

О. В. Егоркина, науч. сотр. отд. нейроинфекций и рассеянного склероза  
 ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», г. Харьков

## НАТАЛИЗУМАБ (ТИЗАБРИ): НОВЫЙ ПРЕПАРАТ НА РЫНКЕ УКРАИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Мультифакторная этиология рассеянного склероза предполагает взаимодействие, на фоне генетической предрасположенности, факторов внешней среды и вирусного и/или другого патогена. Концепция патогенеза этого заболевания в настоящее время включает выделение начальной воспалительной фазы, сопровождающейся фазой демиелинизации, а затем фазой нейродегенерации. В статье рассмотрены схемы лечения рассеянного склероза: эскалационная и индукционная. Представлен новый препарат натализумаб с доказанной клинической и радиологической эффективностью у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом. Оценка эффективности и безопасности проведена в исследованиях AFFIRM и SENTINEL.

*Ключевые слова:* рассеянный склероз, модулирующая терапия, иммуно-воспалительная реакция, нейродегенерация

Рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное демиелинизирующее нейродегенеративное заболевание, имеющее в большинстве случаев волнообразное течение с чередованием обострений и ремиссий на ранних стадиях заболевания, реже — изначально неуклонно прогрессирующее течение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди неврологических заболеваний РС является основной причиной стойкой инвалидизации лиц молодого возраста. Благодаря совершенствованию технических диагностических возможностей стало реальным максимально раннее распознавание этого тяжелого заболевания, что и вызвало стремительный рост числа больных РС (по статистическим данным, в настоящее время в мире количество больных рассеянным склерозом превышает 2,5 млн. человек) и особенно числа пациентов с ранними стадиями заболевания. За последние 100 лет в различных регионах Украины, в том числе и в Харькове, распространенность РС выросла с 29—33 до 45—50 случаев на 100 тыс. населения [1]. Преобладающее число больных (80 %) — это женщины в возрасте 20—35 лет, мужчины — 35—45 лет; средний возраст дебюта РС составляет 29—33 года. До 18 лет заболевание встречается в 2,6 % случаев, старше 59 лет — 0,6 %. Отмечается достоверное преобладание женщин (в 2 раза) среди больных РС [6].

РС является мультифакторным заболеванием как с не до конца выясненной этиологией, так и с не до конца изученными механизмами нейродегенеративных процессов, где ключевыми факторами в развитии иммунопатологических реакций являются:

— активация энергичных аутореактивных Т-клеток на периферии;

— нарушение гематоэнцефалического барьера и проникновение CD4+ Т-клеток в центральную нервную систему, которое осуществляется посредством селектин-опосредованной адгезии, интегрин-опосредованной адгезии, диапедеза и миграции к очагу воспаления при участии хемокинов;

— формирование тримолекулярного комплекса при взаимодействии CD4+ Т-клеток с антигенами, связанными с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости на мембране антиген-представляющих клеток;

— нарушение бета-клеточной толерантности и нарастание титров аутоантител к различным структурам миелина и олигодендроглии;

— продукция провоспалительных цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , лимфотоксин), активных форм кислорода, эйкозаноидов активированными Т-клетками, макрофагами, микроглией [18, 19].

Согласно современным представлениям, в развитии патологического процесса при РС можно выделить несколько этапов. Мишенью на первом этапе служит деструкция миелиновой оболочки с последующим повреждением аксонов головного и спинного мозга и их деструкцией, приводящая к неврологическому дефициту. Степень выраженности неврологического дефицита у каждого конкретного больного зависит от интенсивности превалирования дегенерации над демиелинизацией. Иными словами, определяется балансом между деструктивными и репаративными механизмами. Этим и обусловлена гетерогенность. Как нет двух клинически одинаковых симптомов у больных с РС в начальной стадии, так и не подлежит прогнозированию процесс дальнейшего течения заболевания, за исключением некоторых случаев, когда мы можем предполагать, предвидеть неблагоприятный прогноз: если процесс дебютирует с грубыми мозжечковыми нарушениями, характеризуется статико-локомоторной и динамической атаксией, сразу присоединяются спинальные нарушения, в остальных случаях срывается известный феномен пластичности мозга. Через 10 лет от начала заболевания 30—37 % больных способны передвигаться только с посторонней помощью, 50 % больных имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, более 80 % больных вынуждены сменить работу. Через 15 лет только 50 % больных сохраняют способность работать, обслуживать себя и свободно передвигаться без посторонней помощи [15]. При изучении механизмов развития дегенеративных процессов при РС в последнее время много работ посвящено изучению диффузно-атрофических изменений, происходящих в тканях мозга. И все же все случаи заболевания РС можно подвести к некоторому образу течения РС: ремиттирующий, рецидивно-ремиттирующий, вторично-прогрессирующий (с обострениями и без), первично-прогрессирующий типы. Понимание этих механизмов, приводящих к накоплению неврологического дефицита, позволит разработать дополнительные методы лечения, в первую очередь, вопрос терапии первично-прогрессирующего (ППРС) и вторично-прогрессирующего РС (ВПРС), протекающих без обострений, при которых лидирующими являются дегенерация олигодендроцитов и нейронов, с нарушениями взаимодействий между аксоном и миелином, повышение внутриаксонального  $Ca^{2+}$ , нарушение процессов фосфорилирования цитоскелетных белков и аксонального транспорта. В этих случаях прогрессирование заболевания протекает по типу нейродегенеративного процесса и до сих пор не разработаны эффективные методы лечения этой когорты больных [7].

Если еще несколько лет назад в лечении РС первое место занимали глюкокортикостероиды, которые, по сути, были единственным методом лечения, да и сейчас являются основными препаратами в лечении обострений при РС (уровень убедительности доказательств А), то за последние годы отмечаются некоторые изменения в подходах к патогенетической терапии РС.

Можно провести хронологию развития патогенетической терапии РС [4, 5, 9, 10]:

- FN-1 $\beta$  1993,
- IFN-1 $\alpha$  1995,
- Копаксон 1996,
- Митоксантрон 2002,
- Натализумаб 2006.

Все препараты для патогенетического лечения РС, зарегистрированные в Украине на сегодняшний день, выпускаются в различных формах.

Достаточно большой выбор препаратов, модулирующих течение заболевания, определяет необходимость их индивидуального назначения. Основные цели, которых пытаются достичь при лечении РС: по возможности избежать временной нетрудоспособности, связанной с обострением, и, главное, снизить темпы прогрессирования стойкой инвалидизации. В связи с этим в настоящее время обсуждаются две принципиально различные схемы: эскалационная и индукционная. Эскалационная схема предполагает начало лечения с более безопасных препаратов с переходом, в случае их неэффективности, к более агрессивным методам. При данном подходе к препаратам первой линии относятся интерфероны  $\beta$  и глатирамера ацетат, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), вторая линия включает комбинацию препаратов первой линии, между второй и третьей линией — препарат натализумаб, третья линия — иммуносупрессанты (митоксантрон и циклофосфамид), четвертая линия — очень интенсивная иммуносупрессия (трансплантация аутологичного костного мозга, высокие дозы циклофосфамида) (рис. 1) [2, 3, 4, 7, 9, 42].

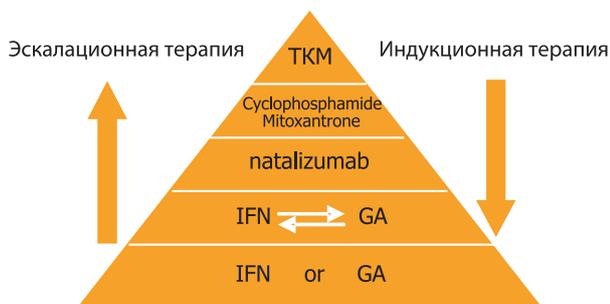


Рис. 1. Современные алгоритмы терапии ПРС [42]

При этом, в случае неэффективности первого лекарственного средства, существует возможность выбора между другим препаратом этой же линии или переходом к более агрессивным методам. Предпосылками к выработке индукционной стратегии стали доказательства того, что прогноз заболевания определяется уже на ранних стадиях заболевания. Кроме этого, т. к. все, разрешенные к широкому применению препараты, модулирующие течение РС, влияют на иммуновоспалительный компонент патогенеза, преобладающий на начальных этапах, считается целесообразным сконцентрировать терапевтические усилия именно на данной стадии. Индукционный подход подразумевает первоначальное более агрессивное влияние на иммунную систему; и при этом препаратом первой линии является натализумаб и митоксантрон. Обсуждая индивидуальный подход при выборе этих двух стратегий в лечении РС на ранних этапах болезни, считаем возможным назначение иммуномодуляторов: препаратов первой и второй линии. С учетом того, что ряд пациентов, получающих интерфероны и глатирамера ацетат, продолжают испытывать обострения и быстрое прогрессирование заболевания, рекомендуется индукционный подход. И в таком случае препаратом первой линии станет натализумаб [7, 42, 22—25, 27—29, 31—37, 48]. С медицинской и общечеловеческой точки зрения, такой терапевтический подход является наиболее грамотным при лечении хронического прогрессирующего неврологического инвалидизирующего заболевания. При классических вариантах течения РС своевременное и длительное назначение препаратов ПИТРС выполняет все поставленные функции — изменяет прогноз и течение заболевания. При агрессивном

течении РС, когда больные не попадают в «терапевтическое окно» для применения ПИТРС и «то, что утрачено, уже не вернуть», несвоевременное назначение препаратов второй и третьей линии может привести к ранней инвалидизации. Эффективность определяется снижением частоты обострений, замедлением накопления остаточного неврологического дефицита и предотвращением прогрессирования заболевания и подтверждается нейрофизиологическими и нейровизуализационными методами. В случае отсутствия ответа на  $\beta$ -интерфероны или глатирамера ацетат (копаксон) ( $\geq 1$  рецидива в течение года на фоне терапии и  $\geq 9$  T2-очагов или  $\geq 1$  Gd+ очаг с тяжелым, быстро прогрессирующим РС, или  $\geq 2$  инвалидизирующих рецидивов в течение предшествующего года и  $\geq 1$  Gd+ очаг или большой объем T2-очагов,  $\geq 2$  рецидивов или один рецидив с грубыми изменениями по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) в течение года; отсутствие клинических изменений в течение года, но непрерывная активность по данным МРТ с контрастным исследованием (Gd) или при непереносимости  $\beta$ -интерферона или глатирамера ацетата (GA), или при агрессивном начале и частых рецидивах рекомендуют перейти на более эффективное средство [7, 11, 16, 20, 21, 39, 46, 49].

Одним из активно разрабатываемых новых направлений в терапии РС является использование моноклональных антител. Одним из таких препаратов, прошедших исследование при РС, является натализумаб. Это первый препарат направленного действия, обладающий новым уровнем клинической эффективности, блокирующий основной процесс миграции лимфоцитов в ЦНС, предотвращая, таким образом, острые эпизоды демиелинизации, и отвечающий всем требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам: длительность, безопасность, эффективность.

Натализумаб (Tysabri) — рекомбинантное гуманизированное антитело, относящееся к классу IgG4k, продуцируемое клеточной культурой мышинной миеломы. Молекула натализумаба имеет молекулярный вес 149 килодальтон. Препарат специфично связывается и блокирует адгезионную молекулу из класса интегринов  $\alpha 4$ -интегрин. Это первый препарат нового поколения терапии РС, который может быть действенной альтернативой для больных, которые не отвечают на лечение интерфероном- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) или глатирамера ацетатом, или для больных с более агрессивным течением болезни. Рекомендуемая доза — 300 мг (каждый флакон (15 мл) содержит 300 мг натализумаба) каждые 4 недели внутривенно капельно. 15 мл концентрата разводят в 100 мл физиологического раствора (0,9 % раствор NaCl) и вводят внутривенно капельно или с помощью инфузомата в течение примерно одного часа [38, 43, 47].

**Терапевтические показания.** Назначается в качестве монотерапии, модифицирующей течение болезни, в случае высокоактивного рецидивирующе-ремиттирующего течения РС у таких групп пациентов:

- пациенты с высокой активностью заболевания, несмотря на лечение  $\beta$ -интерферонами;
- пациенты с тяжелым рецидивирующе-ремиттирующим течением РС, который быстро развивается.

**Противопоказания.** Применение натализумаба противопоказано для пациентов в таких случаях, как:

- повышенная чувствительность к натализумабу или к любым другим составляющим препарата;
- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ);
- пациенты с повышенным риском развития оппортунистических инфекций (оппортунистическая инфекция определяется как инфекция, которая обычно не вызывает заболевания или вызывает только легкие заболевания, проходящие без лечения, у людей с нормально функционирующей

иммунной системой, однако вызывает значительно более серьезные заболевания у людей со сниженным иммунитетом);  
 — пациенты с иммунной недостаточностью (включая тех пациентов, которые сейчас получают иммуносупрессивную терапию или пациентов с иммунной недостаточностью из-за предыдущих видов терапии, например, митоксантрон или циклофосфамид);  
 — пациенты с почечной или печеночной недостаточностью;  
 — пациенты с злокачественными новообразованиями, кроме пациентов с базальноклеточным раком кожи;

— дети и подростки;  
 — пациенты старше 65 лет (по причине отсутствия данных по этой группе).

Эффективность натализумаба была подтверждена в ряде рандомизированных контролируемых исследований [25]. Примерно в одно и то же время было начато 2 крупномасштабных исследования III-й фазы натализумаба при PPC: AFFIRM (Безопасность и эффективность натализумаба при PPC) и SENTINEL (Безопасность и эффективность натализумаба в комбинации с авонексом (IFNβ-1a) у пациентов с PPC) (табл. 1) [29].

Таблица 1

Результаты исследований III фазы натализумаба [29]

| Исследование, показатели                                | Препарат                                |                                     | P       |
|---|---|-------------------------------------|---------|
|   | Натализумаб (n = 627)                   | Плацебо (n = 315)                   |         |
| Средняя годовая частота обострений (95 % ДИ)            | 0,23(0,19—0,28)                         | 0,73 (0,62—0,87)                    | < 0,001 |
| Стойкое нарастание инвалидности*, % пациентов           | 17                                      | 29                                  | < 0,001 |
| Число новых или увеличивающихся T2-очагов, среднее ± CO | 1,9 ± 9,2                               | 11,0 ± 15,7                         | < 0,001 |
| Число Gd+ очагов, среднее ± CO                          | 0,1 ± 1,4                               | 1,2 ± 3,9                           | < 0,001 |
| SENTINEL  | Натализумаб + интерферон β-1a (n = 589) | Плацебо + интерферон β-1a (n = 582) |         |
| Средняя годовая частота обострений (95 % ДИ)            | 0,34(0,29—0,39)                         | 0,75 (0,67—0,84)                    | < 0,001 |
| Стойкое нарастание инвалидности, % пациентов            | 23                                      | 29                                  | 0,02    |
| Число новых или увеличивающихся T2-очагов, среднее ± CO | 0,9 ± 2,1                               | 5,4 ± 8,7                           | < 0,001 |
| Число Gd+ очагов, среднее ± CO                          | 0,1 ± 0,6                               | 0,9 ± 3,2                           | < 0,001 |

Примечание. \* — Определялось как нарастание показателя EDSS на >1,0 балла при исходном показателе > 1,0 или на > 1,5 балла при исходном 0. Изменение должно было сохраняться на протяжении минимум 12 нед.; ДИ — доверительный интервал, рассчитанный с помощью критерия Вальда; CO — стандартное отклонение.

Клиническая и радиологическая эффективность натализумаба, выявленная в III фазе исследования AFFIRM, повлекла за собой дальнейшее исследование, направленное на то, чтобы выяснить, способен ли натализумаб среди пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом увеличивать число случаев ремиссии заболевания [26, 43, 44]. Отсутствие активности заболевания определяли по клиническим признакам (отсутствие рецидивов или стойкого прогрессирования нетрудоспособности), радиологическим признакам (отсутствие гадолиний-контрастированных (Gd) повреждений и новых или увеличивающихся T2-гиперинтенсивных повреждений по данным краниальной МРТ) либо их комбинации (рис. 2) [43, 44, 49].



Рис. 2. Данные ретроспективного анализа исследования AFFIRM [26]

Через 1 год и за 2 года натализумаб снижал среднего-

довую частоту обострений на 68 % в сравнении с плацебо (p < 0,001) (рис. 3). Натализумаб снижал среднее количество новых или увеличивающихся T2-гиперинтенсивных очагов на 83 % в течение 2 лет, а количество Gd+ очагов — на 92 % через 2 года лечения в сравнении с плацебо (в обоих случаях p < 0,001). Надо отметить, что во всех плацебо-контролируемых исследованиях лечение натализумабом в значительно большей степени повышало качество жизни по шкале SF-36 за 2 года лечения по отношению к исходному уровню по сравнению с плацебо [12].

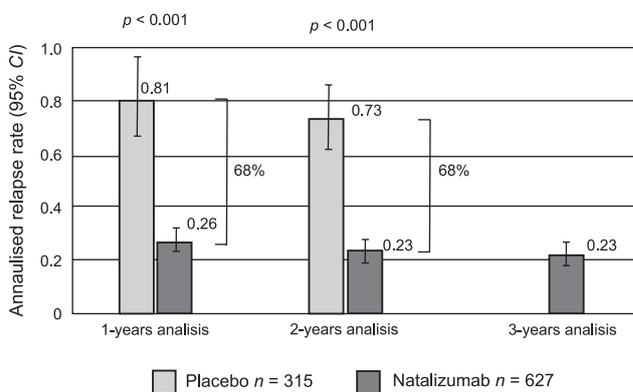


Рис. 3: Среднегодовая частота обострений по данным исследования AFFIRM и долгосрочная эффективность [41]

Несмотря на противоречивые данные о роли нейтрализующих антител, как при терапии ПИТРС, так и при терапии натализумабом вырабатывается иммуногенность. Есть данные,

что в случае выработки антител эффективность препарата снижается [13]. Стойкое наличие антител к натализумабу коррелировало с потерей эффективности препарата в отношении клинических и МРТ-параметров заболевания [45].

Наиболее часто встречающиеся негативные явления на фоне лечения натализумабом были в основном легкими и включали головную боль, слабость, инфекции мочевыводящих путей и боли в суставах. В исследовании AFFIRM пациенты, получавшие натализумаб, чаще, чем пациенты других групп лечения, отмечали слабость и аллергические реакции, а также фарингиты, тревогу, гаймориты и периферические отеки (табл. 2).

Таблица 2

**Негативные явления на фоне лечения натализумабом**

| Вид реакции                      | Типичные особенности  | Действие                             |
|----------------------------------|---|--------------------------------------|
| Реакции вливания                 | Головная боль, тошнота, потливость, головокружение, усталость, озноб, и т. п. | Продолжайте natalizumab              |
| Реакция с гиперчувствительностью | Аллергические и анафилактические проявления                                   | Приостановить применение natalizumab |
| Развитие ПМЛ                     | Фатальное заболевание   | Плазмаферез                          |

Эффективность натализумаба доказана в отношении снижения показателей активности и улучшения параметров тяжести РС при ремиттирующем течении. Однако необходимо учитывать повышенный риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) и возможное повышение риска других оппортунистических инфекций.

ПМЛ — демиелинизирующее заболевание, проявляющееся головными болями, парезами, нарушением координации, снижением (потерей) зрения, корковой слепотой, нарушениями речи (афазия) и выраженными когнитивными расстройствами (в т. ч. потерей памяти), острой или подострой познавательной дисфункцией, атаксией и тремором. В отличие от рассеянного склероза, при ПМЛ разрушается не миелин, а продуцирующие его клетки (олигодендроциты). Чаще всего заболевание заканчивается смертью пациента (табл. 3) [40].

Таблица 3

**Клинические характеристики РС (в стадии обострения) и ПМЛ**

| Клинические характеристики       | РС  | ПМЛ   |
|----------------------------------|---|---|
| Начало                           | Острое  | Подострое   |
| Развитие                         | В течение нескольких часов или дней; обычно стабилизируется; разрешается спонтанно или после стандартного лечения | В течение нескольких недель прогрессирует   |
| Характерные клинические симптомы | Диплопия; оптический неврит; неполная миелопатия или частичный миелит   | Симптомы поражения коры головного мозга: поведенческие и нейропсихологические изменения; парезы, нарушения координации, снижение (потеря) зрения, корковая слепота, нарушения речи (афазия) и выраженные когнитивные расстройства (в т. ч. потеря памяти), острая или подострая познавательная дисфункция, атаксия и тремор |

Редкое побочное действие натализумаба связано с активизацией в условиях иммунодефицита полиомавируса JCV (назван по инициалам пациента, у которого он был впервые выявлен) в центральной нервной системе. Данный вирус широко распространен в человеческой популяции (около 86 % людей имеют антитела к нему), однако в большинстве случаев он остается латентным, вызывая заболевание только при выраженном иммунодефиците. 2—5 % пациентов, страдающих СПИД, могут болеть ПМЛ [14, 15, 17].

Диагноз ПМЛ подтверждается на основании не только клинических признаков и симптомов, но и оценивается по данным МРТ с контрастным гадолинием, анализу цереброспинальной жидкости (СМЖ) на наличие вируса JC (JCV) методом ПЦР (табл. 4, рис. 4, 5) [40].

Таблица 4

**МРТ-характеристики рассеянного склероза (в стадии обострения) и ПМЛ**

| МРТ-характеристики     | Рассеянный склероз  | Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия  |
|------------------------|---|---|
| Локализация поражения  | В основном фокальное поражение; распространенное в головном и спинном мозге; перивентрикулярное; часто раннее появление очагов в задней черепной ямке | Диффузное, в основном субкортикальное поражение; белое вещество проводящих путей без вовлечения серого вещества |
| Границы очагов         | Четкие границы, округлой или пальцевидной формы; однонаправленные с другими очагами; могут быть вовлечены U-образные волокна                          | Границы размыты, неправильной формы, инфильтрирующие; U-образные волокна разрушаются                            |
| Распространение очагов | Очаги изначально фокальные; увеличиваются в течение дней или недель; в конечном итоге уменьшаются в размерах в течение нескольких месяцев             | Диффузные, асимметричные, гомогенные очаги; нет согласованности с другими очагами; неуклонное прогрессирование  |
| Объемное воздействие   | Может встречаться в острых очагах   | Редко, даже при больших размерах очагов   |

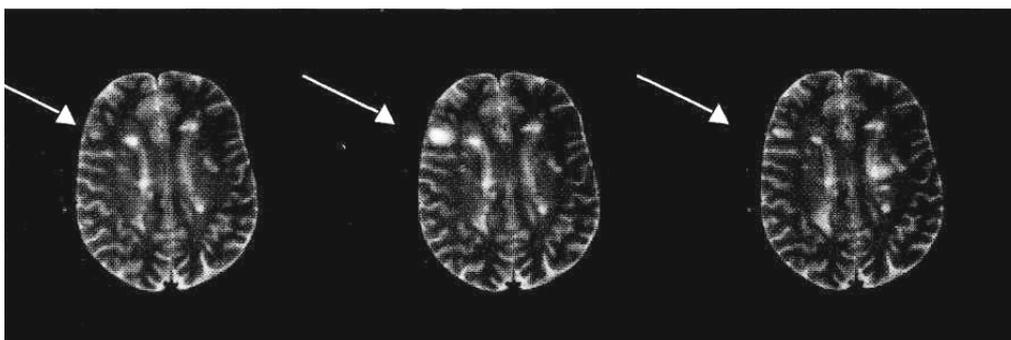


Рис. 4. Динамическое развитие РС по данным МРТ



**Рис. 5.** Характерные поражения при ПМЛ по данным МРТ (субкортикальное поражение; границы размыты, неправильной формы, инфильтрирующие)

Чтобы лучше оценить профиль безопасности натализумаба, была разработана программа оценки и управления рисками, которая включает программу назначения натализумаба TOUCH. Программа TOUCH является обязательной в США. Все врачи, назначающие препарат, клиники, где вводится натализумаб, а также пациенты должны быть информированы о пользе и возможных рисках до начала лечения натализумабом, затем каждые полгода должны динамически проводиться клиническое, лабораторное и нейровизуализационное наблюдения (табл. 5). Задача программы TOUCH — это обеспечение надлежащего и осведомленного использования натализумаба, а также оценка частоты возникновения серьезных оппортунистических инфекций, включая ПМЛ, у пациентов, получающих натализумаб, и наблюдение за пациентами для своевременного выявления симптомов ПМЛ [9].

*Таблица 5*  
**Исследования программы безопасности TOUCH**

| Клинические   | Лабораторные  | Нейровизуализационные                    |
|---|---|--|
| Сбор анамнеза заболевания; подробный неврологический статус заболевания | Иммунологический статус, включая подсчет лимфоцитов CD4, CD8; функция печени и печеночный профиль; исследования на вирусы | Динамическое наблюдение МРТ с контрастом |

По результатам постмаркетингового исследования, риск развития ПМЛ у больных РС, получавших терапию натализумабом (Тизабри), оказался значительно ниже, чем предполагалось ранее [40].

По данным контролируемых исследований риск развития ПМЛ у больных, получавших терапию натализумабом, оценивался на уровне 1 случай на 1000 пролеченных больных. Согласно новым данным, представленным на Конгрессе Американской Академии Неврологии, риск развития ПМЛ составляет 1,2 случая на 10 000 пациентов, получавших данную терапию [9, 30].

Ремиссия заболевания при РС может быть существенно более достижимой целью при использовании новых, более эффективных средств.

В настоящее время натализумаб является наиболее эффективным препаратом для лечения рассеянного склероза

и, несмотря на растущее количество случаев ПМЛ, разрешен более чем в 40 странах (США, Канада, Австралия, страны Европейского Союза, многие страны Латинской Америки, Израиль) для лечения РС у пациентов с недостаточной эффективностью других препаратов. В Соединенных Штатах препарат с начала 2008 года разрешен также для лечения болезни Крона. С 2010 года *Natalizumab* разрешен к применению в Украине.

В статье рассмотрены плюсы и минусы последних сведений, опубликованных в мировой литературе, о механизме действия, эффективности и безопасности НАТАЛИЗУМАБА.

#### Список литературы

1. Аналіз розповсюженості та захворюваності на розсіяний склероз в Україні за даними офіційної статистичної звітності / [Волошин П. В., Волошина Н. П., Д'яченко Л. І., Левченко І. Л.] // Український вісник психоневрології. — 2005. — Т. 13, вип. 2 (43). — С. 5—11.
2. Рассеянный склероз: патогенез, диагностика, дифференциальный диагноз и лечение / [Демина Т. Л., Давыдовская М. В., Хачанова Н. В., Попова Н. Ф. и др.] // *Consilium Medicum. Неврология*, 2008; № 1.
3. Завалишин И. А. Патогенетическая терапия рассеянного склероза / Завалишин И. А., Елисеева Д. Д. // *Лечащий врач*. — 2009; № 9.
4. Сравнительный анализ эффективности иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза ребифом 22 мкг, бетафероном и копаксоном (результаты 3 лет лечения) / [Завалишин И. А., Переседова А. В., Стойда Н. И. и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, 2007; вып. 4 «Рассеянный склероз»: 99—105.
5. Копаксон в лечении рассеянного склероза // Сб. науч. публикаций : под ред. И. А. Завалишина, Г. Я. Шварца. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа : URL : <http://www.teva.ru/upload/iblock/c81/akaehzr%20fadimmukuu.pdf>
6. НДР «Вивчити особливості перебігу РС у дітей та розробити критерії діагностики і тактику їх лікування». Строки виконання 2010—2012 роки. Шифр АМН.СД.4П.10.
7. Переседова А. В. Современное состояние рассеянного склероза / Переседова А. В., Завалишин И. А. // *Анналы неврологии* 2009; 1: 17—25.
8. Сазонов Д. В. Клиническая эффективность длительной иммуносупрессивной терапии быстро прогрессирующего рассеянного склероза митоксантроном в сочетании с метилпреднизолоном / Сазонов Д. В., Малкова Н. А. // *Окружной Центр Рассеянного Склероза ФГУ «СОМЦ Росздрава», Кафедра Клинической Неврологии и Алгологии ФПК и ППВ НГМУ*.
9. Сидоренко Т. В. Натализумаб: новый препарат для лечения рассеянного склероза / Сидоренко Т. В., Кольяк Е. В., Бойко А. Н. // *Журнал неврологии и психиатрии* 2009; 7, Вып. 2: 122—128.
10. Трифонова О. В. Современные методы патогенетической терапии рассеянного склероза / Трифонова О. В., Завалишин И. А. // *Фармотека*, 2009; 7: 51—54.
11. Glatiramer acetate after mitoxantrone induction improves MRI markers of lesion volume and permanent tissue injury in MS / [Arnold D. L., Campagnolo D., Panitch H. et al.] // *J. Neurol.* 2008; 255(10): 1473—1478.
12. Bates David Natalizumab (Tysabri®) — Re-defining Efficacy in Multiple Sclerosis Data from Clinical Trials to Post-marketing Experience / David Bates // *European Neurological Review*, Vol. 4, Issue 2, Extract.
13. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies / [Calabresi P., Giovannoni G., Confavreux C et al.] // *Neurology*. — 2007; 69: 1391—1403.
14. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy / [Clifford D. B., Yiannoutsos C., Glickman M. et al.] // *Ibid.* — 1999; 52: 623—625.
15. Cohen J. A. Aspects of multiple sclerosis that relate to trial design and clinical management / Cohen J. A., Rudick R. A. In: Cohen J. A., Rudick R. A, eds. *Multiple sclerosis therapeutics*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 2007; 3—23.
16. Confavreux C. Multiple sclerosis: a degenerative disease? / Confavreux C., Vukusic S. // *Bull. Acad. Natl. Med.* — 2008; 192 (3): 483—491.
17. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient / [Crowder CD., Gyure K. A., Drachenberg C. B. et al.] // *Am J Transplant.* — 2005; 5: 1151—1158.
18. Damle N. K. Vascular cell adhesion molecule 1 induces T-cell antigen receptor-dependent activation of CD4+ T lymphocytes / Damle N. K., Aruffo A. // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 1991; 88: 6403—6407.

19. Dong C. Cell fate decision: T-helper 1 and 2 subsets in immune responses. / Dong C., Flavell R. A. // *Arthritis Res.* — 2000; 2: 179—188.
20. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis / [Filippi M., Bozzali M., Rovaris M. et al.] // *Brain.* — 2003; 126:433—437.
21. Filippi M. Disturbed function and plasticity in multiple sclerosis as gleaned from functional magnetic resonance imaging. / Filippi M., Rocca M. A. // *Curr. Opin. Neurol.* — 2003; 16 (3): 275—282.
22. Galetta S. L. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis / Galetta S. L., Markowitz C., Lee A. G. // *Arch Intern Med.* — 2002; 162: 2161—2169.
23. Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies / [Gold R., Jawad A., Miller D. H. et al.] // *J Neuroimmunol.* — 2007; 187: 156—158.
24. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology / [Goodin D. S., Cohen B. A., O'Connor P. et al.] // *Neurology.* — 2008; 71 (10): 766—773.
25. GLANCE: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group safety study of natalizumab in combination with glatiramer acetate in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis / [Goodman A. D., Rossman H. S., Bar-Or. A. et al.]. Program and abstracts of the American Academy of Neurology 57th Annual Meeting; April 9—16, 2005; Miami Beach, Florida. Abstract S36.003.
26. Влияние натализумаба на клинические и радиологические признаки активности рассеянного склероза: ретроспективный анализ исследования AFFIRM (оценка эффективности и безопасности натализумаба при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе) / [Havrdova E., Galetta S., Hutchinson M. et al.] // *Международный неврологический журнал* 2010; 2(32): 45—53.
27. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis / Hemmer B., Archelos J. J., Hartung H-P. // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2002; 3: 291—301.
28. Hohlfeld R. Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives [Invited review] / R. Hohlfeld // *Brain.* — 1997; 120: 865—916.
29. [Електронний ресурс]. — Режим доступу : URL : <http://www.neurologyreviews.com/jul05/natalizumab.html>. — Accessed on 19 Oct 2008.
30. [Електронний ресурс]. — Режим доступу : URL : <http://rscleros.ru/>
31. Hutchinson M. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis / M. Hutchinson // *Ther Clin Risk Manag.* — 2007; 3: 259—268.
32. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis / [Jacobs L. D., Cookfair D. L., Rudick R. A. et al.] // *Ann. Neurol.* — 1996; 39: 285—294.
33. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial / [Johnson K. P., Brooks B. R., Cohen J. A. et al.] // *Neurology.* — 1995; 45: 1268—1276.
34. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring / [Kappos K., Bates D., Hartung H.-P. et al.] // *Lancet Neurol.* — 2007; 6: 431—441.
35. Kleinschmidt-DeMasters B. K. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis / Kleinschmidt-DeMasters B. K., Tyler K. L. // *N Engl J Med.* — 2005; 353: 369—374.
36. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab / [Langer-Gould A., Atlas S. W., Bollen A. W. et al.] // *N Engl J Med* 2005; 353: 375—381.
37. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients / [Le Page E., Leray E., Taurin G. et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2008; 79 (1): 52—56.
38. Lobb R. R. The pathophysiologic role of  $\alpha 4$  integrins in vivo / Lobb R. R., Hemler M. E. // *J Clin Invest* 1994; 94: 1722—1728.
39. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBifvs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicenter, randomised, parallel, open-label trial / [Mikol D. D., Barkhof F., Chang P. et al.] // *Lancet Neurol.* — 2008; 7 (10): 903—914.
40. Multiple Sclerosis© The Author(s) 2009 // Reprints and permissions: [sagepub.co.uk/journalsPermissions.navDOI:10.1177/1352458509347127msj.sagepub.com](http://sagepub.co.uk/journalsPermissions.navDOI:10.1177/1352458509347127msj.sagepub.com)\*SAGE.
41. The safety and tolerability of natalizumab: results from the safety-extension study in patients with multiple sclerosis / [O'Connor PW, Goodman A, Kappos Let al.]: Paper presented at the 22nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Madrid, Spain, 29 September 2006.
42. Patrick Vermersch Managing Powerful Efficacy: Balancing Benefit-Risk Ratio / Vermersch Patrick // Redefining Success in MS: Urgency to Treat, Control & Improve, Saturday 20<sup>th</sup> March 2010, Lisbon, Portugal.
43. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis / [Polman C. H., O'Connor P. W., Havrdova E. et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006; 354 (22): 2387—2389.
44. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis / [Polman C. H., O'Connor P. W., Havrdova E. et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006; 354: 889—910.
45. Monthly corticosteroids decrease neutralizing antibodies to IFNbeta1b: a randomized trial in multiple sclerosis / [Pozzilli C, Antonini G, Bagnato F. et al.] // *J. Neurol.* — 2002; 249 (1): 50—56.
46. Rocca M. A. Functional MRI in multiple sclerosis / Rocca M. A., Filippi M. // *J. Neuroimaging* 2007; 17 (Suppl. 1): 365-415.
47. Rose J. W. Monoclonal antibody treatments for multiple sclerosis / Rose J. W., Foley J., Carlson N. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2008; 8 (5): 419—426.
48. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Neurology.* — 1993; 43: 655—661.
49. Relating functional changes during hand movement to clinical parameters in patients with multiple sclerosis in a multi-centre fMRI study / [Wegner C, Filippi M., Korteweg F. et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2008; 15 (2): 109—110.

Надійшла до редакції 03.08.2010 р.

### О. В. Егоркіна

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології  
АМН України», м. Харків

#### Натализумаб (Тізабрі): новий препарат на ринку України для лікування розсіяного склерозу

Мультифакторна етіологія розсіяного склерозу передбачає взаємодію на фоні генетичної схильності впливу чинників зовнішнього середовища та обговорюється роль вірусу та/або іншого патогену. Концепція патогенезу цього захворювання в даний час включає виділення початкової запальної фази, що супроводжується фазою демієлінізації, а потім — фазою нейродегенерації. У статті розглянуті схеми лікування розсіяного склерозу: ескаляційна й індукційна. Представлений новий препарат натализумаб з доведеною клінічною і радіологічною ефективністю у пацієнтів з рецидивуюче-реміттуючим розсіяним склерозом. Оцінка ефективності і безпеки проведена в дослідженнях AFFIRM і SENTINEL.

*Ключові слова:* розсіяний склероз, модулююча терапія, імунізаційна реакція, нейродегенерація.

### O. V. Egorikina

State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology  
of the AMS of Ukraine", Kharkiv

#### Natalizumab (Tizabri): a new preparation at the market of Ukraine for multiple sclerosis treatment

Resume. The multifactorial etiology of a multiple sclerosis assumes interaction against genetic predisposition of influence of factors of environment and the role of a virus is discussed and/or another is pathogenic. The concept of a pathogenesis of this disease includes now allocation of the initial inflammatory phase accompanied by a phase of a demyelination, and then a phase neurodegeneration. In article schemes of treatment of a multiple sclerosis are surveyed: escalative and inductive. The new preparation natalizumab with the proved clinical and radiological efficiency at patients with relapsing remittent a multiple sclerosis is presented. The efficiency and safety estimation is spent in researches AFFIRM and SENTINEL.

*Keywords:* a multiple sclerosis, modulating therapy, immunoinflammatory reaction, neurodegeneration.