

CONSILIUM MEDICUM [НЕВРОЛОГИЯ • РЕВМАТОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Результаты клинического исследования препарата Инфибета (II–III фаза). Рекомендации по переводу пациентов с рассеянным склерозом на биоаналоги

Е.В.Попова, А.Н.Бойко, А.В.Васильев,
М.В.Давыдовская, И.А.Завалишин, С.В.Котов,
М.В.Кротенкова, Н.В.Хачанова, С.Н.Шаранова,
С.Г.Щур, Т.И.Якушина

Материал опубликован в №2, 2012 г.

Результаты клинического исследования препарата Инфибета (II–III фаза). Рекомендации по переводу пациентов с рассеянным склерозом на биоаналоги

Е.В.Попова¹, А.Н.Бойко¹, А.В.Васильев³, М.В.Давыдовская¹, И.А.Завалишин³, С.В.Котов², М.В.Кротенкова³, Н.В.Хачанова¹, С.Н.Шаранова¹, С.Г.Щур¹, Т.И.Якушина²

¹Московский городской центр рассеянного склероза (ГКБ №11);

²ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского;

³Научный центр неврологии РАМН

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся выраженным клиническим разнообразием, не всегда предсказуемым течением и неблагоприятным прогнозом. По данным Всемирной организации здравоохранения, РС занимает 3-е место (после сосудистых заболеваний и эпилепсии) среди заболеваний ЦНС и является основной причиной стойкой инвалидизации лиц молодого возраста, так как дебют заболевания приходится, как правило, на возраст от 18 до 45 лет.

В результате инвалидизации большого числа трудоспособных людей и исключения их из активной жизни, а также больших затрат на диагностику, лечение, реабилитацию и социальную помощь, проблема РС имеет высокую социально-экономическую значимость.

С 1993 г. в области терапии РС была совершена революция – одобрено использование рекомбинантного человеческого интерферона – IFNβ-1b (Бетаферон). Эффективность Бетаферона доказана у больных с ремитирующим и вторично-прогрессирующим (ВПРС) с обострениями течением РС [1, 2]. Однако современные зарубежные препараты для лечения РС относятся к категории дорогостоящих: их применение требует больших затрат из государственного бюджета. В связи с этим внедрение в практику отечественных препаратов, которые бы не уступали по эффективности, переносимости и безопасности зарубежным аналогам, является актуальным. В связи с этим встает вопрос о взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов на основе рекомбинантных белков. Учитывая всю сложность технологического процесса при воспроизведении структуры белковой молекулы и возможность изменения ее свойств в результате даже незначительных изменений характеристик технологического процесса, необходимо проведение целого комплекса физико-химических, доклинических и клинических исследований (КИ) для доказательства терапевтической эквивалентности воспроизводимой молекулы.

В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием позволяет оценить терапевтическую эквивалентность биоаналога оригинальному препарату. На основании этого группой исследователей был разработан протокол КИ, целью которого было доказать терапевтическую эквивалентность отечественного IFNβ-1b (Инфибета) и зарегистрированного в 2009 г. FDA (Food and Drug Administration) как биоаналог оригинального препарата Бетаферона препарат Экставия (Новартис).

Методы

Данное КИ являлось контролируемым, рандомизированным, многоцентровым, открытым, проводимым в параллельных группах. Для сохранения объективно-

сти оценки основных параметров исследования участвовали 2 врача – лечащий и оценивающий, которые не могли выполнять функции друг друга. Лечащий врач контролировал все аспекты лечения, включая купирование рецидивов. Оценивающий врач для получения данных высокой достоверности проводил оценку неврологического состояния больного при помощи шкалы EDSS и шкалы MSFC, а также оценку возможных обострений (по показаниям), не имел доступа к медицинским картам пациентов и не был осведомлен о лечении, проводимом пациенту. Во время всего периода проведения исследования оценивающий невролог не общался с пациентом или лечащим врачом вопросы, связанные с патогенетическим лечением. Лечащий и оценивающий врачи не имели доступа к данным МРТ.

МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием проводилось и оценивалось специалистами отделения лучевой диагностики НИЦ неврологии РАМН. В соответствии с протоколом лечащий врач получал информацию только о каких-либо нарушениях, не связанных с РС.

Пациенты и процедуры исследования

Основными критериями включения были достоверный диагноз ремитирующего РС и ВПРС с обострением, согласно критериям Макдональда от 2005 г., возраст от 18 до 55 лет, балл по шкале EDSS не более 5,5, наличие хотя бы одного обострения за предшествующий год. При наличии заболеваний или состояний, которые могли бы повлиять на оценку безопасности, эффективности и переносимости сравниваемых препаратов или мешали бы проведению МРТ, пациент не мог быть включен в данное КИ.

КИ было одобрено Комитетом по этике при Росздравнадзоре 10.03.2010 г. Данное исследование было проведено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Пациенты включались в исследование только после подписания ими формы информированного согласия.

Рандомизация

После подтверждения соответствия всем критериям отбора проводилась рандомизация пациентов. Рандомизация производилась с помощью таблицы случайных чисел с использованием технологии блочной рандомизации, результатом которой явилось распределение в группы лечения препаратами Инфибета и Экставия в соотношении 3:1.

Терапия

Подкожные инъекции препарата Инфибета и препарата сравнения (Экставия) выполнялись пациентом или лицом, осуществляющим уход за ним, на протяжении

нии всего исследования в дозе 250 мкг через день. В начале исследования выполнялась титрация дозы, и препарат в полной дозе (250 мкг через день) начинал вводиться через 4 нед после начала лечения. Увеличение дозы IFN β -1b выполнялось в соответствии с инструкцией по его применению: 25% от полной дозы в течение 1-й недели, 50% от полной дозы в течение 2-й недели, 75% от полной дозы – 3-й недели и в полной дозе начиная с 4-й недели.

В ходе КИ больные не применяли дополнительное иммуномодулирующее лечение РС, за исключением глюкокортикостероидов для купирования обострений и препаратов с симптоматическим действием.

Процедуры исследования

В соответствии с протоколом пациентам проводились следующие процедуры:

- Физикальное обследование на скрининге, в день рандомизации, на визитах 12, 24, 36 и 48-й недель.
- МРТ – в день рандомизации и на визитах 24 и 48-й недель.
- Обследование по шкалам EDSS, MSFC на скрининге, в день рандомизации, на визитах 12, 24, 36 и 48 недель.
- Обследование по шкале Бека на скрининге и на визитах 12, 24, 36 и 48-й недель.
- Обследование по анкете MSTCQ проводилось с 4-й недели и на каждом визите до конца исследования.
- Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови проводились на скрининговом визите и на всех последующих визитах начиная с 4-й недели.
- Электрокардиографическое обследование проводилось в день рандомизации и на визите 48-й недели.
- Оценка уровня гормонов щитовидной железы проводилась на скрининговом визите и на визите 48-й недели.

Оценка эффективности

Эффективность терапии оценивали по среднему количеству обострений, на основании динамики результатов МРТ, динамики изменения исходного балла по шкале EDSS с определением времени до стойкой утраты трудоспособности, числу курсов терапии глюкокортикостероидами по поводу обострения РС в каждой из 2 групп за период наблюдения, изменению показателя удовлетворенности результатами лечения.

МРТ

МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием применялась на этапе скрининга для подтверждения критериев соответствия пациента и на визитах 24 и 48-й недель. МРТ головного мозга выполнялась в соответствии с протоколом исследования. Использовался один и тот же МР-томограф с величиной магнитной индукции 1,5 Тл. Оценка полученных данных на 1 пациента проводил один и тот же специалист. Анализ МРТ данных включал в себя выявление и подсчет количества очагов, объем очагов в T₂ и FLAIR-режимах, а также определение количества активных очагов в режиме T₁ с внутривенным контрастированием.

Анализ безопасности и переносимости

С целью контроля безопасности и переносимости в 2 группах оценивали частоту развития, продолжительность, тяжесть, выраженность, наличие причинно-следственной связи с исследуемым препаратом и исход нежелательных явлений (НЯ), число больных с возникшими клинико-лабораторными отклонениями, общее число НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) в каждой из различающихся по терапии групп и число больных, досрочно завершивших исследование из-за возникновение НЯ/СНЯ.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с помощью программы SPSS, версия 17.0.

Динамика количественных показателей оценивалась с помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторяющимися измерениями. 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 на скрининге на фоне получения каждого препарата отдельно (парный критерий Стьюдента или критерий знаковых рангов Уилкоксона для парных сравнений).

Результаты

Всего в исследование были включены 130 больных РС, которым ранее не проводилась терапия и у которых недавно отмечалась активность заболевания, из них 100 пациентов вошли в основную группу и 30 – в контрольную. Больные соответствовали критериям включения/невключения. Все эти пациенты были включены в анализ безопасности. 22 пациента на разных сроках выбыли из исследования: 20 из основной группы и 2 из группы сравнения (см. таблицу). Однако 8 из 20 выбывших больных основной группы были исключены из анализа эффективности, так как относительно них отсутствовали предусмотренные протоколом оценки эффективности после начала терапии.

Таким образом, в анализ эффективности были включены 122 пациента: 92 (75,4%) пациента входили в группу исследуемого препарата, 30 (24,6%) пациентов – в группу препарата сравнения.

Средний возраст пациентов в основной группе составил 33,08±9,36 года. В группе сравнения – 31,97±8,97 года. Распределение по полу в группах не имело значимых различий ($p=0,533$): мужчины в группе Инфибета составили 43,4%, а группе Экставиа 50%. У всех пациентов был достоверный диагноз ремитирующего РС или ВПРС с обострениями – в группе Инфибета больные с ремитирующим РС составили 92,4%, а в группе Экставиа 93,3% ($p=1,00$).

Распределение по частоте обострений в исследуемых группах было сопоставимым: около 2/3 больных в 2 группах имели 1 обострение за предшествующий началу терапии год, а около 1/3 пациентов в 2 группах – 2 обострения ($p=0,538$).

Также 2 группы были сопоставимы по средней длительности заболевания: 5,98±5,81 года и 5,07±4,87 года соответственно.

Безопасность и переносимость

Всего за период исследования было зарегистрировано 481 НЯ: 368 – в группе препарата исследования (в среднем 3,68 НЯ у каждого больного, получавшего препарат Инфибета) и 113 – в группе контроля (в среднем 3,77 НЯ у каждого больного, получавшего препарат Экставиа). Из них 304 были расценены как связанные с препаратом (234 – в группе препарата исследования, 70 – в группе контроля). СНЯ, которые, по мнению исследователей, имели сомнительную связь с применением исследуемого препарата, было 4: пневмония, потребовавшая госпитализации; эндометриома левого яичника, спаянный процесс в малом тазу 1–2-й степени, 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 СНЯ, не связанное с применяемым препаратом, – летальный исход, не связанный с приемом препарата.

Наиболее частыми НЯ были: гриппоподобные реакции (64% в основной группе и 60% – в контрольной), местные реакции (52% в основной группе и 40% – в контрольной), изменения лабораторных показателей (22% в основной группе и 26,7% – в контрольной), чаще всего повышение 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 2 исследуемых группах.

Снижение дозы препарата требовалось при повышении активности печеночных ферментов (14 случаев в группе Инфибета и 7 – в группе Экставиа), при гриппоподобном синдроме и местных реакциях (по 2 случая в группе Инфибета), при лимфаденопатии (2 случая в группе Экставиа), при лейкопении (2 случая в группе Инфибета), а также при анемии и депрессии (по 1 случаю в группе Инфибета). Полная отмена препарата требовалась в единичных случаях НЯ в основной группе (в 3 случаях – временная, в 5 – окончательная). В подавляющем большинстве случаев исходом НЯ было «улучшение без последствий».

РС нередко ассоциируется с депрессией. Кроме того, усугублять депрессивные нарушения могут и IFN β -1b. В свою очередь, депрессия может вести к снижению оценки по шкале EDSS за счет усугубления неврологической симптоматики. В связи с этим наличие депрессивных расстройств (более 29 баллов по шкале Бека) было одним из критериев невключения в данное КИ. На основании этого 1 пациент был исключен из КИ, так как балл по шкале Бека составил 29 при исходном 18. В группе Инфибета отмечалось достоверное уменьшение выраженности депрессивного расстройства с $7,6\pm 6,4$ до $6,1\pm 7,08$ (ANOVA, $p=0,001$), аналогичные данные были получены и в группе сравнения ($8,4\pm 6,8$ и $4,7\pm 3,04$ соответственно, $p=0,001$).

Для отслеживания «количественной» оценки ощущаемой боли применялся опросник SFMPQ. В 2 группах отмечалась однонаправленная положительная динамика, но в группе Инфибета динамика была более существенна.

Эффективность

В группе пациентов, получавших Инфибету, средний балл по шкале EDSS на момент начала терапии составил $2,5\pm 1,08$ (от 1,0 до 5,5), а через 48 нед терапии –

$2,48\pm 1,18$. В группе пациентов, получавших Экставию, средний балл EDSS на момент начала терапии составил $2,47\pm 1,04$ балла (от 1,5 до 5,5), а к концу лечения $2,17\pm 0,74$. Была выявлена достоверная однонаправленная положительная динамика в 2 терапевтических группах (ANOVA, $p=0,034$).

При оценке показателей MSFC в 2 группах выявлена достоверная положительная динамика показателей (ANOVA, $p=0,021$).

С целью отслеживания субъективной оценки пациента, удовлетворенности от проводимого лечения использовали опросник MSTCQ. По всем субшкалам отмечено улучшение показателей на фоне терапии.

В ходе исследования было зафиксировано 36 обострений в группе Инфибета (33,3%) и 11 обострений в группе Экставиа (20%). Различия между долями пациентов не были статистически значимыми (критерий Фишера $p=0,25$), что свидетельствует об одинаковой вероятности течения заболевания без обострений в 2 группах. При более детальном анализе было выяснено, что в группе Инфибета показатель частоты обострений снизился за год терапии с 1,5 до 0,4, а в группе Экставиа – с 1,4 до 0,37 соответственно ($p=0,034$).

Дополнительным параметром эффективности в данном исследовании являлось определение времени до первого обострения. Сравнение времени до первого обострения между терапевтическими группами показало отсутствие статистически значимых различий ($p=0,238$).

В ходе данного КИ проводилась МРТ головного мозга с целью подтверждения терапевтической эквивалентности данных препаратов. В группе Инфибета динамика среднего количества очагов в Gd+T₁, накапливающих контраст за год терапии, составила с $2,64\pm 5,15$ до $1,42\pm 4,18$ (критерий знаковых рангов Уилкоксона, $p=0,006$). В группе Экставиа $1,8\pm 3,82$ и $0,89\pm 2,62$ ($p=0,114$) соответственно.

Для определения динамики выраженности иммуновоспалительного процесса проводилось определение среднего объема активных Gd+T₁-очагов. В 2 группах отмечалась однонаправленная динамика: снижение в группе Инфибета с $0,32\pm 0,82$ до $0,21\pm 0,76$ ($p=0,047$), а в группе Экставиа – с $0,23\pm 0,48$ до $0,14\pm 0,45$ ($p=0,112$) соответственно. На основании этого можно говорить о снижении активности воспалительного процесса в 2 группах.

Причины выбывания пациентов из КИ

Причины выбывания

Инфибета (20 пациентов)	Экставиа (2 пациента)
НЯ: депрессия – 2 пациента (у 1 пациента наблюдалась также гриппоподобная реакция)	НЯ: местные реакции, отзыв информированного согласия – 1 пациент
НЯ: гриппоподобные и местные реакции – 4 пациента (у 1 пациента наблюдалось также повышение уровня печеночных трансаминаз, 2 пациента отозвали информированное согласие)	Отзыв информированного согласия в связи с нежеланием продолжать участие в исследовании – 1 пациент
НЯ: снижение слуха – 1 пациент	
НЯ: сексуальное расстройство – 1 пациент	
НЯ: кожная сыпь – 1 пациент	
НЯ: повышение уровня печеночных трансаминаз – 2 пациента, лекарственный гепатит – 1 пациент	
НЯ: кардиалгия – 1 пациент	
Отзыв информированного согласия в связи с усилением гиперкинеза, невозможностью самостоятельно делать инъекции – 1 пациент	
Отзыв информированного согласия без объяснения причин – 6 пациентов	

Появление новых очагов и/или увеличение их объема в T₂ и FLAIR-режимах говорит об активном аутоиммунном воспалении, которое имело место на момент проведения исследования, так и ранее. Динамика среднего количества T₂-очагов за год лечения в группе Инфибета с 119,64±78,57 до 122,27±81,35 ($p=0,0001$) и среднего количества T₂-очагов в группе Экставиа с 136,30±80,99 до 140,01±82,45 ($p=0,194$) была однонаправленной, без статистически значимой разницы между группами ($p=0,083$). При анализе показателя объема T₂-очагов в динамике на фоне терапии в основной группе отмечается практически неизменность их среднего объема: 40,93±24,77 и 41,53±26,37, что также отмечено и в группе контроля: 39,22±20,26 и 39,10±22,88 ($p=0,045$). Отмечено увеличение среднего количества очагов в режиме FLAIR с 114,62±76,65 до 118,05±79,78 ($p=0,0001$) в группе Инфибета, так и в группе Экставиа 131,90±78,52 до 136,21±79,76 ($p=0,045$), что указывает на однонаправленность процесса в 2 группах ($p=0,063$). Межгрупповые сравнения продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий распределения значений показателей МРТ как в начале лечения, так и через год.

Обсуждение

Препараты IFN β -1b относятся к препаратам первой линии терапии ремиттирующего и ВППС с обострениями. Однако современные лекарственные средства имеют достаточно высокую стоимость. В связи с этим актуальным является разработка отечественных доступных по цене аналогов. Их применение позволит увеличить количество больных, получающих терапию IFN β -1b, что приведет к снижению процента инвалидизированных больных.

Учитывая идентичность химической структуры (аминокислотной последовательности), биологической активности и токсикологических характеристик препарата Инфибета и аналогичного препарата Экставиа, был разработан протокол сравнительного КИ для определения терапевтической эквивалентности препаратов Инфибета и Экставиа. Дизайн данного исследования соответствует дизайну международных КИ препаратов для лечения РС, что позволяет сравнивать полученные результаты не только с группой контроля в рамках данного протокола, но и с многочисленными данными международной литературы.

Результаты, полученные в ходе КИ на данной выборке больных, свидетельствуют, что препарат Инфибета не уступает препарату Экставиа по всем показателям эффективности, безопасности и переносимости, а именно зарегистрированные в ходе исследования НЯ на препарате Инфибета соответствовали НЯ, характерным для Экставиа. Из них наиболее частыми НЯ были заведомо связанные с применением препаратов Инфибета и Экставиа гриппоподобный синдром и кожные реакции в местах инъекций. Время, частота возникновения, длительность и интенсивность этих НЯ была сопоставимой в 2 группах пациентов.

По международным данным, относительная частота местных реакций при применении IFN β -1b колеблется от 50 до 78% [3–7]. Выраженность местных реакций во многом зависит от точности соблюдения правил хранения препарата и техники проведения инъекций (глубина и траектория инъекции), а также соблюдения правил асептики и антисептики. Немаловажное значение при этом имеет обучение больных технике проведения инъекций.

Частота развития гриппоподобной симптоматики при применении IFN β -1b, по данным международной литературы, составляет от 41 до 57%. Однако с течением времени примерно в первые 3 мес терапии выраженность данного НЯ минимизируется [7, 8]. Тем не менее имеются данные, что длительность гриппоподобного

синдрома может достигать 2 лет [9]. Гриппоподобный синдром чаще встречается у лиц молодого возраста и женщин [3, 5, 10]. Потенциальным предиктором развития данного НЯ является дефицит массы тела. Для купирования гриппоподобного синдрома разработана схема терапии препаратами парацетамол и ибупрофен, а при выраженном гриппоподобном синдроме рекомендуется более длительное титрование дозы [2, 6, 8, 11, 12]. Также существуют методики дополнительного использования преднизолона при малой эффективности нестероидных противовоспалительных средств [12].

Выявленные в ходе исследования изменения лабораторных данных – снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов и повышение активности печеночных ферментов – типичные побочные эффекты терапии IFN β -1b. В данном КИ подобные НЯ в 2 исследуемых группах не имели статистически значимых отличий. Данные изменения имеют транзиторный характер и, как правило, возвращаются к норме через 3–4 мес после начала терапии [7, 8], что и было отмечено в данном КИ. Производители препарата Бетаферон и FDA разработали рекомендации, в основе которых лежит оценка функции печени через 1, 3 и 6 мес, а далее каждые 6 мес при длительном использовании IFN β -1b, так как данные препараты обладают потенциальной гепатотоксичностью. При одновременном увеличении активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы, повышении концентрации билирубина необходимо прекратить применение препарата [12]. Определены допустимые пределы изменений лабораторных показателей на фоне терапии IFN β -1b [11]. При нормализации показателей введение препарата следует возобновить, однако при этом нужно начинать с 25% от рекомендуемой дозы с постепенным возвращением к прежней дозе.

Полученные данные в ходе этого КИ о снижении риска обострений на фоне применения препаратов Инфибета и Экставиа соответствуют данным многоцентровых КИ по применению IFN β -1b. Так, в исследовании INCOMIN в течение первых 6 мес количество пациентов без обострений составило 74% [13]. 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 IFN β -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 увеличения балла по шкале EDSS также соответствует данным международным исследованиям. Так, отсутствие отрицательной динамики EDSS отмечено и в регистрационном исследовании оригинального препарата Бетаферон [4].

Одним из наиболее обсуждаемых патологических проявлений при РС на фоне лечения препаратами IFN β -1b является депрессия. По данным разных авторов, депрессия как самостоятельный синдром при РС склерозе встречается в среднем в 55% случаев [14]. Как показали результаты независимых исследований, депрессия при РС возникает намного чаще, чем при других хронических неврологических заболеваниях. При применении IFN β -1b может отмечаться развитие или углубление уже имеющегося депрессивного расстройства (так, по данным настоящего исследования, у одного пациента, выбывшего из исследования на 2-м визите после 6 инъекций препарата Инфибета, оценка по шкале Бека составила 29 баллов при исходном 18). Однако по другим данным, депрессия является характерным симптомом РС и прием иммуномодулирующих препаратов не ведет к ее усилению [15]. В ходе данного исследования в целом отмечено снижение среднего балла по шкале Бека, что также может трактоваться в рамках отсутствия «депрессивного» действия IFN β -1b.

В ходе КИ было выявлено статистически достоверное уменьшение среднего числа и объема очагов в режиме Gd+T₁. Как известно, использование режима Gd+T₁ с контрастным усилением гадолинием является весьма чувствительным методом для объективизации активности процесса и служит маркером патологической проницаемости гематоэнцефалического барьера во время активной демиелинизации. Положительная динамика у данной выборки больных, очевидно, обусловлена стиханием имевших место ранее обострений заболевания.

Патоморфологическим субстратом РС является процесс демиелинизации, проявляющийся на МРТ увеличением количества и объема очагов демиелинизации, в частности, в режимах T₂ и FLAIR. В ходе этого исследования было выявлено статистически достоверное увеличение среднего числа и объема очагов в режиме T₂ и статистически достоверное увеличение среднего числа очагов в режиме FLAIR в группе Инфибета, что не противоречит полученным ранее данным в ходе плацебо-контролируемого многоцентрового КИ на американской популяции больных ВПРС (несмотря на то, что при переходе в ВПРС частота образования очагов существенно снижается), где было выявлено увеличение T₂-очагов по сравнению с исходными данными на 0,4% при использовании IFNβ-1b 250 мг против плацебо (увеличение на 10,9%) и IFNβ-1b (увеличение на 0,8%) [16]. В группе Экставиа наблюдалась аналогичная динамика. Межгрупповые сравнения в данном КИ продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий распределения значений показателей МРТ. В связи с этим можно сделать вывод о том, что при увеличении численности больных в группе сравнения мы могли бы увидеть аналогичное достоверное увеличение данных показателей.

При анализе данных МРТ следует учитывать отсутствие их прямой корреляции с динамикой состояния больных и прогнозом заболевания. Несоответствие между неврологическими нарушениями при РС и данными МРТ описывается в большинстве работ как «клинико-МРТ-парадокс» [1, 12, 17–19]. В настоящем КИ это проявляется, как указывалось выше, увеличением числа очагов в режиме T₂ и FLAIR в 2 группах при стабильном неврологическом статусе больных. С учетом характеристики включенных в КИ больных (подавляющее большинство из которых составляют больные с ремиттирующим РС), протокола исследования (МРТ выполнены с интервалом в 6 мес) из опубликованных научных работ следует, что результаты МРТ у данной выборки больных в настоящем исследовании не противоречат общепризнанным данным об изменениях МРТ при РС, в том числе полученных в других КИ [20–23].

Таким образом, на основании полученных в завершеном КИ данных можно сделать вывод, что препараты Инфибета и Экставиа в данной выборке не имеют существенных различий ни по одному из параметров эффективности и безопасности. В то же время экономическая и социальная значимость внедрения более доступных по цене, но не уступающих в отношении эффективности, безопасности и переносимости биоаналогов в настоящее время не вызывает сомнений. Но не стоит забывать, что при начале использования препарата в широкой практике в достаточно неоднородной популяции больных РС возможно возникновение целого ряда НЯ, что было хорошо продемонстрировано на примере постмаркетинговых наблюдательных программ оригинальных препаратов. В связи с этим возможно планирование в дальнейшем проведения постмаркетингового КИ по отслеживанию эффективности, переносимости и безопасности препарата Инфибета как препарата, изменяющего течение РС (ПИТРС) первой линии.

КИ по эффективности, переносимости и безопасности биоаналогов позволяют снизить затраты на лечение больных РС, а также в силу своей большей доступности увеличить количество больных, получающих те-

рапию данными препаратами, и, соответственно, снизить в будущем инвалидизацию данной категории больных. Но не стоит забывать о возможных трудностях при переводе с оригинального препарата на биоаналог. Необходимо учитывать вероятность развития большего количества НЯ у больных РС при применении препарата в широкой практике в сравнении с опытом использования в рамках КИ. Это может быть обусловлено неоднородностью по сравнению с КИ популяции больных РС и привести к снижению приверженности к терапии ПИТРС и, соответственно, необратимой инвалидизации больных РС.

До настоящего времени в международной практике не было опыта перевода больных РС на биоаналоги. Учитывая последние тенденции в российском здравоохранении в отношении биоаналогов, в связи с их большей финансовой доступностью, возникает вопрос о правильной технике перевода пациентов с оригинального препарата с целью предотвращения снижения приверженности к терапии ПИТРС.

В Московском городском центре РС (МГЦРС) с середины 2010 г. имеется опыт перевода на биоаналоги. На основании этого к настоящему времени разработана схема перевода, которая достаточно успешно применяется на протяжении последних 6 мес в МГЦРС.

При переводе на биоаналог необходимо учитывать личный опыт пациента в отношении оригинального препарата. Если известно, что больной с самого начала терапии ПИТРС достаточно хорошо переносил оригинальный препарат (Бетаферон), то при переходе на биоаналог можно не рекомендовать проведение титрации.

Однако существует категория больных, у которой достаточно длительное время проходила адаптация к оригинальному препарату. В таких случаях необходимо начинать прием биоаналога с титрования, возможно, под прикрытием антипиретиков.

Данные рекомендации можно рассматривать в структуре профилактических мероприятий для усиления приверженности терапии ПИТРС. При неадекватном переводе на биоаналог возможна регистрация НЯ, в связи с чем возникает достаточно сильное искушение перевести больного с одной группы препаратов на другую. Но не стоит забывать, что каждый ПИТРС имеет как свои показания, так и противопоказания. Перевод пациента на препарат другого механизма действия может лишить в будущем возможности какой-либо альтернативы при неэффективности уже применяемого препарата. В связи с этим необходимо как можно больше внимания уделять адаптации пациентов к текущей терапии ПИТРС.

Литература

1. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М, 1997.
2. Paty DW, Hartung HP, Ebers GC et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. *Eur J Neurol* 1999; 6 (Suppl. 1): 1–35.
3. Gaines AR, Varrichio F. Interferon beta-1b injection site reactions and necrosis. *Multiple Sclerosis* 1998; 4: 70–3.
4. 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: 655–61.
5. Rudick RA, 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; p. 230–1.
6. Munschauer FE, Kinkel RP. Managing side effects of Interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Therap* 1997; 19: 883–93.
7. Lyseng-Williamson KA. Subcutaneous recombinant interferon-beta-1a (Rebif): a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *KLyseng-Williamson, D.Murdoch. Drugs* 2005; 65 (9): 1295–312.
8. Kappos L. New aspects in treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b. *J Neurology* 2004; 251 (4): 1.

9. 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: 1277–85.
10. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH et al. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 12–8.
11. Walther EU, Dang T, Hoblfeld R. Management of side effects of beta-interferon therapy in MS. *Int MS J* 1999; 5: 65–70.
12. Bayas A, Reickmann P. Managing the Adverse Effects of Interferon-b Therapy in Multiple Sclerosis. *Drug Safety* 2000; 22: 149–59.
13. Durelli L, Ogerro A, Verdum 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.
14. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2005; 76: 469–75.
15. Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1a and depression in relapsing-remitting MS: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Mult Scler* 2001; 7 (4): 243–8.
16. The 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 (4): 655–61.
17. Filippi M, Tortorella C, Bozzali M. Normal appearing white matter changes in multiple sclerosis. The contribution of magnetic resonance techniques. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 273–82.
18. Rovaris M, Agosta F, Sormani MP et al. Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study. *Brain* 2003; 126 (10): 2323–32.
19. Martinelli BF, 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): 341–7.
20. Castelijns J, Barkhof F. Magnetic resonance (MR) imaging as a marker for multiple sclerosis. *Biomed Pharmacother* 1999; 53 (8): 351–7.
21. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 448–56.
22. Kesselring J, Lassmann H. Pathogenesis Multiple sclerosis. Ed. J.Kesselring. Cambridge University Press 1997; p. 54–62.
23. Zivadinov R, Cox JL. Neuroimaging in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79: 449–74.
24. The North Fmerican Study Group on Interferon beta-1b in Secondary-Progressive MS. Interferonbeta-1binsecondaryprogressiveMS. *Neurology* 2004; 63: 1788–95.
25. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. М., 2001.

Индекс лекарственных препаратов:

Интерферон бета-1b: Инфибета (Генериум)

————— * —————

Инфибета®

Интерферон бета-1b рекомбинантный человека

Жить полной жизнью!

- Доказанная эффективность*
- Хорошая переносимость
- Благоприятный профиль безопасности

* в отношении замедления темпов прогрессирования рассеянного склероза



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 раствора 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 (ИИС) (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 (РРС) — 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