

## Оценка эффективности копаксона у больных с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза

Алифирова В.М., Титова М.А., Верещака А.А.

## Effectiveness of Copaxone in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

Alifirova V.M., Titova M.A., Vereschaka A.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Алифирова В.М., Титова М.А., Верещака А.А.

Проанализированы результаты наблюдения за больными ремиттирующим рассеянным склерозом, получающими непрерывное лечение копаксоном в течение 3 и 5 лет. Обнаружено статистически значимое снижение частоты обострений в обеих группах больных и отсутствие нарастания инвалидизации в течение всего периода лечения.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, частота обострений, балл EDSS.

We investigated the effectiveness of Copaxone in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis for 3 and 5 years. Significant improvement found the decrease of the frequency of clinical exacerbations and delay the accumulation of physical disability during treatment period.

**Key words:** multiple sclerosis, frequency of clinical exacerbations, EDSS score.

УДК 616.832-004.2-036.65-036.8

### Введение

Оценка клинической эффективности препаратов, модифицирующих течение рассеянного склероза (РС), остается нелегкой задачей с позиций метода доказательной медицины, на принципах которой в настоящее время строятся и анализируются большинство клинических исследований.

При этом кроме собственно эффективности большее значение имеет переносимость препарата, а также удобство в использовании, поскольку базовая терапия РС проводится непрерывно в течение длительного времени [2, 5].

В настоящее время эффективность того или иного препарата оценивается по трем основным направлениям: влияние на активность РС (частота, тяжесть и длительность обострений); влияние на тяжесть заболевания (скорость прогрессирования стойких, необратимых неврологических симптомов); влияние на картину магнитно-резонансной томографии (МРТ), что позволяет судить как об активности процесса (количество очагов, накапливающих парамагнитный кон-

траст, общий объем очагов), так и о текущем процессе нейродегенерации (формирование «черных дыр», расширение желудочков и субарахноидальных пространств вследствие атрофии, а при использовании специальных методик и изменение белого вещества, которое на МРТ-картине выглядит неизменным) [1].

Цель исследования — изучить влияние копаксона на активность заболевания и степень инвалидизации больных ремиттирующим типом РС за 3- и 5-летний период приема препарата, учитывая местные и системные побочные эффекты.

### Материал и методы

Обследовано 37 больных рассеянным склерозом (25 женщин и 12 мужчин (соотношение полов 2:1)), непрерывно получающих терапию копаксоном в течение 1—5 лет. Возраст пациентов варьировал от 26 до 60 лет. Дебют заболевания в исследуемой группе отмечался в возрасте от 14 до 44 лет.

При оценке эффективности копаксона у обследованных больных учитывались следующие клиниче-

ские показатели: среднее количество обострений за 2 года до лечения и на фоне терапии копаксоном; количество больных без обострений на фоне лечения; переход заболевания в стадию вторичного прогрессирования; изменение суммарного балла по шкале EDSS. Учитывались также частота и характер побочных эффектов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 11.5 for Windows. Математическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием описательных статистик: медиана  $Me$  и интерквартильный размах (в виде 25-го и 75-го перцентилей,  $Q_1—Q_3$ ) — для данных, не соответствующих нормальному закону распределения; среднее значение  $M$  и стандартное отклонение  $\sigma$  — для нормально распределенных данных. Для анализа нормально распределенных количественных признаков при сравнении двух независимых выборок применяли  $t$ -критерий Стьюдента, при сравнении трех и более выборок — дисперсионный анализ. Для оценки количественных признаков, не подчиняющихся нормальному закону распределения, при сравнении двух независимых выборок применяли  $U$ -критерий Манна—Уитни, при сравнении трех и более выборок —  $H$ -критерий Краскала—Уоллиса. При достоверности межгрупповых различий проводили попарные сравнения с использованием критерия Манна—Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

## Результаты и обсуждение

В исследуемой группе среднегодовая частота обострений за 2 года до начала терапии копаксоном составляла  $(1,00 \pm 0,89)$  раза в год. Через год от начала терапии среднегодовая частота обострений значительно уменьшилась и составляла  $0,20 \pm 0,44$ . Через 2 года частота обострений составила уже  $(0,10 \pm 0,31)$  раза, через 3 года отмечалось незначительное увеличение числа обострений —  $0,20 \pm 0,39$ . Различия в частоте обострений по сравнению с исходными показателями статистически значимы ( $\chi^2 = 23,46$ ;  $p < 0,0001$ ).

Согласно данным литературы, значимое уменьшение количества обострений отмечено при проведении открытых пострегистрационных клинических испытаний копаксона [1, 3].

Также проводился учет количества обострений, развивающихся у пациентов на фоне лечения копаксоном. У 32 (86,48%) из 37 больных не зарегистрировано ни одного обострения за 1 год терапии; через 2 года не было ни одного обострения у 33 (89,18%) человек.

Кроме воздействия на активность воспалительного процесса важным критерием эффективности препарата является его влияние на тяжесть заболевания, а именно на степень неврологического дефицита и замедление прогрессирования РС.

У наблюдавшихся больных балл по EDSS до начала лечения составлял  $3,16 \pm 0,97$  ( $Me = 3,2$ ;  $Q_1—Q_3$  1,50—6,00), через 1 год после начала терапии —  $3,21 \pm 0,97$  ( $Me = 3,2$ ;  $Q_1—Q_3$  1,50—6,00); через 2 года —  $3,20 \pm 1,00$  ( $Me = 3,0$ ;  $Q_1—Q_3$  1,50—6,00), а через 3 года —  $3,25 \pm 1,04$  ( $Me = 3,2$ ;  $Q_1—Q_3$  1,50—6,50), статистически достоверных различий нет.

Наряду с этим через 1 год отмечено увеличение балла EDSS на 0,5 у 24,32% пациентов, через 2 года — у 18,92% больных, а через 3 года — у 24,32% ( $p > 0,05$ ). У восьми пациентов зарегистрирован переход заболевания в фазу вторичного прогрессирования.

Без перемен оставался балл по EDSS через 1 год у 73,0% больных, а через 2 и 3 года у 56,8%. Улучшение, т.е. уменьшение балла по EDSS по сравнению с исходными показателями, через 1 год лечения было у 5,4%, через 2 и 3 года — у 16,2% больных. Различия не достигли статистической значимости (рис. 1).

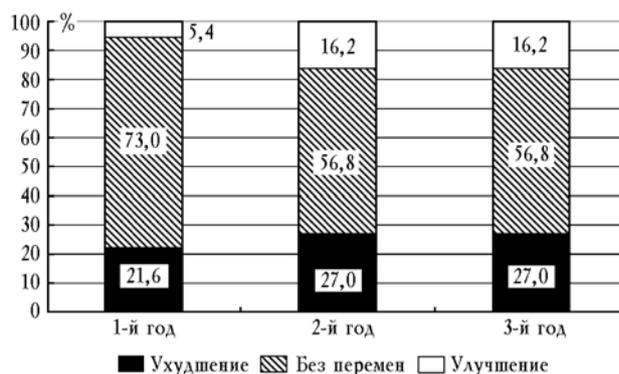


Рис. 1. Изменение балла EDSS в группе 3-летней терапии копаксоном

Проанализировав отдельно группу пациентов из 20 человек (10 мужчин и 10 женщин), продолжавших терапию копаксоном в течение 5 лет, обнаружили, что среднегодовая частота обострений до начала лечения составляла  $(1,30 \pm 0,59)$  раза, через 1 год терапии

0,25 ± 0,55; через 2 года лечения 0,15 ± 0,36; через 3 года — 0,25 ± 0,44, а через 5 лет — (0,30 ± 0,47) раза; различия статистически значимы ( $\chi^2 = 26,16$ ;  $p < 0,0001$ ). Так, обострений на фоне лечения не отмечено у 60% больных, снижение частоты обострений наблюдалось у 30%, а у 10% пациентов сохранялась прежняя частота обострений (рис. 2).

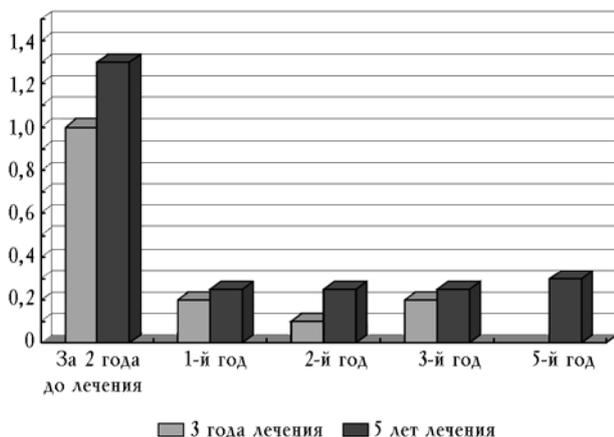


Рис. 2. Изменение частоты обострений на фоне лечения копаксоном

Балл по шкале EDSS в этой группе больных до лечения составлял  $3,20 \pm 0,90$  ( $Me = 3,2$ ;  $Q_1-Q_3$  1,50—5,00), через 1 год терапии —  $3,3 \pm 1,0$  ( $Me = 3,3$ ;  $Q_1-Q_3$  1,50—5,50). Через 2 года лечения балл EDSS равнялся  $3,20 \pm 1,14$  ( $Me = 3,2$ ;  $Q_1-Q_3$  1,50—6,00), через 3 года —  $3,40 \pm 1,20$  ( $Me = 3,4$ ;  $Q_1-Q_3$  1,50—6,50), а через 5 лет —  $3,30 \pm 1,30$  ( $Me = 3,3$ ;  $Q_1-Q_3$  1,50—6,50).

В течение первого года лечения снижение балла EDSS наблюдалось у 5% больных, увеличение балла — у 20% и без изменений оставалось состояние 75% пациентов. Через 2 и 3 года улучшение в виде снижения балла EDSS отмечено у 25 и 20%, ухудшение у 30% и стабильное состояние сохранялось у 45 и 50% больных соответственно. Через 5 лет в стабильном состоянии оставалось 40% пациентов, у 25% отмечено улучшение и у 35% ухудшение в виде нарастания балла EDSS (рис. 3).

Немаловажным аспектом при проведении длительной терапии хронических заболеваний, включая РС, является так называемая приверженность пациента лечению. Не все пациенты готовы проводить ежедневные инъекции в течение неопределенно долгого времени, даже понимая необходимость этого. Кроме

того, причиной отказа от продолжения лечения могут быть и побочные эффекты.

Среди побочных эффектов, зарегистрированных у больных на фоне лечения копаксоном, чаще всего отмечались местные (таблица) — в виде покраснения в месте инъекции, уплотнения и локальной боли, а также локальной липодистрофии.

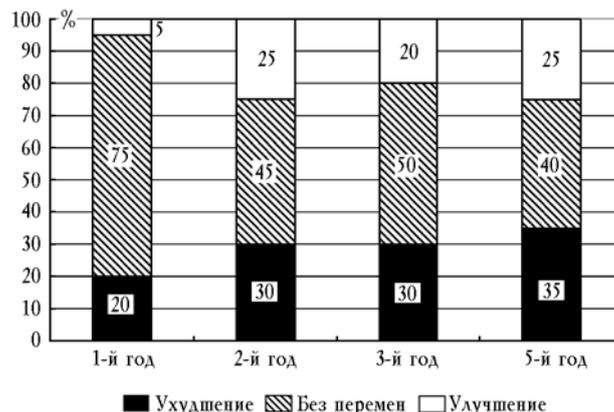


Рис. 3. Изменение балла EDSS в группе терапии копаксоном в течение 5 лет

**Частота местных побочных эффектов при лечении копаксоном в течение 5 лет, % случаев**

Продолжительность лечения	Нет побочных эффектов	Побочные эффекты	
		Местные	Системные
3 мес ( $n = 37$ )	70,30	24,30	5,40
6 мес ( $n = 37$ )	81,08	16,22	2,70
1 год ( $n = 37$ )	86,48	13,52	0,00
2 года ( $n = 37$ )	83,78	13,52	2,70
3 года ( $n = 37$ )	86,48	10,82	2,70
5 лет ( $n = 20$ )	65,00	35,00	0,00

Примечание.  $n$  — количество пациентов.

В течение первых 3 мес местные побочные эффекты наблюдались у 8 пациентов (гиперемия у 6, уплотнения у 1, болезненность при введении препарата у 1), 2 пациента отмечали системную вегетативную реакцию.

Через 6 мес терапии у 3 пациентов наблюдалась гиперемия, у 2 уплотнения, у 1 липодистрофии, системная вегетативная реакция у 1 пациента. Через 1 год лечения у 2 пациентов гиперемия, у 2 липодистрофия, у 1 боль во время инъекции. На 2-м и 3-м году терапии липодистрофии отмечали 2 больных, индукции беспокойства 3 и 2 пациентов соответственно, системная вегетативная реакция наблюдалась у 1 больного. На 5-й год лечения системных реакций отмечено не было, 4 пациента жаловались на уплотнения и 3 на липодистрофию в местах введения препарата.

*Алифирова В.М., Титова М.А., Верещака А.А.*

Таким образом, в течение первого года среди местных побочных эффектов чаще отмечались только локальная болезненность, покраснение и отек, через 1 год и более отмечались преимущественно липодистрофии и индурация кожи.

### **Заключение**

Таким образом, у подавляющего числа пациентов, длительно получающих терапию копаксоном, не только достоверно снизилась активность заболевания, но и отсутствовало нарастание инвалидизации, что является важнейшей задачей лечения.

Так как побочные эффекты зачастую выступают причиной пропуска инъекций и отказа продолжать лечение [4, 6], перед началом терапии все пациенты должны быть полностью осведомлены о характере, частоте и выраженности возможных нежелательных действий препарата, что позволит повысить приверженность пациента длительному лечению рассеянного склероза.

### **Литература**

### **Оценка эффективности копаксоном у больных... РС**

1. *Завалишин И.А., Гусев Е.И., Яхно Н.Н. и др.* Результаты открытых пострегистрационных клинических испытаний препарата «Копаксон» у больных рассеянным склерозом // Прил. к журн. неврологии и спихитарии им. С.С. Корсакова, спец. выпуск «Рассеянный склероз», № 1. 2002. С. 8—12.
2. *Edlund W., Gronseth G., So Y., Franklin G.* Clinical practice guideline process manual: 4<sup>th</sup> ed. American Academy of Neurology, 2004. 44 p.
3. *Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. 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. V. 45. P. 1268—1276.
4. *Mohr D.C., Goodkin D.E., Likosky W. et al.* Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon beta-1b: relationship to adherence to treatment // *Multiple Sclerosis*. 1996. V. 2, № 5. P. 222—226.
5. *Stuart W.H., Cohan S., Richert J.R., Achiron A.* Selecting a disease-modifying agent as platform therapy in the long-term management of multiple sclerosis // *Neurology*. 2004. 63 (Suppl. 5). S19—S27.
6. *Tremlett H.L., Oger J.* Interrupted therapy: stopping and switching of the beta-interferons prescribed for MS // *Neurology*. 2003. V. 61 (4). P. 551—554.

Поступила в редакцию 16.03.2010 г.

Утверждена к печати 13.05.2010 г.

### **Сведения об авторах**

*В.М. Алифирова* — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

*М.А. Титова* — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

*А.А. Верещака* — клинический ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

### **Для корреспонденции**

*Алифирова Валентина Михайловна*, тел./факс (382-2) 53-20-50, e-mail: nerv@ssmu.tomsk.ru