



## Результаты сравнительного клинического исследования российского биоаналога $\beta$ -интерферона-1b (инфибета)

Е.В. ПОПОВА<sup>1</sup>, А.Н. БОЙКО<sup>1</sup>, А.В. ВАСИЛЬЕВ<sup>3</sup>, М.В. ДАВЫДОВСКАЯ<sup>1</sup>, И.А. ЗАВАЛИШИН<sup>3</sup>, С.В. КОТОВ<sup>2</sup>, М.В. КРОТЕНКОВА<sup>3</sup>, Н.В. ХАЧАНОВА<sup>1</sup>, С.Н. ШАРАНОВА<sup>1</sup>, С.Г. ШУР<sup>1</sup>, Т.И. ЯКУШИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский городской центр рассеянного склероза (на базе городской клинической больницы №11); <sup>2</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; <sup>3</sup>Научный центр неврологии РАМН

### Results of a comparative clinical trial of the Russian $\beta$ – interferon-1b bioanalogue (infibeta)

E.V. POPOVA, A.N. BOIKO, A.V. VASIL'EV, M.F. DAVYDOVSKAIA, I.A. ZAVALISHIN, S.V. KOTOV, M.V. KROTENKOVA, N.V. KHACHANOVA, S.N. SHARANOVA, S.G. SHCHUR, T.I. YAKUSHINA

Moscow Multiple Sclerosis Center (MMSC) at the 11th City Hospital of Moscow Bladimirskyi' Moscow Regional Research Clinical Institute Neurology Research Center of the Russian Academy of MEdical Sciences (RAMS) Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky (MONIKI)

Представлены результаты годового сравнительного клинического исследования российского биоаналога  $\beta$ -интерферона-1b у 122 больных рассеянным склерозом. На фоне терапии препаратом инфибета и в группе контроля была зафиксирована однонаправленная положительная динамика по шкале EDSS. Снижение частоты обострений отмечено как в основной группе (с 1,5 до 0,4 в год), так и в группе контроля (с 1,4 до 0,37 в год). При проведении МРТ зафиксировано достоверное уменьшение среднего количества активных Т1-очагов в обеих группах. Отмечена сходная хорошая переносимость в обеих группах. Данное исследование не выявило существенных различий по параметрам эффективности и безопасности в обеих группах

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, биоаналог, лечение,  $\beta$ -интерферон-1b, переносимость и эффективность.

Results of annual comparative clinical research of the Russian biosimilar of beta-IFN — 1b at 122 patients with multiple sclerosis are presented. There were positive dynamics on EDSS scores in both groups (in the main group and group of control) in a year of treatment. There were positive dynamics in frequency of relapses in the main group (with 1.5 to 0.4 in a year) and in group of control (with 1.4 to 0.37 in a year). Positive dynamics according to MRI was also fixed in both groups. In both groups, good tolerability of the treatment was noted. This research didn't reveal essential distinctions on efficiency and safety parameters in both groups

**Key words:** multiple sclerosis, biosimilar, treatment, beta interferon — 1b, tolerability and efficiency.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание центральной нервной системы, в основе которого лежат аутоиммунные и воспалительные реакции, приводящие к нейродегенеративным изменениям. По данным ВОЗ, РС является основной причиной стойкой инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста, так как дебют заболевания в большинстве случаев приходится на возраст от 18 до 45 лет [1, 5].

В 1993 г. у пациентов с РС было одобрено использование рекомбинантного человеческого интерферона —  $\beta$ -интерферона-1b ( $\beta$ -ИФН-1b, торговое название — бетаферон). К настоящему времени эффективность  $\beta$ -ИФН-1b доказана у больных с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС [20]. Современные препараты для лечения РС относятся к категории дорогостоящих,

их применение требует больших затрат из государственного бюджета. В связи с этим, актуально внедрение в практику биоаналогов (biosimilar), в том числе отечественных, не уступающих по эффективности, переносимости и безопасности оригинальному препарату, у которого закончился срок патентной защиты. С учетом того, что в соответствии с рекомендациями Европейского агентства по лекарственным препаратам, терапевтическая эквивалентность биоаналога может считаться доказанной при проведении комплекса физико-химических, доклинических и клинических исследований на относительно небольшой выборке пациентов, был разработан протокол клинического исследования для определения терапевтической эквивалентности двух препаратов  $\beta$ -ИФН-1b: российского препарата инфибета (производство компании

«Генериум») и зарегистрированного в 2009 г. FDA биоаналога оригинального бетаферона — препарата экставиа (производство компании «Новартис»).

## Материал и методы

Данное клиническое исследование являлось контролируемым рандомизированным многоцентровым открытым, проводимым в параллельных группах. Для сохранения объективности оценки основных параметров исследования участвовали два врача — лечащий и оценивающий, которые не могли выполнять функции друг друга. Лечащий врач контролировал все аспекты лечения, включая лечение обострений. Оценивающий врач проводил оценку неврологического состояния больного при помощи специальных шкал EDSS и MSFC (по степени инвалидности), но не имел доступа к медицинским картам пациентов и не был осведомлен о проводимом лечении. Во время всего периода проведения исследования оценивающий врач не обсуждал с пациентом или лечащим врачом вопросы, связанные с патогенетическим лечением. Лечащий и оценивающий врачи не имели доступа к данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая проводилась и оценивалась специалистами отделения лучевой диагностики Научного центра неврологии РАМН. В соответствии с протоколом, лечащий врач получал информацию только о каких-либо нарушениях, не связанных с РС.

Основными критериями включения пациентов в исследование были: достоверный диагноз ремиттирующего или вторично-прогрессирующего с обострениями РС (согласно критериям МакДональда 2005 г.); возраст от 18 до 55 лет; балл по шкале EDSS не более 5,5; наличие хотя бы одного обострения за предшествующий год. Пациенты включались в исследование только после подписания ими формы информированного согласия.

Распределение больных в группы лечения препаратами инфибета и экставиа производилось с помощью таблицы случайных чисел с использованием технологии блочной рандомизации. Соотношение числа пациентов в группах лечения препаратами инфибета и экставиа составило 3:1. Всего в исследование было включены 130 больных РС, которым ранее не проводилась терапия препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), и у которых недавно отмечалась активность заболевания, из них 100 пациентов вошли в основную группу (лечение инфибетой) и 30 — в группу сравнения (экставиа). При включении в исследование статистически значимых различий между группами по клинико-демографическим показателям, в том числе тяжести и количеству обострений РС, а также МРТ-данным не было (табл. 1).

Подкожные инъекции инфибета (в основной группе) и экставиа (в группе сравнения) выполнялись пациентам на протяжении всего исследования в дозе 250 мкг через день. В начале исследования проводилась титрация дозы. Увеличение дозы β-ИФН-1b выполнялось в соответствии с инструкцией по его применению: 25% от полной дозы в течение 1-й нед, 50% — в течение 2-й нед, 75% — в течение 3-й нед и в полной дозе, начиная с 4-й нед. В ходе данного исследования не применялось дополнительное иммуномодулирующее лечение РС, за исключением глюкокортикоидов для купирования обострений и препаратов с симптоматическим действием. Длительность исследования составила 48 нед.

В течение всего периода наблюдения пациентам проводились следующие исследования: 1) физикальное обследование — при скрининге, в день рандомизации, через 12, 24, 36 и 48 нед; 2) МРТ головного мозга — в день рандомизации, через 24 и 48 нед (подсчет количества очагов; объема очагов на T2-взвешенных изображениях и во FLAIR-режиме; определение количества активных очагов на T1-взвешенных изображениях с использованием па-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов с РС

Показатель	Основная группа (n=92) (M±σ)	Группа сравнения (n=30) (M±σ)
Средний возраст, годы	33,07±9,36	31,97±8,57
Среднее количество обострений за 2 года до начала лечения, % больных		
1 обострение	0	3,3
2 обострения	77,2	83,3
3 обострения	18,5	13,3
4 обострения	4,3	0
Среднее количество обострений за 1 год до начала лечения, % больных		
1 обострение	55,4	66,7
2 обострения	41,3	30,0
3 обострения	3,3	3,3
Ремиттирующее течение РС, % больных	92,4	93,3
Средний балл по шкале EDSS	2,5±1,09	2,47±1,04
Средний балл по шкале MSFC	0,105±0,75	0,105±0,71
Средняя длительность заболевания, годы	5,98±5,81	5,07±4,87
Средняя частота обострений в год	1,5±0,51	1,4±0,4
Средний балл по шкале Бека	7,6±6,39	8,4±6,77
Среднее количество GD+T1-очагов	2,64±5,15	1,8±3,82
Среднее количество T2-очагов	119,64±78,57	136,3±80,9

Примечание. Ни по одному из показателей нет статистически достоверных отличий между группами.

рентерального контраста на основе гадолиниума — Gd+T1 очагов); 3) обследование по шкалам EDSS, MSFC — при скрининге, в день рандомизации, через 12, 24, 36 и 48 нед; 4) обследование по шкале депрессии Бека — при скрининге и через 12, 24, 36 и 48 нед; 4) обследование по опроснику MSTCQ — удовлетворенности пациента от лечения ПИТРС — проводилось с 4-й недели и на каждом визите до конца исследования; 5) общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови проводились на скрининговом визите и на всех последующих визитах, начиная с 4-й недели; 6) электрокардиография проводилась в день рандомизации и на заключительном визите через 48 нед; 7) исследование уровня гормонов щитовидной железы в крови проводилось на скрининговом визите и через 48 нед.

Эффективность терапии оценивали: 1) по средней частоте обострений; 2) по динамике изменения индекса по шкалам EDSS и MSFC с определением времени до появления стойкой инвалидности; 3) на основании динамики результатов MPT; 4) по изменению показателя удовлетворенности результатами лечения по опроснику SFMPQ. С целью контроля безопасности и переносимости лечения в обеих группах оценивали наличие причинно-следственной связи нежелательных явлений (НЯ) с исследуемым препаратом, общее число НЯ, в том числе серьезных.

Статистический анализ выполнялся в независимой статистической лаборатории с помощью программы SPSS, версия 17.0. Данные представлены как  $M \pm \sigma$ . Применяли метод дисперсионного анализа с повторяющимися измерениями ANOVA. В случае, если метод ANOVA выявлял статистически значимую динамику значений показателя, последующие парные статистические сравнения проводились для сопоставления изменений показателя между группами (критерий Стьюдента или критерий Уилкоксона—Манна—Уитни), а также внутри групп для анализа изменений показателя на визитах по отношению к значениям при скрининге (парный критерий Стьюдента или критерий знаковых рангов Уилкоксона для парных сравнений).

## Результаты

Все начавшие исследование пациенты — 100 в основной группе и 30 в группе сравнения — были включены в анализ безопасности. На разных сроках преждевременно закончили исследование 22 пациента (20 из основной группы и 2 из группы сравнения) по разным причинам, но данные 14 из них были включены в анализ по соответствующим временным точкам. Полностью исключены были данные лишь 8 выбывших больных основной группы, так как относительно них отсутствовали предусмотренные протоколом оценки эффективности после начала терапии (выбыли на очень ранних сроках в связи с отзывом информированного согласия). Таким образом, в анализ эффективности были включены 122 пациента (92 — в основной группе, 30 — в группе сравнения)

**Динамика показателей инвалидности.** В обеих группах отмечена стабилизация тяжести РС с тенденцией к снижению балла по шкале EDSS. В группе пациентов, получавших инфибету в течение 48 нед, средний балл по EDSS уменьшился с  $2,50 \pm 1,08$  до  $2,48 \pm 1,18$ , в группе пациентов, получавших экставию, он уменьшился с  $2,47 \pm 1,04$

до  $2,17 \pm 0,74$  балла. При оценке показателей MSFC в обеих группах также выявлена достоверная положительная динамика ( $p < 0,05$ ): в основной группе средний балл увеличился с  $0,105 \pm 0,75$  до  $0,25 \pm 0,82$ , в группе сравнения — с  $0,105 \pm 0,71$  до  $0,48 \pm 0,48$  балла.

С целью оценки пациентом удовлетворенности от проводимого лечения ПИТРС использовали опросник MSTCQ, по всем субшкалам которого в обеих группах пациентов было отмечено улучшение показателей на фоне терапии (табл. 2).

**Динамика частоты обострений.** Из включенных в заключительный анализ 92 больных основной группы в течение 1 года на фоне лечения развилось 36 обострений у 30 (32,6%) пациентов, т.е. у 62 больных в данной группе обострений за год зафиксировано не было. Из 30 пациентов группы сравнения в течение 1 года на фоне лечения было зафиксировано 11 обострений у 6 (20,0%) пациентов, у 24 больных обострений не отмечалось. Различия между двумя группами пациентов не были статистически значимыми, что свидетельствует об одинаковой вероятности течения заболевания без обострений в обеих группах. В группе инфибетой показатель частоты обострений снизился за год терапии с 1,5 до 0,4, а в группе экставия — с 1,4 до 0,37, т.е. отмечена достоверная ( $p = 0,034$ ) однонаправленная положительная динамика в обеих группах (рис. 1). В данном исследовании был также рассмотрен дополнительный параметр эффективности — определение времени до первого обострения с момента начала лечения, статистически значимых различий между группами по этому показателю выявлено не было.

**Динамика показателей MPT.** В группе инфибеты среднее количество очагов Gd+T1 за год терапии уменьшилось с  $2,64 \pm 5,15$  до  $1,42 \pm 4,18$  ( $p < 0,05$ ), в группе экставия — с  $1,8 \pm 3,82$  до  $0,89 \pm 2,62$  ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). Отчетливая положительная однонаправленная динамика изменений среднего объема очагов Gd+T1 наблюдалась в обеих группах: снижение в группе инфибеты с  $0,32 \pm 0,82$  до  $0,21 \pm 0,76$

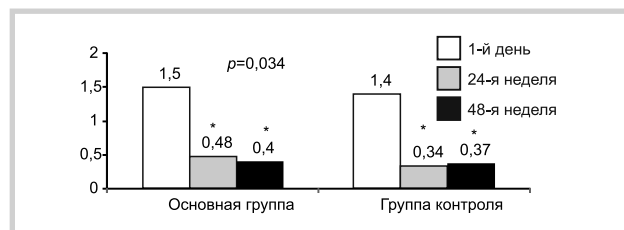


Рис. 1. Динамика средней частоты обострений на фоне годового лечения.

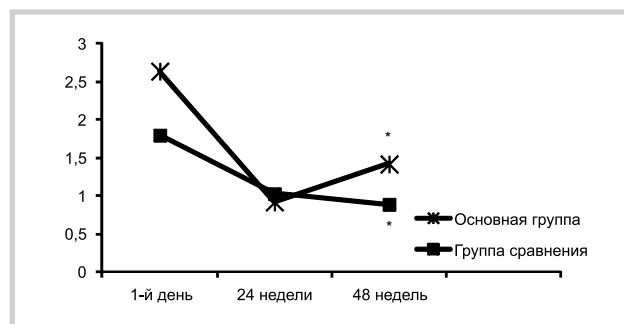


Рис. 2. Динамика среднего количества очагов Gd+T1.

\* — отличие от показателя до начала лечения с  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Динамика по субшкалам MSTCQ на фоне годового лечения

Показатель	Основная группа ( $M \pm \sigma$ )		Группа сравнения ( $M \pm \sigma$ )	
	4-я неделя лечения	48-я неделя лечения	4-я неделя лечения	48-я неделя лечения
Удовлетворенность проводимыми инъекциями препарата	13,98±3,73	12,39±4,8*	13,14±3,92	11,54±4,13*
Гриппоподобный синдром	9,99±4,66	5,86±3,35*	9,19±4,29	5,86±2,64*
Местные реакции	10,16±3,42	7,73±3,81*	8,14±3,48	7,48±4,32*
Общая удовлетворенность лечением	7,38±2,6	6,17±2,39*	7,1±2,51	6,07±2,74*
Удовлетворенность изменениями в лечении	30,78±5,69	33,08±7,39	31,21±5,94	31,41±8,22

\* Отличие в сравнении с значениями на 4-й неделе достоверно с  $p < 0,05$ .

см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ), а в группе экставии — с  $0,23 \pm 0,48$  до  $0,14 \pm 0,45$  см<sup>3</sup>, что не достигло достоверного уровня из-за небольшого числа наблюдений. Это указывает на снижение активности воспалительного процесса в обеих группах.

Среднее количество очагов повышенной интенсивности на T2-взвешенных изображениях (T2-очаги) за год лечения в группе инфибеты изменилось с  $119,64 \pm 78,57$  до  $122,27 \pm 81,35$ , а в группе экставиа — с  $136,30 \pm 80,99$  до  $140,01 \pm 82,45$ , межгрупповые различия были недостоверны. При анализе показателя объема T2-очагов в динамике на фоне терапии как в основной группе, так и в группе сравнения отмечена неизменность их среднего объема. Отмечено увеличение среднего количества очагов в режиме FLAIR — с  $114,62 \pm 76,65$  до  $118,05 \pm 79,78$  в группе инфибеты, и со  $131,90 \pm 78,52$  до  $136,21 \pm 79,76$  в группе экставии, что также указывает на однонаправленность процесса в обеих группах. В основной группе отличие в среднем количестве и среднем объеме T2-очагов, а также очагов в режиме FLAIR имело пограничную статистическую достоверность при использовании критерия знаковых рангов Уилкоксона.

*Динамика результатов по опроснику SFMPQ.* Для отслеживания «количественной» оценки субъективного восприятия лечения применялся опросник SFMPQ. Значимой динамики показателя между визитами в течение исследования выявлено не было. Однако к концу исследования, а именно к 48-й неделе лечения отмечены следующие изменения показателя интенсивности боли между исследуемыми группами: в основной группе отмечено изменение данного показателя с  $0,43 \pm 0,98$  до  $0,32 \pm 0,78$  балла, а в группе препарата сравнения — с  $0,25 \pm 0,61$  до  $0,65 \pm 0,78$  балла соответственно. Динамика данных значений разнонаправленная, достигающая статистически значимых различий к 48-й неделе лечения ( $p < 0,05$ ).

*Безопасность и переносимость.* Курсовое лечение препаратами  $\beta$ -ИФН-1b сопровождается ожидаемыми побочными (нежелательными) проявлениями. За многие годы разработан алгоритм ведения пациентов для купирования этих НЯ [3]. Всего за период исследования было зарегистрировано 481 НЯ: 368 — в основной группе (в среднем 3,68 НЯ у каждого больного) и 113 — в группе сравнения (в среднем 3,77 НЯ у каждого больного). Из них 304 были расценены как связанные с препаратом (234 — в основной группе, 70 — в группе сравнения). Серьезных событий, которые, по мнению исследователей, имели сомнительную связь с применением исследуемого препарата, было 4: пневмония, потребовавшая госпитализации; эндометриома левого яичника и спаечный процесс в ма-

лом тазу., по поводу чего пациентка была госпитализирована для планового хирургического лечения; закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга; острый цистит, по поводу которого больной был госпитализирован. Также зарегистрировано одно серьезное событие, не связанное с применяемым препаратом (криминальный случай).

Наиболее частыми НЯ, связанными с приемом препаратов, были: гриппоподобные реакции (64% в основной группе и 60% в группе сравнения), местные реакции (52 и 40% соответственно), изменения лабораторных показателей (22 и 26,7% соответственно) — чаще всего повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ). В большинстве случаев НЯ были расценены как легкие или умеренные. Время, частота возникновения и интенсивность этих НЯ была сопоставимой в обеих исследуемых группах.

Известно, что курс  $\beta$ -ИФН-1b не вызывает депрессивных состояний, но может усиливать уже имеющиеся проявления депрессии [19, 23]. Наличие депрессивных расстройств (более 29 баллов по шкале Бека) было одним из критериев невключения пациента в данное исследование. Один пациент был исключен из исследования, так как балл по шкале Бека в ходе лечения увеличился до 29 баллов при исходном уровне в 18 баллов. В группе инфибеты к концу исследования отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение выраженности депрессивных расстройств с  $7,6 \pm 6,4$  до  $6,1 \pm 7,08$  балла по шкале Бека, аналогичные данные были получены и в группе сравнения ( $8,4 \pm 6,8$  и  $4,7 \pm 3,04$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Учитывая идентичность химической структуры (аминокислотной последовательности), биологической активности и токсикологических характеристик препаратов инфибета и экставиа, был разработан протокол сравнительного клинического исследования для определения терапевтической эквивалентности данных препаратов. Полученные результаты свидетельствуют, что в этой относительно небольшой выборке (122 пациента) препарат инфибета не уступал экставиа по выбранным основным показателям эффективности, безопасности и переносимости.

Полученные данные о снижении риска обострений РС на фоне применения препаратов инфибета и экставиа соответствуют данным других многоцентровых клинических исследований без плацебо по применению  $\beta$ -ИФН-1b. Так, в исследовании INCOMIN [7] в течение первых 6 мес число пациентов без обострений составило 74%. Тем

не менее, как в основной, так и в контрольной группе, у части пациентов обострения развивались и на фоне терапии. Возникновение обострений у этой категории больных может свидетельствовать о наличии у них резистентности к терапии препаратами

$\beta$ -ИФН-1b, в частности, из-за выработки нейтрализующих антител, что описано и в отношении других препаратов этой фармакологической группы.

Отмеченное отсутствие в данной выборке больных РС динамики балла по шкале EDSS также соответствует регистрационным данным оригинального препарата  $\beta$ -ИФН-1b [11, 15]. Это может быть связано с тем, что снижение активности аутоиммунного воспаления при использовании препаратов данной группы полностью не останавливает нейродегенеративный процесс, и нарастание инвалидности может сохраняться, но в меньшей степени, чем до лечения. Поэтому продолжается поиск новых лекарственных средств, позволяющих влиять на нейродегенеративную составляющую патологического процесса при РС.

В ходе исследования было выявлено статистически достоверное уменьшение среднего числа и объема очагов, накапливающих парамагнитный контраст на T1-взвешенных изображениях (Gd+T1). Динамика Gd+T1 очагов является чувствительным методом для объективизации активности воспалительного процесса и служит маркером повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера во время активной демиелинизации. Выявленные изменения на МРТ подтверждают позитивную клиническую динамику при использовании препаратов  $\beta$ -ИФН-1b в виде снижения частоты обострений.

Патоморфологическим субстратом РС является процесс демиелинизации, проявляющийся на МРТ увеличением количества и объема очагов демиелинизации в режимах T2-взвешенных изображений и FLAIR. В ходе проведенного исследования во время курса  $\beta$ -ИФН-1b отмечено увеличение среднего числа и объема очагов в данных режимах, что соответствует литературным данным [9, 12, 17, 21]. Например, в ходе плацебо-контролируемого многоцентрового исследования у больных вторично-прогрессирующим РС, было выявлено увеличение очагов в T2-режиме по сравнению с исходными данными на 0,4% при использовании  $\beta$ -ИФН-1b [11, 24]. Это может быть связано как с возможно лучшей визуализацией уже имеющихся очагов, так и с сохраняющейся активностью нейродегенеративного процесса. Таким образом, результаты МРТ в настоящем исследовании не противоречат имеющимся данным об изменениях МРТ при РС, в том числе полученным в других исследованиях [6, 8, 14, 26].

Зарегистрированные в ходе исследования НЯ при применении инфибеты соответствовали НЯ, характерным для других препаратов  $\beta$ -ИФН-1b. Из них наиболее частыми НЯ были гриппоподобный синдром и кожные реакции в местах инъекций, заведомо связанные с применением препаратов инфибета и экставиа. Частота развития гриппоподобной симптоматики при применении  $\beta$ -ИФН-1b, по данным литературы, составляет от 41 до

57%. С течением времени, примерно в первые 3 мес терапии, выраженность данного НЯ уменьшается [13, 16]. Тем не менее, в ряде случаев длительность гриппоподобного синдрома может достигать 2 лет терапии препаратами  $\beta$ -ИФН-1b [12]. Гриппоподобный синдром чаще встречается у лиц молодого возраста и женщин; для его купирования успешно применяют нестероидные противовоспалительные препараты, а при выраженном гриппоподобном синдроме рекомендуется более длительное титрование дозы [4, 8, 11, 13, 18, 20, 25].

По литературным данным, частота местных реакций при применении  $\beta$ -ИФН-1b колеблется от 50 до 78% [10, 11, 16, 18, 22]. Выраженность местных реакций во многом зависит от точности соблюдения правил хранения препарата и техники проведения инъекций, соблюдения правил асептики и антисептики. Немаловажное значение при этом имеет обучение больных технике проведения инъекций.

Выявленные в ходе исследования изменения лабораторных данных — снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов и повышение активности печеночных ферментов — типичные побочные эффекты терапии  $\beta$ -ИФН-1b, имеющие транзиторный характер, и, как правило, нормализующиеся к 3—4-му месяцу терапии [13, 16]. В данном клиническом исследовании подобные НЯ в обеих исследуемых группах не имели статистически значимых отличий. В настоящее время для отслеживания функции печени на фоне терапии  $\beta$ -ИФН-1b в связи с их гепатотоксичностью существуют рекомендации, разработанные производителями оригинального препарата и FDA: оценка функции печени через 1, 3 и 6 мес лечения, а далее при длительном использовании  $\beta$ -ИФН-1b — каждые 6 мес. При одновременном увеличении активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы, повышении концентрации билирубина необходимо прекратить применение препарата [4]. Определены допустимые пределы изменений лабораторных показателей на фоне терапии  $\beta$ -ИФН-1b [25]. При нормализации показателей введение препарата следует возобновить, однако при этом следует начинать с 25% от рекомендуемой дозы с постепенным возвращением к прежней дозе [2].

Таким образом, на основании полученных в завершеном клиническом исследовании данных можно сделать вывод, что препараты  $\beta$ -ИФН-1b инфибета и экставиа в данной выборке пациентов не имели существенных различий ни по одному из выбранных параметров эффективности, переносимости и безопасности. В то же время, экономическая и социальная значимость внедрения более доступных по цене, но не уступающих в отношении эффективности, безопасности и переносимости отечественных биоаналогов  $\beta$ -ИФН-1b в настоящее время не вызывает сомнений.

**Благодарность:** авторы выражают благодарность ведущему научному сотруднику НИИ физико-химической медицины ФМБА России, д.б.н. И.Б. Бондаревой за помощь в статистической обработке данных клинического исследования и подготовке статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. М 2001; 128.
2. Материально-техническое обеспечение и описание технологии лечения (протокол применения препаратов, изменяющих естественное

- течение рассеянного склероза, — ПИТРС). Журн неврол и психиат 2011; 2: 93—98.
3. Технология лечения рассеянного склероза с использованием иммуномодулирующих препаратов длительного применения ПИТРС — бета-интерферонов и глатирамера ацетата. Журн неврол и психиат 2011; 2: 86—92;
  4. *Bayas A., Reickmann P.* Managing the Adverse Effects of Interferon-b Therapy in Multiple Sclerosis. *Drug Safety* 2000; 22: 149—159.
  5. *Boyko A., Kesselring J., Paty D.W. et al.* Multiple sclerosis and public health. Educational and management implications. World Health Organization, Department of Mental Health, Neuroscience and Neurological Disorders 1999; 2: 1—11.
  6. *Castelijns J., Barkhof F.* Magnetic resonance (MR) imaging as a marker for multiple sclerosis. *Biomed Pharmacother* 1999; 53: 8: 351—357.
  7. *Durelli L., Ogero A., Verdun E. et al.* Does high-dose interferon-beta-1b improve clinical response in more severely disabled multiple sclerosis patients? *J Neurol Sci* 2000; 178: 37—41.
  8. *Fazekas F., Barkhof F., Filippi M. et al.* The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 448—456.
  9. *Filippi M., Tortorella C., Bozzali M.* Normal appearing white matter changes in multiple sclerosis. The contribution of magnetic resonance techniques. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 273—282.
  10. *Gaines A.R., Varrichio F.* Interferon beta-1b injection site reactions and necrosis. *Multiple Sclerosis* 1998; 4: 70—73.
  11. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon-beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655—661.
  12. IFNB Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon-beta-1b in the treatment of MS; final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277—1285.
  13. *Kappos L.* New aspects in treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b. *J of Neurology* 2004; 251: 4: 1.
  14. *Kesselring J., Lassmann H.* Pathogenesis Multiple sclerosis. Ed J Kesselring. Cambridge University Press 1997; 54—62.
  15. *Lublin F.D., Whitaker J.N., Eidelman B.H. et al.* Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 12—18.
  16. *Lyseng-Williamson K.A., Murdoch D.* Subcutaneous recombinant interferon-beta-1a (Rebif): a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *KDrugs* 2005; 65: 9: 1295—1312.
  17. *Martinelli B.F., Rovaris M., Comi G., Filippi M.* The use of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: lessons learned from clinical trials. *Mult Scler* 2004; 10: 4: 341—347.
  18. *Munschauer F.E., Kinkel R.P.* Managing side effects of Interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Therap* 1997; 19: 883—893.
  19. *Patten S.B., Metz L.M.* Interferon beta-1a and depression in relapsing-remitting MS: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Mult Scler* 2001; 7: 4: 243—248.
  20. *Paty D.W., Hartung H.P., Ebers G.C. et al.* Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. *Eur J Neurol* 1999; 6: Suppl 1: 1—35.
  21. *Rovaris M., Agosta F., Sormani M.P., Inglese M., Martinelli V., Comi G., Filippi M.* Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study. *Brain* 2003; 126: 10: 2323—2332.
  22. *Rudick R.A., Sibley W., Durelli L.* Treatment of multiple sclerosis with type I interferons. *Multiple sclerosis, Advances in Clinical Trial Design, Treatment and Future Perspectives.* Springer-Verlag London 1996; 230—231.
  23. *Siebert R.J., Abernethy D.A.* Depression in multiple sclerosis: a review. *J of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2005; 76: 469—475.
  24. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary-Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Neurology* 2004; 63: 1788—1795.
  25. *Walther E.U., Dang T., Hohlfeld R.* Management of side effects of beta-interferon therapy in MS. *Int MS J* 1999; 5: 65—70.
  26. *Zivadinov R., Cox J.L.* Neuroimaging in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79: 449—474.

Для заметок

---

---



Для заметок

---

---

# Инфибета®

Интерферон бета-1b рекомбинантный человека

*Жить полной  
жизнью!*

- Доказанная эффективность\*
- Хорошая переносимость
- Благоприятный профиль безопасности

\* в отношении замедления темпов прогрессирования рассеянного склероза



Реклама

## ИНФИБЕТА (Интерферон бета-1b) – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА\*\*

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИНФИБЕТА®

**Регистрационный номер:** ЛП-000869. **Торговое наименование препарата:** Инфибета®. **Международное непатентованное наименование:** Интерферон бета-1b. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. **Состав:** 1 флакон с препаратом содержит: интерферон бета-1b – 0,3 мг (соответствует 9,6 млн МЕ); вспомогательные вещества: альбумин человеческий – 15 мг, маннитол – 15 мг. 1 флакон с растворителем содержит: натрия хлорида раствор 0,54% для инъекций, 1 мл растворителя содержит: натрия хлорид – 5,4 мг, воду для инъекций – до 1 мл. **Описание:** Аморфная масса от белого до слегка желтоватого цвета. **Фармакотерапевтическая группа:** Цитокин. Код АТХ L03AB08. **Показания к применению:** клинически изолированный синдром (КИС) (единственный клинический эпизод демиелинизации, позволяющий предположить рассеянный склероз, при условии исключения альтернативных диагнозов) с достаточной выраженностью воспалительного процесса для назначения внутривенных кортикостероидов. Ремиттирующий рассеянный склероз (РС) — для уменьшения частоты и тяжести обострений у амбулаторных больных (т.е. пациентов, способных ходить без посторонней помощи) при наличии в анамнезе не менее 2-х обострений за последние 2 года с последующим полным или неполным восстановлением неврологического дефицита. Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с активным течением заболевания, характеризующимся обострениями или выраженным ухудшением неврологических функций в течение последних двух лет — для уменьшения частоты и степени тяжести клинических обострений болезни, а также для замедления темпов прогрессирования заболевания. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. Тяжелая депрессия и (или) суицидальные мысли. Декомпенсированная печеночная недостаточность. С осторожностью: заболевания сердца, в частности, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации (NYHA), кардиомиопатия; судороги в анамнезе; моноклональная гаммапатия; анемия, тромбоцитопения, лейкопения; нарушение функции печени.

\*\* Технология лечения рассеянного склероза с использованием иммуномодулирующих препаратов длительного применения ПИТРС – бета-интерферонов и глатирамера ацетата. Журнал неврологии и психиатрии, 2, 2011; вып.2

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата  
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



141700, Россия, Московская область,  
г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, д. 5Б  
Тел./факс +7 (495) 970-00-30, 970-00-32  
www.pharmstd.ru



109004, Москва,  
ул. Александра Солженицына, 27  
Тел./факс +7 (495) 988-47-94  
www.generiumzao.ru