



Новые возможности терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза*

Рассеянный склероз — хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание центральной нервной системы. Прогрессирование рассеянного склероза сопровождается нарастанием неврологической симптоматики, которое оценивается по шкале инвалидизации EDSS.

[Скачать PDF \(31,2 Мб\)](#)



Ко всем статьям



Вернуться на главную

Существует два варианта течения РС:

1. РЕМИТИРУЮЩЕ

2. ПРОГРЕССИРУЮЩЕ:

- первично-прогрессирующее (ППРС)
- вторично-прогрессирующее (ВПРС)

При этом ВПРС характеризуется нарастанием симптоматики (не менее полугода) без чётких периодов улучшения или стабилизации процесса. Прогрессирование сопровождается обострениями, но может быть и без них¹.

Патофизиология рассеянного склероза

Существует несколько механизмов, которые приводят к прогрессированию РС:

- продолжительная активизация клеток микроглии,
- нарушение структуры митохондрий аксонов,
- хронические повреждения, обусловленные окислительными процессами,
- демиелинизация с последующей утратой функционального равновесия,
- гипоксия в демиелинизованных аксонах вследствие дефицита энергии 2-4.

В большинстве случаев активные воспалительные очаги обнаруживаются при ремиттирующем рассеянном склерозе (РРС) и раннем ВПРС. На поздних стадиях последнего на фоне продолжающегося повреждения аксонов преобладают неактивные очаги⁵.

В отличие от РРС и ППРС, при ВПРС чаще встречаются корковые и менингальные очаги воспаления⁶, которые развиваются из-за зависимости от активности воспаления в нервной ткани. Причём при прогрессирующем типе течения РС, в отличие от РРС, наблюдается преимущественно диффузное поражение тканей головного мозга.

Клиническая картина РРС и прогрессирующего РС различается, но патогенез имеет общие черты. Так, на ранних стадиях РРС отмечается потеря аксонов, нарастающая с течением времени, что постепенно приводит к клиническим проявлениям ВПРС. Компенсаторные механизмы ЦНС истощаются, что постепенно приводит к развитию клиники ВПРС.

По результатам недавно проведенного исследования установлено, что в 11-34% случаев⁷ прогрессирования наблюдалась регресс инвалидности после обострения в течение 5 лет РС⁸.

В течении рассеянного склероза (РС) всегда существует высокий риск перехода во вторично-прогрессирующий РС. Актуальной остаётся проблема поиска эффективной терапии, замедляющей прогрессирование ВПРС и торчащей инвалидизацию. До последнего времени не было эффективных лекарственных препаратов, которые смогли бы оказывать влияние на течение ВПРС.

Последние 20 лет в практической неврологии появились препараты, которые снижают возможность появления активных воспалительных очагов в ЦНС, меняющих течение РС (ППРС) и обострений РРС. Однако до недавнего времени не существовало лечения, замедляющего прогрессирование болезни и стимулирующего эндогенную регенерацию при прогрессировании РС⁹.

Виды и актуальные проблемы терапии РС

Несмотря на применение различных подходов, терапия РС сопровождается серьёзными побочными явлениями и осложнениями. Но при назначении лекарственных препаратов требуется взвешенный подход, соотношение риска и пользы. Например, митоксантрон обладает кардиотокическим действием и вызывает другие нежелательные явления.

Европейские специалисты рекомендуют для терапии ВПРС зарегистрированные для активных с частыми обострениями форм РС кладицин, окремизумаб, интерферон бета¹¹. При этом при ВПРС с обострениями показана эффективность митоксантрона, интерферона бета, а при ВПРС без обострений — митоксантрона¹².

Назначение пероральных и инъекционных ППРС ходячим пациентам без признаков обострений и признаков активности, подтверждённых МРТ, не термозит прогрессирование инвалидизации¹³. В одном из последних исследований установлено, что даже при своевременном назначении ППРС (интерферон бета) у 1/3 больных развивается ВПРС¹⁴.

Поэтому уже много лет исследователи продолжают поиск маркеров — иммунологических, радиологических, биохимических, позволявших бы вовремя диагностировать начало фазы вторичного прогрессирования РС¹⁵.

В какой-то момент таким образом было обнаружено, что при утяжелении заболевания и переходе РРС в прогрессирующую форму в сегменте головного мозга фиксируется снижение скорости метаболизма глюкозы в суплементарной и премоторной коре доминирующего полушария.

При прогрессировании РС компенсаторно развивается реорганизация коры и серого вещества подкоркового серого вещества. Нарушение реорганизации коры и подкоркового серого вещества головного мозга, по мнению исследователей, может быть связано с появлением атрофии таламусов и других подкорковых структур¹⁶. Но надёжных маркеров, подтверждающих вторичное прогрессирование РС, до сих пор не было найдено.

Поиск новых методов лечения

В качестве перспективы в лечении прогрессирующего РС можно рассматривать сипонимод — новый препарат с нейропротективным и противовоспалительным действием.

Сипонимод — селективный модулятор специфических подтипов сфинкзин-1-fosфатных рецепторов (S1P), доказавший эффективность в сравнении с плацебо. Чтобы понять и доказать его эффективность, было проведено исследование в популяции пациентов с ВПРС²³.

Механизм действия препарата отличается от финголимода, действующий как агонист четырёх из пяти S1P-рецепторов¹⁷. Так, сипонимод — мощный избирательный агонист 1-го и 5-го типов рецепторов. При этом для перехода в активную форму не нуждается в фосфорилировании в *in-vivo*.

Молекулы сипонимода связываются с S1P-рецепторами первого типа в лимфоузлах *in vivo*, что нарушает перемещение лимфоцитов из лимфоузлов в кровеносное русло¹⁸. В результате сипонимод уменьшает аутоиммунную воспалительную реакцию в тканях мозга путём снижения количества активных лимфоцитов и предотвращения их проникновения через гематоэнцефалический барьер (*ГЭБ*).

Одновременно с этим сипонимод проходит через ГЭБ, связывается с S1P-рецепторами 1-го типа на астроцитах, S1P-рецепторами 5-го типа на олигодендроцитах¹⁹ и стимулирует активность микроглии. Доказано, что такая стимуляция оказывает нейропротективное действие на животных моделях РС²⁰.

Что касается фармакокинетики препарата, период полувыведения сипонимода составляет 30 ч., в отличие от финголимода, у которого период полувыведения 200 ч., поэтому его эффекты, в том числе побочные, после отмены заканчиваются раньше.

Сипонимод оказывает терапевтическое действие, не вызывая побочных эффектов, связанных с влиянием S1P-рецептора 3-го типа (артериальная гипертензия на ухудшение показателей холды в 20% по 25-WFT, МРТ головного мозга проводились в начале исследования, затем — ежегодно. Анализ данных МРТ проводился централизовано независимыми нейрорадиологами, которые не имели доступа к клиническим данным).

Изучение безопасности, регистрация на когнитивные функции. Особенно значимые изменения отмечены у пациентов, принимавших препарат на ранней стадии заболевания. Эти положительные изменения замечены в период основного курса, а также в продолженном наблюдении.

В дальнейшем пациенты получали на протяжении всего исследования:

сипонимод в дозе 2 мг/сут.

2/3 пациентов

плацебо

1/3 пациентов

Базовая часть исследования EXPAND составляла 3 года, а с периодом продолжения лечения — 7 лет. МРТ головного мозга проводились в начале исследования, затем — ежегодно. Анализ данных МРТ проводился централизовано независимыми нейрорадиологами, которые не имели доступа к клиническим данным.

Изучение безопасности, регистрация на когнитивные функции. Особенно значимые изменения отмечены у пациентов, принимавших препарат на ранней стадии заболевания. Эти положительные изменения замечены в период основного курса, а также в продолженном наблюдении.

Сипонимод снижает количество циркулирующих лимфоцитов, а также обладает высокой активностью комлиментарных к S1P-рецепторам 1-го и 5-го типов. Эти рецепторы принимают активное участие в нейропротекции и лечении рассеянного склероза, синергично взаимодействуют с другими микроглиальными и астроцитальными клетками, подавляют экспрессию цитокинов и факторов роста, уменьшают аутоиммунную воспалительную реакцию в тканях мозга путём снижения количества активных лимфоцитов и предотвращения их проникновения через гематоэнцефалический барьер (*ГЭБ*)²¹.

При дополнительном изучении итогов исследования EXPAND выявлено положительное влияние сипонимода на когнитивные функции. Особенно значимые изменения отмечены у пациентов, принимавших препарат на ранней стадии заболевания. Эти положительные изменения замечены в период основного курса, а также в продолженном наблюдении²².

Сипонимод — селективный модулятор специфических подтипов сфинкзин-1-fosfатных рецепторов (S1P), доказавший эффективность в сравнении с плацебо. Чтобы понять и доказать его эффективность, было проведено исследование в популяции пациентов с ВПРС²³.

Механизм действия препарата отличается от финголимода, действующий как агонист четырёх из пяти S1P-рецепторов¹⁷. Так, сипонимод — мощный избирательный агонист 1-го и 5-го типов рецепторов. При этом для перехода в активную форму не нуждается в фосфорилировании в *in-vivo*.

Молекулы сипонимода связываются с S1P-рецепторами первого типа в лимфоузлах *in vivo*, что нарушает перемещение лимфоцитов из лимфоузлов в кровеносное русло¹⁸. В результате сипонимод уменьшает аутоиммунную воспалительную реакцию в тканях мозга путём снижения количества активных лимфоцитов и предотвращения их проникновения через гематоэнцефалический барьер (*ГЭБ*).

Одновременно с этим сипонимод проходит через ГЭБ, связывается с S1P-рецепторами 1-го типа на астроцитах, S1P-рецепторами 5-го типа на олигодендроцитах¹⁹ и стимулирует активность микроглии. Доказано, что такая стимуляция оказывает нейропротективное действие на животных моделях РС²⁰.

Что касается фармакокинетики препарата, период полувыведения сипонимода составляет 30 ч., в отличие от финголимода, у которого период полувыведения 200 ч., поэтому его эффекты, в том числе побочные, после отмены заканчиваются раньше.

Сипонимод оказывает терапевтическое действие, не вызывая побочных эффектов, связанных с влиянием S1P-рецептора 3-го типа (артериальная гипертензия на ухудшение показателей холды в 20% по 25-WFT, МРТ головного мозга проводились в начале исследования, затем — ежегодно. Анализ данных МРТ проводился централизовано независимыми нейрорадиологами, которые не имели доступа к клиническим данным).

Изучение безопасности, регистрация на когнитивные функции. Особенно значимые изменения отмечены у пациентов, принимавших препарат на ранней стадии заболевания. Эти положительные изменения замечены в период основного курса, а также в продолженном наблюдении.

Сипонимод снижает количество циркулирующих лимфоцитов, а также обладает высокой активностью комлиментарных к S1P-рецепторам 1-го и 5-го типов. Эти рецепторы принимают активное участие в нейропротекции и лечении рассеянного склероза, синергично взаимодействуют с другими микроглиальными и астроцитальными клетками, подавляют экспрессию цитокинов и факторов роста, уменьшают аутоиммунную воспалительную реакцию в тканях мозга путём снижения количества активных лимфоцитов и предотвращения их проникновения через гематоэнцефалический барьер (*ГЭБ*)²¹.

При дополнительном изучении итогов исследования EXPAND выявлено положительное влияние сипонимода на когнитивные функции. Особенно значимые изменения отмечены у пациентов, принимавших препарат на ранней стадии заболевания. Эти положительные изменения замечены в период основного курса, а также в продолженном наблюдении²².

Сипонимод — селективный модулятор специфических подтипов сфинкзин-1-fosfатных рецепторов (S1P), доказавший эффективность в сравнении с плацебо. Чтобы понять и доказать его эффективность, было проведено исследование в популяции пациентов с ВПРС²³.

Механизм действия препарата отличается от финголимода, действующий как агонист четырёх из пяти S1P-рецепторов¹⁷. Так, сипонимод — мощный избирательный агонист 1-го и 5-го типов рецепторов. При этом для перехода в активную форму не нуждается в фосфорилировании в *in-vivo*.

Молекулы сипонимода связываются с S1P-рецепторами первого типа в лимфоузлах *in vivo*, что нарушает перемещение лимфоцитов из лимфоузлов в кровеносное русло¹⁸. В результате сипонимод уменьшает аутоиммунную воспалительную реакцию в тканях мозга путём снижения количества активных лимфоцитов и предотвращения их проникновения через гематоэнцефалический барьер (*ГЭБ*).

Одновременно с этим сипонимод проходит через ГЭБ, связывается с S1P-рецепторами 1-го типа на астроцитах, S1P-рецепторами 5-го типа на олигодендроцитах¹⁹ и стимулирует активность микроглии. Доказано, что такая стимуляция оказывает нейропротективное действие на животных моделях РС²⁰.

Что касается фармакокинетики препарата, период полувыведения сипонимода составляет 30 ч., в отличие от финголимода, у которого период полувыведения 200 ч., поэтому его эффекты, в том числе побочные, после отмены заканчиваются раньше.

Сипонимод оказывает терапевтическое действие, не вызывая побочных эффектов, связанных с влиянием S1P-рецептора 3-го типа (артериальная гипертензия на ухудшение показателей холды в 20% по 25-WFT, МРТ головного мозга проводились в начале исследования, затем — ежегодно. Анализ данных МРТ проводился централизовано независимыми нейрорадиологами, которые не имели доступа к клиническим данным).

Изучение безопасности, регистрация на когнитивные функции. Особенно значимые изменения отмечены у пациентов, принимавших препарат на ранней стадии заболевания. Эти положительные изменения замечены в период основного курса, а также в продолженном наблюдении.

Сипонимод снижает количество циркулирующих лимфоцитов, а также обладает высокой активностью комлиментарных к S1P-рецепторам 1-го и 5-го типов. Эти рецепторы принимают активное участие в нейропротекции и лечении рассеянного склероза, синергично взаимодействуют с другими микроглиальными и астроцитальными клетками, подавляют экспрессию цитокинов и факторов роста, уменьшают аутоиммунную воспалительную реакцию в тканях мозга путём снижения количества активных лимфоцитов и предотвращения их проникновения через гематоэнцефалический барьер (*ГЭБ*)²¹.

При дополнительном изучении итогов исследования EXPAND выявлено положительное влияние сипонимода на когнитивные функции. Особенно значимые изменения отмечены у пациентов, принимавших препарат на ранней стадии заболевания. Эти положительные изменения замечены в период основного курса, а также в продолженном наблюдении²².

Сипонимод — селективный модулятор специфических подтипов сфинкзин-1-fosfатных рецепторов (S1P), доказавший эффективность в сравнении с плацебо. Чтобы понять и доказать его эффективность, было проведено исследование в популяции пациентов с ВПРС²³.