258.