

Результаты открытого сравнительного ретроспективного исследования особенностей рассеянного склероза на фоне терапии препаратом инфибета и другими биоаналогами интерферонов бета и глатирамера ацетатом

Ф.А. ХАБИРОВ^{1,2}, Т.И. ХАЙБУЛЛИН^{1,2*}, Е.В. ГРАНАТОВ², С.Р. ШАКИРЗЯНОВА², Н.Н. БАБИЧЕВА², О.С. КОЧЕРГИНА², Э.Ф. РАХМАТУЛЛИНА¹, Г.М. АХМЕДОВА¹, Л.А. АВЕРЬЯНОВА², М.А. ЯКУПОВ², Ж.Ф. САБИРОВ²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия; ²Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань, Россия

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность терапии больных рассеянным склерозом (РС) биоаналогом интерферона бета-1b (препарат инфибета) в сравнении с другими биоаналогами интерферонов бета и дженерическим препаратом глатирамера ацетат. **Материал и методы.** Проанализированы данные 500 больных РС, получавших разные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС): пациенты 1-й группы ($n=95$) принимали инфибету, 2-й группы ($n=108$) — интерферон бета-1b, 3-й группы ($n=83$) — генфаксон-44, 4-й группы ($n=109$) — синновекс, 5-й группы ($n=105$) — аксоглатиран ФС. **Результаты.** Во всех группах прослеживалось снижение среднегодовой частоты обострений через 12 и 24 мес ($p<0,05$) с лучшими показателями в 1—3-й группах. Также у всех пациентов отмечено увеличение показателя по шкале EDSS ($p<0,05$), которое было более выраженным в 1—3-й группах. Через 12 мес терапии доля пациентов без признаков активности на МРТ была незначительно выше в 1—3-й группах (48—61%) по сравнению с 4-й и 5-й группами (47 и 43% соответственно) ($p>0,05$). Через 24 мес терапии число пациентов без МРТ-активности заболевания (NEDA-3) после 12 мес терапии в группах значимо не различалась (23—32%). Через 24 мес терапии показатель NEDA-3 в большей степени снизился в 4-й группе (19%), в наименьшей степени — в 1-й и 2-й группах (27 и 25% соответственно) ($p>0,05$). В большинстве случаев наблюдаемые нежелательные явления были легкой или умеренной выраженности. Гриппоподобный синдром наблюдали реже в 1-й и 4-й группах ($p<0,05$), инъекционные реакции — чаще в 3-й и 5-й группах ($p<0,05$). **Заключение.** Инфибета, сохраняя преимущества высокодозных интерферонов бета, отличается лучшим профилем переносимости, что делает препарат одним из оптимальных ПИТРС первого выбора для лечения больных РС.

Ключевые слова: инфибета, интерферон бета-1b, генфаксон-44, синновекс, аксоглатиран ФС, эффективность, переносимость, NEDA-3.

The results of an open comparative retrospective trial of the course of multiple sclerosis during treatment with infibeta and other interferon-beta bioanalogs and glatiramer acetate

F.A. KHABIROV, T.I. KHAYBULLIN, E.V. GRANATOV, S.R. SHAKIRZIANOVA, N.N. BABICHEVA, O.S. KOCHERGINA, E.F. RAKHMATULLINA, G.M. AKHMEDOVA, L.A. AVERYANOVA, M.A. YAKUPOV, ZH.F. SABIROV

Neurology and manual therapy department of state medical academy, Kazan, Russia; Republican clinical diagnostic center for demyelinating diseases of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan GAUZ «Republic clinical neurology center», Kazan, Russia

Objective. To evaluate the efficacy and safety of the interferon beta-1b bioanalogue «infibeta» in the treatment of multiple sclerosis (MS) in comparison with other interferon beta bioanalogs and the generic drug glatiramer acetate. **Material and methods.** The data of 500 patients with MS treated with different disease-modifying drugs were analyzed. Patients of group 1 ($n=95$) received infibeta; group 2 ($n=108$) interferon beta-1b; group 3 ($n=83$) genfaxon-44; group 4 ($n=109$) sinnovex; group 5 ($n=105$) aksoglatiran FS. **Results.** In all groups, there was a significant decrease in the AARR and an increase in the EDSS score ($p<0,05$) after 12 and 24 months of treatment ($p<0,05$) with the best indicators in groups 1—3. After 12 months of treatment, the number of patients without signs of MRI activity was higher in groups 1—3 (48—61%) than in groups 4 and 5 (47, 43%, respectively) ($p>0,05$). After 24 months of treatment, the number of patients without signs of MRI activity decreased to 41—46% in groups 1—3, and more significantly in group 4 (27%). The percentage of NEDA-3 achieving patients did not significantly differ in the groups (23—32%) after 12 months of treatment. After 24 months of treatment the NEDA-3 declined more in group 4 (19%), least of all in groups 1 and 2 (27, 25%, respectively) ($p>0,05$). In most cases, the observed adverse events were mild or moderate. Flu-like syndrome was observed rarely in groups 1 and 4 ($p<0,05$). Injection reactions were observed most commonly in groups 3 and 5 ($p<0,05$). **Conclusion.** Infibeta, while retaining all the advantages of high-dose interferon beta, has the best tolerability profile, which makes it one of the optimal first line disease-modifying therapy for treatment of patients with MS.

Keywords: infibeta, interferon beta-1b, genfaxon-44, sinnovex, aksoglatiran FS, efficacy, safety, NEDA-3.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание ЦНС, в основе патогенеза которого лежат иммунные механизмы повреждения миелиновой оболочки с последующим присоединением атрофических процессов [1]. Терапия РС имеет важное социально-экономическое значение в связи с большим распространением заболевания среди лиц молодого и трудоспособного возраста, у которых оно вызывает ограничение или потерю трудоспособности вследствие нарастания необратимого поражения ЦНС [2].

В настоящее время разработаны препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) на более благоприятное путем воздействия на некоторые ключевые механизмы патогенеза аутоиммунного процесса и снижающие тем самым активность заболевания, что проявляется в уменьшении частоты обострений и скорости прогрессирования поражения ЦНС. По совокупности показателей эффективности и безопасности ПИТРС первого выбора являются высокодозные и низкодозные интерфероны бета и глатирамера ацетат. Эти препараты по результатам крупных многоцентровых клинических исследований [3, 4] продемонстрировали свою эффективность в плане уменьшения частоты обострения РС как по клиническим, так и по нейровизуализационным данным. Кроме того, они достаточно хорошо переносятся больными как в ближайшей, так и в долгосрочной перспективе [5].

По мере завершения срока действия патентов на выпуск оригинальных ПИТРС на фармацевтический рынок поступает значительное количество воспроизведенных ПИТРС, зачастую превосходящих оригиналы по фармакоэкономическим показателям. Тем не менее биоаналогом не являются точной копией оригинальных препаратов, что требует, согласно рекомендациям ЕМЕА (European Medicines Agency) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более сложной схемы регистрации лекарств по сравнению с обычными (получаемыми химическим синтезом) дженерическими препаратами и подразумевает проведение комплекса доклинических и клинических исследований, призванных продемонстрировать сопоставимость биоаналога референтному препарату [6].

В соответствии с международными рекомендациями в Российской Федерации проведен ряд постмаркетинговых исследований с целью оценки эффективности и безопасности воспроизведенных препаратов низкодозного интерферона бета-1а 30 мкг синновекс («СиннаГен Ко», Иран) [6], высокодозных интерферона бета-1b 9,6 млн ЕД инфибета (АО «Генериум», Россия) [7], интерферона бета-1b 8 млн МЕ ронбетал (ЗАО «Биокад», Россия) [8], интерферона бета-1а 44 мкг генфаксон («Лаборатория Тютюр С.А.С.И.Ф.И.А.», Аргентина) [9], а также дженерического препарата глатирамера ацетат аксоглациран ФС [10] по сравнению с другими ПИТРС первой линии, в том числе оригинального производства. В целом воспроизведенные препараты продемонстрировали сопоставимую эффективность и безопасность, выигрывая по фармакоэкономическим показателям. В то же время, по данным ряда авторов [11, 12], в некоторых когортах больных РС выявленные отличия отдельных биоаналогов от оригинальных ПИТРС в профиле безопасности и эффективности указывают на необходимость тщательного изучения действия препаратов в рамках клинических и постмаркетинговых исследований, в том числе ведения независимых от фармацевтических компаний регистров пациентов, получающих тот или иной ПИТРС.

С учетом накопленного опыта российских постмаркетинговых исследований, в особенности выявленных у некоторых больных негативных результатов в плане эффективности и безопасности, представляется актуальным на основании особенностей клинического течения и параклинических данных проведение сравнительного анализа эффективности и безопасности терапии больных РС препаратом инфибета в сравнении с другими биоаналогами интерферонов бета: интерфероном бета-1b, генфаксоном 44, синновексом, а также с дженериком глатирамера ацетата аксоглацираном ФС.

Материал и методы

Проведено открытое ретроспективное исследование на базе Республиканского клиничко-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан. В исследование включали больных РС (диагноз установлен в соответствии с диагностическими критериями Мак-Дональда, 2010 [13]) с ремиттирующим (РС РТ) или вторично-прогрессирующим течением (РС ВПТ) в возрасте старше 18 лет, получающих лечение ПИТРС первой линии (интерфероны бета, глатирамера ацетат) в рамках Федеральной программы «Семь высокотратных нозологий» в течение периода исследования.

Формальные критерии невключения соответствовали рекомендуемым стандартам ведения больных РС, инструкциям по применению соответствующих ПИТРС и противопоказаниям к их назначению. Кроме того, в исследование не включали пациентов, которым по не связанным с клиническими аспектами причинам в течение анализируемого периода заменяли один биоаналог интерферона на другой. Подобная ситуация была распространена среди пациентов, получавших интерфероны бета-1b и бета-1а 44 мкг. Так, в связи с задержками поставки тех или иных препаратов некоторым пациентам на ограниченный срок вынужденно назначали вместо инфибеты интерферон бета-1b либо вместо генфаксона-44 оригинальный препарат ребиф-44 и т.п.

Клинические данные получены при плановых визитах пациентов, проходящих не менее 1 раза в 3 мес, во время которых проводили неврологический осмотр с определением оценки по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS), фиксировали количество обострений и их исходы, наличие прогрессирования заболевания по шкале тяжести течения РС (Multiple Sclerosis Severity Score — MSSS) [14], оценивали переносимость препарата по клиническим (наличие и выраженность общих и местных реакций) и лабораторным (отклонения в общем анализе крови, функциональных пробах печени) критериям. Выраженность нежелательных явлений (НЯ) классифицировали в соответствии с общей терминологией критериев НЯ (СТСАЕ ver. 4.0.3) [15].

Для объективизации активности РС осуществляли сравнение результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга больных, проведенной через 12 ± 3 и 24 ± 3 мес после начала терапии ПИТРС, относительно базового МРТ (выполненного за 0—3 мес до начала ПИТРС для пациентов, начинающих терапию *de novo*, либо в течение 0—1 мес при смене ПИТРС). Активность РС на МРТ оценивали по количеству вновь выявленных

T2-очагов и/или контрастируемых T1-очагов. После чего активность РС дополнительно оценивали по относительному числу пациентов, соответствующих критериям достижения отсутствия активности заболевания (no evidence of disease activity — NEDA-3) [16].

Для статистического анализа данных использовалось программное обеспечение Excel из пакета Office 2003 («Microsoft», США) и Statistica v.7. («StatSoft», США). В зависимости от типа анализируемого признака и его распределения в изучаемых группах использовали параметрические и непараметрические методы. Для всех методов анализа критический уровень значимости составлял 0,05, за исключением случаев множественных межгрупповых сравнений, при которых учитывалась поправка Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Всего с 1 января 2014 г. по 30 сентября 2017 г. были проанализированы данные амбулаторных карт 500 пациентов. Анализируемая выборка была разделена на 5 групп в соответствии с получаемыми ПИТРС: пациенты 1-й группы ($n=95$) принимали инфибету, 2-й группы ($n=108$) — интерферон бета-1b, 3-й группы ($n=83$) — генфаксон-44, 4-й группы ($n=109$) — синновекс, 5-й группы ($n=105$) — аксоглатиран ФС.

Основные демографические и клинические характеристики обследованных пациентов представлены в табл. 1. Во всех группах преобладали женщины (от 65 до 83%), статистически значимые различия по половому составу отсутствовали. По среднему возрасту пациенты 1—3-й групп были статистически значимо старше больных 4-й и 5-й групп (в последнем случае различия были пограничными), что в первую очередь было обусловлено разным типом течения РС. В 4-й и 5-й группах все пациенты (на момент начала терапии) имели РС РТ, в 1—3-й группах были пациенты как с РС РТ, так и с РС ВПТ (30—52%, различия по числу пациентов с РС ВПТ в 1—3-й группах статистической значимости не достигли). По среднему возрасту начала РС группы были сопоставимы. Продолжительность заболевания на момент начала ПИТРС существенно варьировала во всех группах (от 3 мес до 30 лет и более). Тем не менее медиана продолжительности РС оказалась самой высокой в 1-й и 2-й группах, наименьшей — в 4-й группе, в 3-й и 5-й группах — промежуточной. Большая продолжительность заболевания на момент начала терапии интерферонами бета-1b в 1-й и 2-й группах объясняется преобладанием пациентов с РС ВПТ, для которых высокодозные интерфероны бета являются единственными зарегистрированными для лечения препаратами. Кроме того, в этих же группах было много пациентов, переведенных с терапии низкодозными интерферонами

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики обследованных пациентов, получавших различные ПИТРС

Показатель	1-я группа ($n=95$)	2-я группа ($n=108$)	3-я группа ($n=83$)	4-я группа ($n=109$)	5-я группа ($n=105$)
Препарат	Инфибета	Интерферон бета-1b	Генфаксон-44	Синновекс	Аксоглатиран ФС
Женщины/мужчины, абс. (%)	79/16 (83/17)	70/38 (65/35)	55/28 (66/34)	81/28 (74/26)	76/29 (72/28)
Средний возраст пациентов, годы, $M \pm SD$	39,4 \pm 12,1 ^{*3,4}	41,2 \pm 11,5 ^{*3-5}	40,4 \pm 11,6 ^{*3-5}	33,6 \pm 8,6 ^{*1-3}	35,7 \pm 9,6 ^{*2,3}
Течение РС: РТ/ВПТ, абс. (%)	46/49 (48/5) ^{*4,5}	59/49 (55/45) ^{*4,5}	53/30 (63/37) ^{*4,5}	109/0 (100/0) ^{*1-3}	105/0 (100/0) ^{*1-3}
Средний возраст дебюта РС, годы, $M \pm SD$	28,4 \pm 9,4 ^{*4}	29,9 \pm 9,3 ^{*4,5}	31,8 \pm 8,9 ^{*4,5}	26,5 \pm 8,2 ^{*1-3}	27,8 \pm 9,2 ^{*2,3}
Продолжительность РС на начало терапии ПИТРС, мес, Me [LQ; UQ]	96 [24; 180] ^{*3,4}	78 [18; 144] ^{*4}	48 [12; 96] ^{*1}	24 [12; 72] ^{*1,2,5}	72 [36; 120] ^{*4}
Продолжительность терапии ПИТРС, мес	26,9 \pm 13,1 ^{*5}	32,2 \pm 11,3 ^{*5}	29,7 \pm 15,0 ^{*5}	30,3 \pm 11,2 ^{*5}	12,6 \pm 3,4 ^{*1-4}
EDSS, баллы, Me [LQ; UQ]	4 [2; 5] ^{*3-5}	3,5 [2,5; 4,5] ^{*4,5}	3 [2; 4,5] ^{*1,4}	2 [1,5; 2] ^{*1-3,5}	2,5 [1,5; 3,0] ^{*1,2,4}
MSSS, баллы, Me [LQ; UQ]	5,09 [3,81; 7,08] ^{*4-5}	5,13 [3,54; 6,62] ^{*4-5}	5,24 [3,69; 6,81] ^{*4-5}	3,34 [2,60; 4,55] ^{*1-3}	3,69 [2,44; 4,96] ^{*1-3}
Предшествующая терапия ПИТРС ^{**} , %:					
нет	32 (34)	52 (48)	36 (43)	56 (51)	27 (26)
глатирамера ацетат	18 (19)	15 (14)	17 (20)	16 (15)	73 (70)
низкодозные интерфероны	11 (12)	4 (4)	7 (8)	18 (17)	3 (3)
высокодозные интерфероны	45 (47,4)	39 (36)	23 (28)	19 (17)	15 (14)
ПИТРС 1-й и 2-й линии	4 (4)	1 (1)	0 (0)	8 (7)	4 (4)
другое [#]	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	2 (2)

Примечание. ^{*1-5} — уровень статистической значимости при сравнении между соответствующими группами $p < 0,05$; ^{**} — некоторые пациенты получали несколько ПИТРС, поэтому общая сумма показателей может превышать 100%; [#] — включает разные экспериментальные ПИТРС, которые пациенты получали в рамках клинических исследований. Данные представлены в виде: $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение; Me [LQ; UQ], где Me — медиана, [LQ; UQ] — интерквартильный размах.

или глатирамера ацетатом в связи с недостаточной эффективностью препаратов. В 4-й группе численно преобладали пациенты молодого возраста с недавно дебютировавшим РС РТ, как правило, с относительно невысокой активностью заболевания, начавшие терапию ПИТРС *de novo*. В 3-й группе ситуация была пограничной между 1-й, 2-й и 4-й группами. Несколько иная картина прослеживалась в 5-й группе: несмотря на рецидивирующий РС РТ у пациентов, медиана продолжительности заболевания в ней была достаточно высокой, что связано, вероятно, с присутствием в ней больных с относительно доброкачественным течением заболевания, а также переводом пациентов на глатирамера ацетат с интерферонов бета из-за плохой переносимости последних.

Продолжительность терапии соответствующими ПИТРС во всех группах была сопоставимой (средние значения варьировали в диапазоне от 27 до 32 мес, минимальные и максимальные — 4 до 45 мес), за исключением пациентов, получавших аксоглтиран ФС. Последний препарат начал поставляться в Республику Татарстан в рамках программы «Семь высокотратных нозологий» со второго полугодия 2016 г., поэтому средняя продолжительность терапии составила $12,6 \pm 3,4$ мес (от 2 до 15 мес).

По показателям шкалы EDSS 1-я и 2-я группы были сопоставимы, в 4-й группе оценка EDSS была статистически значимо ниже, чем в остальных группах. EDSS в 3-й и 5-й группах занимала промежуточное положение, будучи выше, чем в 4-й группе, но ниже, чем в 1-й и 2-й группах. Оценка по шкале MSSS была сопоставимой в 1—3-й группах и статистически значимо ниже в 4-й и 5-й группах.

Группы существенно различались по ранее получаемым ПИТРС. В 1-й группе число пациентов, начавших терапию *de novo*, было относительно небольшим (34%), существенную часть составляли пациенты, переведенные с терапии глатирамера ацетатом или низкодозными интерферонами (19 и 12% соответственно), преимущественно вследствие их недостаточной эффективности либо (в отношении глатирамера ацетата) неудовлетворительной переносимости. В основном пациенты были переведены с других высокодозных препаратов (генфаксон-44 и интерферон бета-1b) в связи с их неудовлетворительной переносимостью.

Во 2-й и 3-й группах число пациентов, начавших терапию *de novo*, было выше (48 и 43% соответственно). Тем не менее большинство составляли пациенты, переведенные с глатирамера ацетата и с низкодозных интерферонов по причине неэффективности или неудовлетворительной переносимости (14 и 20% и 4 и 8% соответственно), и больные, прежде принимавшие другие высокодозные интерфероны (36 и 28% соответственно), которым по причине административного характера оригинальный препарат был заменен на биоаналог. Таким образом, во 2-й группе основное число пациентов, переведенных с других высокодозных интерферонов, ранее получали бетаферон, а в 3-й группе — ребиф-44.

В 4-й группе 51% пациентов начали терапию *de novo*: 17% были переведены с оригинального препарата авонекс (причина административного характера), 15% — с глатирамера ацетата (недостаточная эффективность или непереносимость), 17% — с высокодозных интерферонов (неудовлетворительная переносимость).

В 5-й группе 70% пациентов получали оригинальный глатирамера ацетат, 14% — высокодозные интерфероны

(смена терапии вследствие неудовлетворительной переносимости). Терапию *de novo* препаратом аксоглтиран ФС начали 26% пациентов.

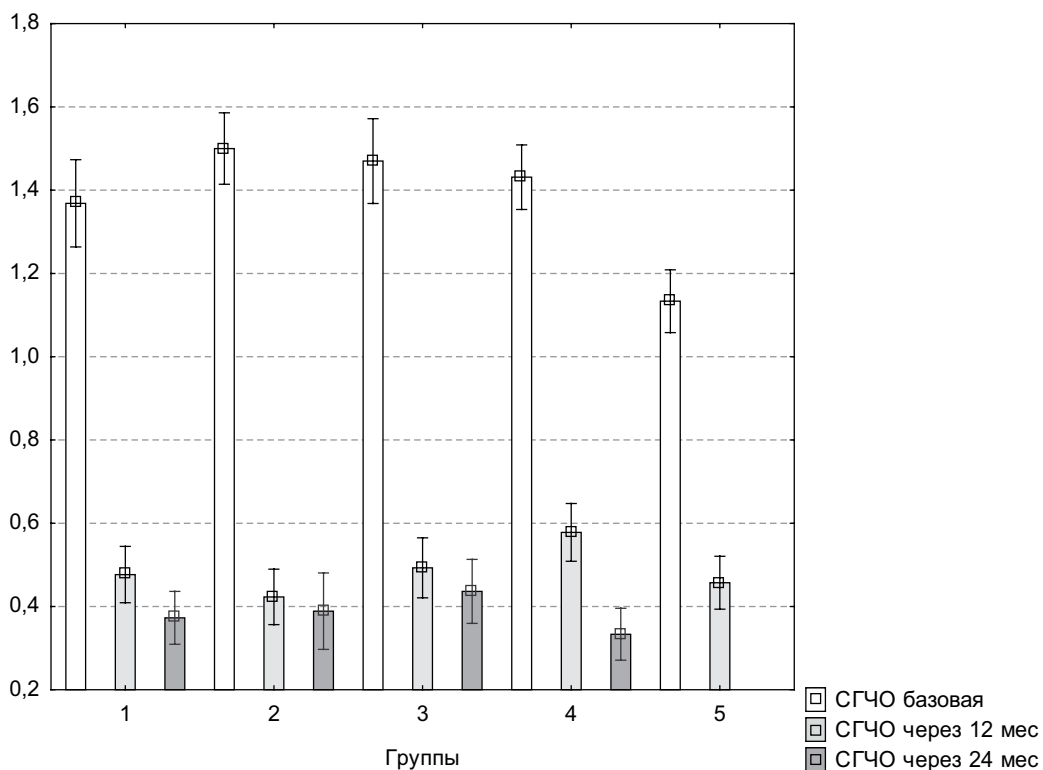
Клиническая оценка эффективности терапии

Во всех группах прослеживалось статистически значимое снижение среднегодовой частоты обострений через 12 и 24 мес терапии относительно базовых значений (в 5-й группе оценку через 24 мес не проводили, так как пациенты этой точки не достигли), которое было наиболее выраженным в группах пациентов, начавших терапию *de novo*. При прямом сравнении абсолютных значений среднегодовой частоты обострений группы статистически значимо не различались через 12 или 24 мес терапии (рис. 1). В то же время наблюдалась тенденция к более раннему (через 12 мес) и сильнее выраженному относительному снижению среднегодовой частоты обострений среди пациентов, получающих высокодозные интерфероны бета-1b (67—72% в 1—3-й группах), по сравнению с терапией низкодозными интерферонами бета и глатирамера ацетатом (60%). Причем наиболее очевидной эта тенденция была среди пациентов, впервые начавших терапию ПИТРС. Еще более выраженное относительное снижение среднегодовой частоты обострений выявили у пациентов, впервые начавших получать интерфероны бета-1b через 24 мес терапии (более 90% в 1-й и 2-й группах), по сравнению с интерферонами бета-1a (80% в 3-й и 4-й группах). Прослеживалась и аналогичная тенденция к более раннему повышению числа пациентов без обострений. Указанная тенденция особенно отчетливо прослеживалась у больных РС, впервые начавших получать соответствующие интерфероны бета, через 24 мес терапии (76 и 86% в 1-й и 2-й группах по сравнению с 58 и 70% в 4-й и 5-й группах соответственно).

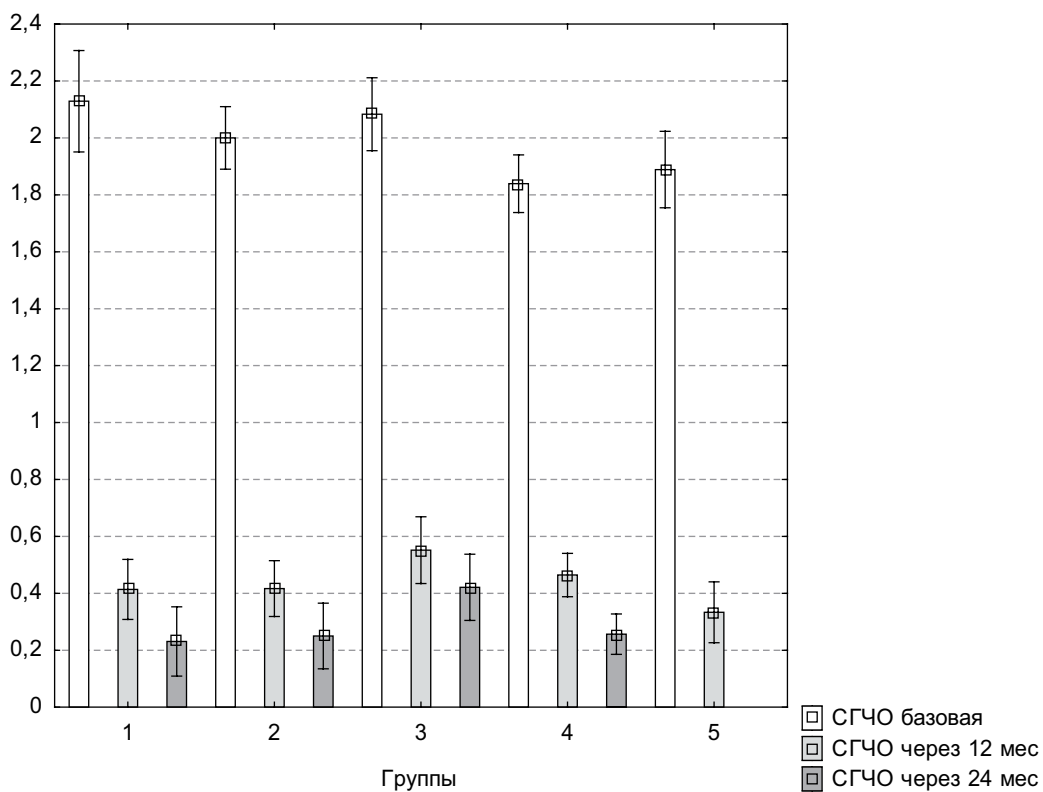
Динамика показателей по шкале EDSS у обследуемых пациентов представлена на рис. 2. Во всех группах имело место статистически значимое постепенное увеличение медианы показателей по шкале EDSS относительно базовых значений как на 12-й, так и на 24-й месяц. Наиболее сильно оно было представлено в 1—3-й группах, что является следствием наличия в этих группах пациентов с РС ВПТ, а также более тяжелое течение заболевания со статистически значимо более высоким показателем по шкале MSSS, по сравнению с 4-й и 5-й группами. Аналогично, число пациентов без нарастания показателей по шкале EDSS через 12 мес терапии было сопоставимым в 1—3-й группах, но статистически значимо выше в 4-й и 5-й группах. С другой стороны, различия между 1—4-й группами вышли за грани статистической значимости через 24 мес терапии. Иначе говоря, число пациентов с прогрессирующим неврологическим дефицитом через 24 мес терапии низкодозным интерфероном бета, изначально назначенного больным РС РТ, стало сопоставимым с таковым на фоне терапии высокодозными интерферонами бета, несмотря на исходно более тяжелую степень заболевания и наличие большого числа пациентов (более 50%) с РС ВПТ.

МРТ- и комплексная оценка эффективности терапии

Результаты оценки эффективности терапии в плане влияния на субклиническую активность заболевания суммированы в табл. 2. Число пациентов без признаков МРТ-активности через 12 мес терапии было несколько выше в 1—3-й группах (48—61%) по сравнению с 4-й и 5-й груп-



а



б

Рис. 1. Снижение среднегодовой частоты обострений у обследуемых пациентов через 12 и 24 мес терапии.

а — в общей выборке пациентов; б — среди пациентов, начавших терапию *de novo*. СГЧО — среднегодовая частота обострений. Здесь и на рис. 2: по оси ординат — баллы.

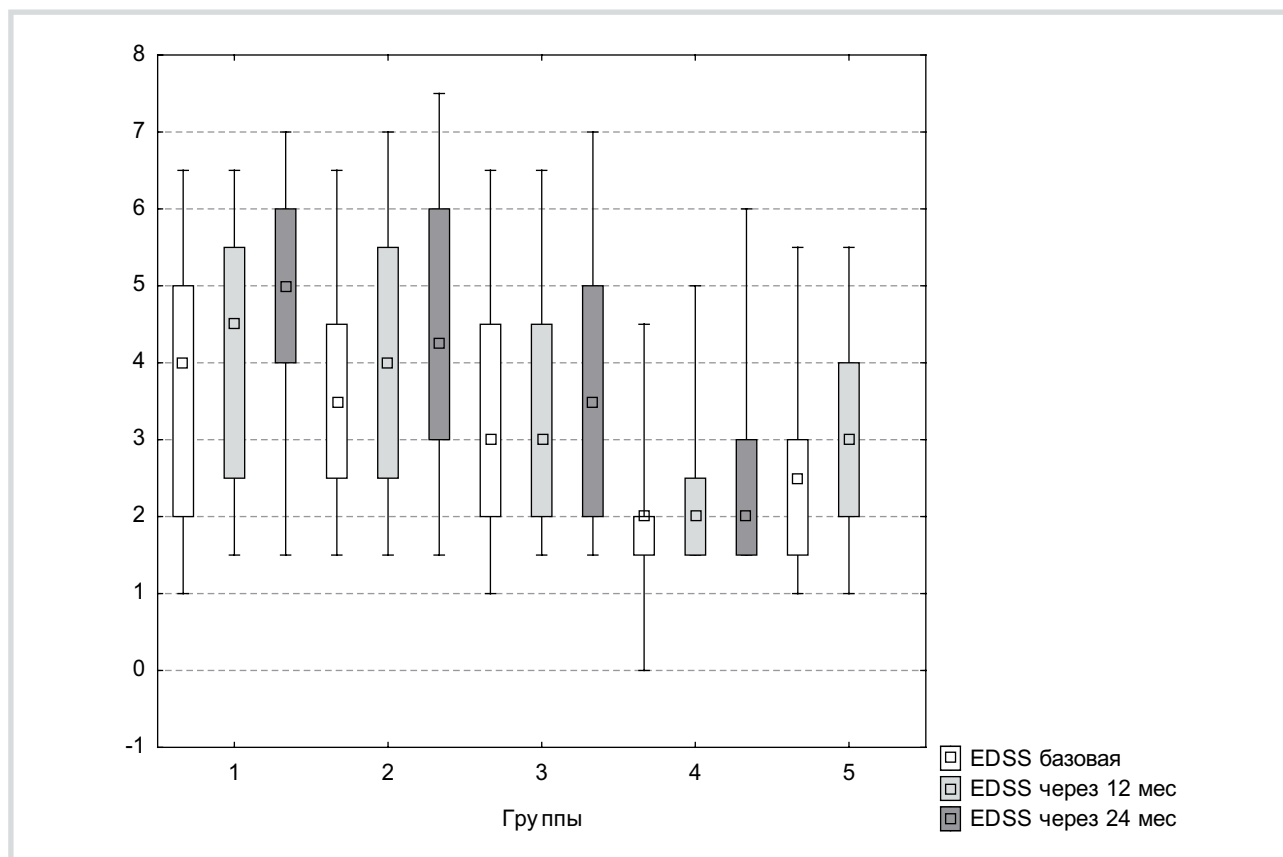


Рис. 2. Динамика показателей обследуемых пациентов по шкале EDSS через 12 и 24 мес терапии.

Таблица 2. Результаты эффективности терапии по критериям МРТ и NEDA-3

Группа	Пациенты без признаков МРТ-активности РС		Пациенты, соответствующие критериям NEDA-3	
	через 12 мес лечения	через 24 мес лечения	через 12 мес лечения	через 24 мес лечения
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1-я	17 (61) (n=28)	12 (46) (n=26)	9 (32) (n=28)	7 (27) (n=26)
2-я	13 (48) (n=27)	7 (44) (n=16)	7 (26) (n=27)	4 (25) (n=16)
3-я	19 (58) (n=33)	12 (41) (n=29)	9 (27) (n=33)	7 (24) (n=29)
4-я	22 (47) (n=47)	12 (27) (n=43)	11 (23) (n=47)	8 (19) (n=43)
5-я	23 (43) (n=54)	n/a	13 (24) (n=54)	n/a

Примечание. В скобках указано число пациентов, достигших конечной точки, у которых, помимо клинических, доступны пригодные для анализа данные МРТ. n/a — не применимо.

пами (47 и 43% соответственно), хотя различия не достигли уровня статистической значимости. Через 24 мес терапии число пациентов без МРТ-активности снизилось до 41—46% в 1—3-й группах и в существенно большей степени — в 4-й группе (до 27%, различия на пограничном уровне). В целом схожая ситуация прослеживалась относительно NEDA-3: через 12 мес терапии значимых различий в частоте достижения NEDA-3 между группами не прослеживалось (показатель варьировал от 23 до 32%), после 24 мес терапии частота NEDA-3 в большей степени снизилась в 4-й группе, в наименьшей степени — в 1-й и 2-й группах. В то же время различия не достигли статистической значимости, вероятно, из-за невысокой статистической мощности (малого количества наблюдений) этой части исследования.

Таким образом, терапия больных препаратом инфибета, как показывают клинические данные, результаты

МРТ и частоты достижения NEDA-3, демонстрирует схожую эффективность по сравнению с другими высокодозными интерферонами бета. При этом он обладает большей эффективностью, чем низкодозные интерфероны бета и глатирамера ацетат.

Безопасность терапии

Неожидаемых серьезных НЯ, которые можно было связать с исследуемыми препаратами, не зафиксировано. В большинстве случаев наблюдаемые побочные реакции были легкой или умеренной выраженности (1-я или 2-я степень по СТСАЕ). Единичными исключениями были 2 случая отклонений со стороны функциональных проб печени у пациентов, получающих интерферон бета-1b (3-я степень по СТСАЕ), 1 случай тромбоцитопении (3-я степень по СТСАЕ) на фоне терапии препаратом инфибета (впрочем, во всех 3 случаях имели место альтернатив-

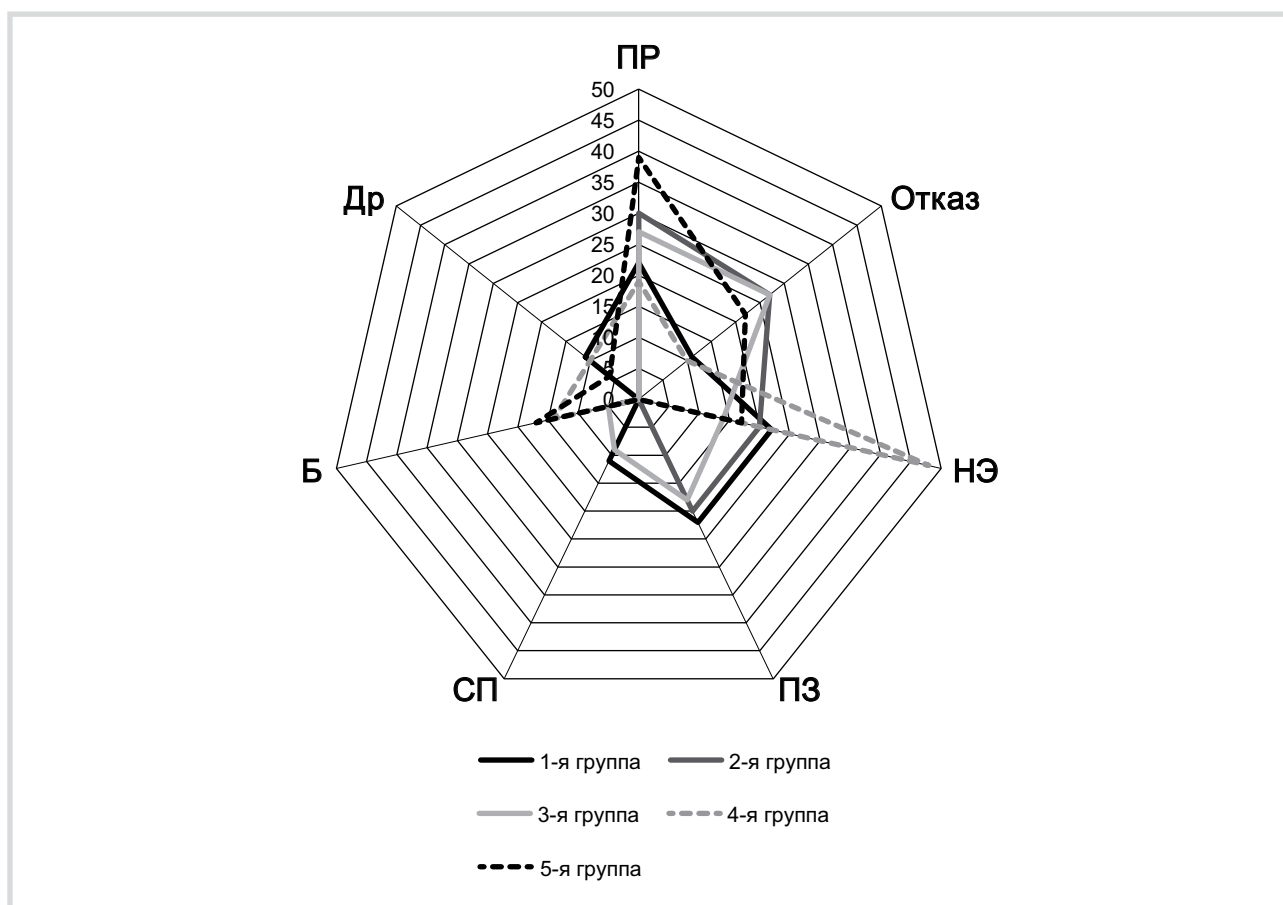


Рис. 3. Относительная частота прекращения терапии у обследуемых пациентов.

ПР — побочные реакции; НЭ — неэффективность; ПЗ — прогрессирование заболевания; СП — соматическая патология; Б — беременность; Др — другие причины.

ные причины наблюдаемых лабораторных аномалий — сопутствующая терапия, иные токсические воздействия, другая патология). Из ожидаемых серьезных НЯ также следует отметить 2 случая генерализованных аллергических реакций, а также 3 случая выраженных местных реакций (3-я степень по СТСАЕ) на фоне терапии препаратом аксоглатиран ФС и 4 случая — на фоне терапии препаратом генфаксон-44.

Относительная частота гриппоподобного синдрома в 1—4-й группах существенно варьировала: транзиторный синдром развивался статистически значимо ниже (38%) в 4-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группами (59 и 65% соответственно), а 1-я группа (54%) занимала пограничное между ними положение. Стойкий гриппоподобный синдром был статистически значимо более редким в 1-й и 4-й группах (12 и 8% соответственно) по сравнению со 2-й и 3-й группами (28 и 30% соответственно).

Инъекционные реакции легкой степени чаще всего отмечались в 3-й и 5-й группах (59 и 68% соответственно) по сравнению с 1-й, 2-й и 4-й группами (23, 32 и 19% соответственно), различия были статистически значимыми. Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении инъекционных реакций умеренной и выраженной степени (28 и 24% против 4,8 и 3% соответственно).

Частота отклонений со стороны функциональных проб печени в группах пациентов, получающих интерфе-

роны бета, оказалась сопоставимой и варьировала от 9 до 15% (межгрупповые различия не были статистически значимыми). Гематологические отклонения статистически значимо чаще развивались во 2-й и 3-й группах (28 и 31% соответственно) по сравнению с 4-й группой (7%), в 1-й группе их частота занимала пограничное между ними значение (16%).

Причины прекращения терапии

Различия в структуре и выраженности побочных реакций ПИТРС закономерно отразились на частоте прекращения терапии и их причинах. Наиболее высокая среднегодовая частота прекращения терапии по всем причинам отмечена в 5-й группе (16,7%), наименьшая в 1-й и 4-й группах (8,5 и 7,7%), средняя — во 2-й и 3-й группах (10,3 и 10,7% соответственно). Относительная частота причин прекращения терапии в группах варьировала (рис. 3). Побочные реакции как причина отмены ПИТРС с наибольшей частотой отмечались в 5-й группе (39% — преимущественно генерализованные аллергические реакции и выраженные инъекционные реакции), несколько реже во 2-й и 3-й группах (30 и 27% соответственно, преимущественно стойкий и плохо контролируемый гриппоподобный синдром, а также только в 3-й группе — местные инъекционные реакции). В 1-й и 4-й группах НЯ, заставившие прервать терапию, составляли 22 и 19% соот-

ветственно, преимущественно наблюдался стойкий гриппоподобный синдром. Отказ от терапии (как следствие субъективно неприемлемых побочных реакций легкой степени и/или удовлетворительно контролируемых) в основном наблюдался во 2-й, 3-й и 5-й группах (27, 27 и 22% соответственно) и относительно редко в 1-й и 4-й группах (11 и 10% соответственно). Отмена терапии вследствие ее неэффективности (отсутствие снижения частоты обострений, сохранность тяжелых обострений с остаточной симптоматикой, трансформация типа течения РС в прогрессирующее) с наибольшей частотой происходила в 4-й группе (48%), а в остальных была сопоставимой и варьировала от 14 до 22%. В 1—3-й группах нередкой причиной отмены ПИТРС была трансформация течения РС в непрерывно прогрессирующее без обострений с показателем по шкале EDSS более 6,5 балла, что делало продолжение терапии неоправданным (22, 20 и 18% соответственно). В 4-й и 5-й группах относительно частой причиной (14 и 17% соответственно) отмены ПИТРС было наступление или планирование беременности у женщин молодого возраста. Прочие причины отмены ПИТРС, включая развитие (или декомпенсацию) тяжелой соматической патологии, аддикций, мотивов социального и организационного характера, наблюдались редко.

Таким образом, терапия препаратом инфибета сопровождалась развитием ожидаемых НЯ, характерных для интерферонов бета, в то же время частота их развития оказалась близка к уровню низкодозного интерферона бета-1а. Сравнительно хорошая переносимость послужила причиной для редкой отмены терапии препаратом инфибета у обследуемых больных РС.

Заключение

Результаты проведенного открытого сравнительного ретроспективного исследования по изучению особенностей протекания РС на фоне терапии препаратом интерферон бета-1b (инфибета) и другими ПИТРС на основе анализа историй болезни пациентов, проживающих в Республике Татарстан и находящихся на диспансерном наблюдении в РКДЦ, позволяют сделать следующие выводы. С одной стороны, инфибета продемонстрировала эффективность практически по всем конечным точкам — как клиническим, так и параклиническим, сопоставимую с другими высокодозными интерферонами (интерферон бета-1b и генфаксон-44) и превышающую таковую у низкодозных интерферонов бета (синновекса) и глатирамера ацетата (аксоглатираана ФС). С другой стороны, частота и выраженность основных клинических побочных реакций инфибеты была значимо ниже, чем у других высокодозных интерферонов бета и приближалась к таковой у низкодозных интерферонов. По лабораторным показателям безопасности препарат также либо сопоставим, либо отличается в лучшую сторону от других высокодозных интерферонов. Таким образом, препарат инфибета, сохраняя все преимущества высокодозных интерферонов, в то же время имеет лучший профиль переносимости, что делает его одним из оптимальных препаратов первого выбора для лечения пациентов как с рецидивирующе-ремиттирующим, так и с вторично-прогрессирующим РС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Шакирзянова С.Р. Применение церебролизина у больных рассеянным склерозом в стадии регресса обострения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(12):48-53. [Khabirov FA, Khaybullin TI, Granatov EV, Shakirzianova SR. Effect of cerebrolysin on remyelination processes in multiple sclerosis patients in stage of relapse regression. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2016;116(12):48-53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611612148-53>
- Бойко А.Н., Лаш Н.Ю., Шаранова С.Н., Захарова М.Н., Трифонова О.В., Симанив Т.О., Лысогорская Е.В., Гурьянова О.Е., Котов С.В., Якушина Т.И., Лиждвой В.Ю., Белова Ю.А., Хабиров Ф.А., Бабичева Н.Н., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Аверьянова Л.А., Сазонов Д.В., Одинак М.М., Тринитатский Ю.В., Цукурова Л.А., Сергеева А.И., Иванов Р.А., Шустова М.С. Сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата глатирамера ацетата 20 мг у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск)*. 2016;116:10(2):61-67. [Boyko AN, Lashch NY, Sharanova SN, Zakharova MN, Trifonova OV, Simaniv TO, Lysogorskaya EV, Guryanova OE, Kotov SV, Iakushina TI, Lizhdvoy VY, Belova YA, Khabirov FA, Babicheva NN, Khaibullin TI, Granatov EV, Averyanova LA, Sazonov DV, Odinak MM, Trinitatsky YV, Tsukurova LA, Sergeeva AI, Ivanov RA, Shustova MS. Comparative, placebo-controlled clinical study of efficacy and safety of glatiramer acetate 20 mg in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the first year of the study. *Zh Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova*. 2016;116:10(2):61-67. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611610261-67>
- Dhib-Jalbut S, McFarland HF. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta 1b. *Baillieres Clin Neurol*. 1997;6(3):467-480. PMID: 10101584.
- Boster A, Bartoszek MP, O'Connell C, Racke M. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing — remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(5):319-332. <https://doi.org/10.1177/1756285611422108>
- Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, Panitch HS, Shifronis G, Wolinsky JS. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2006;12(3):309-320. PMID: 16764344.
- Хабиров Ф.А., Аверьянова Л.А., Бабичева Н.Н., Гранатов Е.В., Хайбуллин Т.И., Шакирзянова С.Р. Анализ эффективности и безопасности биоаналога интерферона бета-1а для внутримышечного введения в лечении рассеянного склероза. *Современная медицина: неврология/психиатрия*. 2016;1(1):21-24. [Khabirov FA, Averyanova LA, Babicheva NN, Granatov EV, Khaybullin TI, Shakirzianova SR. Analysis of the effectiveness and safety of interferon beta-1a biosimilar for intramuscular injection in the treatment of multiple sclerosis. *Modern medicine: neurology/psychiatry*. 2016;1(1):21-24. (In Russ.)].
- Попова Е.В., Бойко А.Н., Васильев А.В., Давыдовская М.В., Завалишин И.А., Котов С.В., Кротенкова М.В., Хачанова Н.В., Шаранова С.Н., Щур С.Г., Якушина Т.И. Результаты сравнительного клинического исследования российского биоаналога β-интерферона-1b (инфибета). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(5):56-61. PMID: 22951783. [Popova EV, Boiko AN, Vasil'ev AV, Davydovskaia MV, Zavalishin IA, Kotov SV, Krotenkova MV, Khachanova NV, Sharanova SN, Shchur SG, Iakushina TI. Results of a comparative clinical trial of the Russian B — interferon-1b bioanalogue (infibeta). *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2012;112(5):56-61. PMID: 22951783. (In Russ.)].
- Хабиров Ф.А., Бабичева Н.Н., Хайбуллин Т.И., Аверьянова Л.А., Гранатов Е.В., Ахмедова Г.М. Опыт применения биоаналога интерферона бета-1b для лечения рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск)*. 2012;112:9(2):113-122. PMID: 23235429. [Khabirov FA, Babicheva NN, Khaibullin TI, Aver'ianova LA, Granatov EV, Akhmedova GM. Biosimilar of interferon-beta 1b in the treatment of multiple sclerosis and the own experience in the use of ronbeta. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2012;112:9(2):113-122. PMID: 23235429. (In Russ.)].
- Бахтиярова К.З., Брагина О.В., Власов Я.В., Грешнова И.В., Евдошенко Е.П., Иванишенкова Э.И., Каирбекова Е.И., Карнаухова Е.Н.,

- Короткевич Н.А., Лелюхина А.В., Протасов И.С., Рыбина Е.В., Сажнев А.И., Скоромец А.А., Солдатова О.А., Тринитатский Ю.В., Федянин А.С., Челнокова С.Н., Шабанова В.Д., Шарипова Р.Р., Шеголькова Е.А., Ямпольская-Гостева И.А. Российский опыт использования препарата генфаксон для лечения пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(8):39-45. PMID: 25345629. [Bakhtiarova KZ, Bragina OV, Vlasov YaV, Greshnova IV, Evdoshenko EP, Ivanishenkova EI, Kairbekova EI, Karnaukhova EN, Korotkevich NA, Leliukhina AV, Protasov IS, Rybina EV, Sazhnev AI, Skoromets AA, Soldatova OA, Trinitatskii YuV, Fedianin AS, Chelnokova SN, Shabanova VD, Sharipova RR, Shchegol'kova EA, Iampol'skaia-Gosteva IA. Experience of using genfaxon for treating patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Russian Federation. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2014; 114(8):39-45. PMID: 25345629. (In Russ.)].
10. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Бабичева Н.Н., Аверьянова Л.А., Шакирзянова С.Р. Результаты открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности препарата Аксоглатиран ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) в сравнении с препаратом Копаксон-Тева (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль) у пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом. *Невро-мышечные болезни*. 2016;6(4):28-36. [Khabirov FA, Khaybullin TI, Granatov EV, Babicheva NN, Aver'ianova LA, Shakirzianova SR. Results of an open-label comparative randomized clinical trial of Axoglatiran FS (F-Sintez, Russia) efficiency and safety in comparison with Copaxone-Teva (Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuromuscular diseases*. 2016;6(4):28-36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-4-28-36>
 11. Борец О.Г., Говорухина Н.Ф., Зверев К.В., Бойко А.Н. Сравнительный анализ результатов применения в повседневной клинической практике для лечения рассеянного склероза препаратов β-интерферон-1α 30 мкг для внутримышечного введения и β-интерферон-1α 44 мкг для подкожных инъекций. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск)*. 2016;116:2(2):63-67. [Borets OG, Govorukhina NF, Zverev KV, Boiko AN. A comparison analysis of the use of intravenous β-interferon-1α 30 mcg and subcutaneous β-interferon-1α 44 mcg in routine clinical practice of treatment in patients with multiple sclerosis. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2016;116:2(2):63-67. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162263-67>
 12. Касаткин Д.С., Спиринов Н.Н., Бойко А.Н., Степанов И.О., Спирина Н.Н., Баранова Н.С. Результаты открытого проспективного исследования биоаналогов β-интерферонов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск)*. 2016;116:2(2):68-73. [Kasatkin DS, Spirin NN, Boiko AN, Stepanov IO, Spirina NN, Baranova NS. The results of an open prospective study of β-interferon biosimilars (an Yaroslavl' cohort). *Zh Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova*. 2016;116:2(2):68-73. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162268-73>
 13. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И. *Рассеянный склероз: современные принципы диагностики и лечения: монография*. Казань. 2017. [Khabirov FA, Khaibullin TI. Multiple sclerosis: modern principles of diagnostic and treatment: monography. Kazan. 2017. (In Russ.)].
 14. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, Achiti I, Confavreux C, Coustans M, le Page E, Edan G, McDonnell GV, Hawkins S, Trojano M, Liguori M, Cocco E, Marrosu MG, Tesser F, Leone MA, Weber A, Zipp F, Milterski B, Eppelen JT, Oturai A, Sorensen PS, Celius EG, Lara NT, Montalban X, Villoslada P, Silva AM, Marta M, Leite I, Dubois B, Rubio J, Butzkueven H, Kilpatrick T, Mycko MP, Selmaj KW, Rio ME, Sá M, Salemi G, Savettieri G, Hillert J, Compston DA. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*. 2005;64(7):1144-1151. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000156155.19270.F8>
 15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). Ссылка активна на 05.11.17. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
 16. D'Amico E, Leone C, Zanghi A, Fermo SL, Patti F. Lateral and escalation therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparative study. *J Neurol*. 2016;263(9):1802-1809. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8207-z>