

**РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
РОССИЙСКОГО БИОАНАЛОГА ИНТЕРФЕРОНА-БЕТА-1В**

**Екатерина Вадимовна Байдина¹, Алексей Николаевич Бойко^{2,3}, Василий Валерьевич Брюхов¹,
Евгений Иванович Гусев^{2,3}, Любовь Владимировна Дубчак⁴, Игорь Алексеевич Завалишин¹,
Роман Алексеевич Иванов⁵, Сергей Викторович Котов⁶, Марина Викторовна Кротенкова¹,
Вероника Игоревна Пар⁵, Татьяна Евгеньевна Шмидт⁴, Сергей Геннадьевич Щур³,
Николай Николаевич Яхно⁴**

¹ГУ Научный центр неврологии РАМН, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80,

²ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра
неврологии и нейрохирургии, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, ³Московский городской
центр рассеянного склероза на базе ГКБ №11, 127018, г. Москва, ул. Двинцев, д. 6, ⁴Клиника нервных
болезней ММА им И.М. Сеченова Росздрава, 119992, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2,

⁵Биотехнологическая компания ЗАО «БИОКАД», 143422, Московская область, Красногорский район,
село Петрово-Дальнее, e-mail ivanov@biocad.ru, ⁶ГУ Московский областной научно-
исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского,
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Реферат. Представлены результаты многоцентрового проспективного рандомизированного сравнительного клинического исследования российского препарата интерферона бета-1б — ронбетала и оригинального препарата бетаферона. В течение 7,5 месяца приема препаратов ежемесячно проводилась магнитно-резонансная томография с внутривенным введением парамагнитного контрастного средства. В рамках данного клинического исследования продемонстрированы одинаковая безопасность, переносимость и эффективность ронбетала и бетаферона.

Ключевые слова: рассеянный склероз, интерферон бета-1б, интерферонотерапия, ронбетал, биоаналог, рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.

**ИНТЕРФЕРОН-БЕТА-1ВНЫ· РОССИЯД· ЭШЛ· НГ· Н
АНАЛОГЫН КЛИНИК ӨЙР· НУ Н· ТИ· • Л· РЕ**

Е.В. Байдина¹, А.Н. Бойко^{2,3}, В.В. Брюхов¹, Е.И. Гусев^{2,3},
Л.В. Дубчак⁴, И.А. Завалишин¹, Р.А. Иванов⁵, С.В. Котов⁶,
М.В. Кротенкова¹, В.И. Пар⁵, Т.Е. Шмидт⁴, С.Г. Щур³,
Н.Н. Яхно⁴

¹РМФАНы· неврология ф·нни үз·ге, ²Россия д·ул·т
медицина университеты, неврология h·м нейрохирургия
кафедрасы, ³№11 ш·h·р клиник хастахан·се базасындагы
М·сқ·у ш·h·р таркау склероз үз·ге, ⁴И.М. Сеченов ис.
ММАНе· невр азырулары клиникасы, ⁵«БИОКАД» ябық
акционерлық • мғыйтәне· биотехнологиял·р компаниясе,
143422, М·сқ·у өлк·се, Красногорск районы, Петрово-
Дал· нее авылы, e-mail: ivanov@biocad.ru,
⁶М.Ф.Владимирский ис. МОНИКИ д·ул·т учреждениесы

Россияд· эшл·нг·н интерферон-бета-1b-ронбетал ирек
h·м оригинал бетаферон препаратларын үзара чагыштырып
өйр·ну н·ти· •л·ре т·къдим ител·. Препаратларны 7,5 ай
куллану д·вымында магнит-резонанс томографиясе (венаға

парамагнит контраст препаратлар көртеп) уздырыла. • леге
тишкенең қысаларында ронбетол h·м бетаферонны·
куркынычсызлық, н·ти· •лелек буенча бер үк төрле булулары
абықланган.

Төп төшөнч·л·р: таркау склероз, интерферон-бета-1b,
интерферон бел·н давалау, ронбетал, биоаналог,
рандомизациял·г·н құпқұз·н· кле клиник тиширенең.

**RESULTS OF CLINICAL STUDY OF RUSSIAN
BIOANALOGUE FOR INTERFERON-BETA-1b**

E.V. Baidina¹, A.N. Boyko^{2,3}, V.V. Brukhov¹, E.I. Gusev^{2,3},
L.V. Dubchak⁴, I.A. Zavalishin¹, R.A. Ivanov⁵, S.V. Kотов⁶,
M.V. Krotenkova¹, V.I. Par⁵, T.E. Shmidt⁴, S.G. Schur³,
N.N. Jahno⁴

¹ Neurology Scientific Centre Of the Russian Academy of
Medical Sciences, ²«Russian State Medical University of the
Russian Health Ministry», chair of neurology and
neurosurgery, ³Moscow city centre of Multiple Sclerosis on the
base of city clinical hospital №11, ⁴Clinic of nervous diseases,
named after I.M. Sechenov of Russian Health Ministry,

⁵Biotechnical company «BIOCAD», e-mail: ivanov@biocad.ru,

⁶Moskovsky Regional Research Clinical Institute, named after
M.F. Vladimirsky, 129110, Moscow, Schepkin Street, 61/2

There were presented results of many-sided perspective
randomized comparative clinical study of Russian preparation
Interferon-Beta-1b – ronbetal and of original preparation
Betaferon. During 7,5 months of taking of these preparations
there was conducted a monthly magnetic resonance tomography
together with intravenous injection of paramagnetic contrast
agent. This clinical investigation has demonstrated equal safety,
tolerance and effectiveness of Ronbetal and Interferon.

Key words: multiple sclerosis, Interferon Beta-1b, therapy
by Interferon, Ronbetal, bioanalogue, randomized many-sided
clinical study.

Актуальность. В 1993 г. для лечения больных рассеянным склерозом (РС) было одобрено использование рекомбинантного человеческого интерферона бета-1b (бетаферон). Эффективность препаратов интерферона бета-1b была доказана у больных с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС, протекающего с обострениями: они способны замедлять прогрессирование РС примерно на 30% по сравнению с естественным течением заболевания и уменьшают число обострений [1, 14, 17, 19]. Современные препараты для лечения РС ввиду своей высокой стоимости являются тяжелым бременем для государственного бюджета. Поэтому появление более доступных, но не уступающих по качеству, безопасности, переносимости и эффективности (терапевтически эквивалентных) российских аналогов является задачей стратегической важности. В настоящее время патентная защита на оригинальные препараты интерферона бета истекла, что открывает возможность их производства другими компаниями.

В соответствии с рекомендациями Европейского агентства по лекарственным препаратам [5], терапевтическая эквивалентность биоаналога может считаться доказанной в том случае, если в результате комплекса проведенных физико-химических доклинических исследований, а также клинических испытаний на ограниченном числе пациентов, не выявляется существенных отличий между биоаналогом и оригинальным препаратом. При этом существенными считаются все отличия, которые потенциально могут повлиять на безопасность, переносимость и эффективность применения биоаналога в общей популяции пациентов. С учетом этого нами был разработан протокол клинического исследования, призванного дать ответ на вопрос о терапевтической эквивалентности российского препарата интерферона бета-1b — ронбетала и оригинального препарата бетаферона — первого исследования биоаналога интерферона бета-1b у больных РС.

Дизайн. Данное клиническое исследование являлось многоцентровым, проспективным, рандомизированным, открытым и проводилось в параллельных группах. Для повышения объективности оценки основных параметров в исследовании участвовали два врача — лечащий и оценивающий, при этом лечащий врач не мог выполнять функции оценивающего невролога.

Оценивающий врач оценивал тяжесть неврологического дефицита с помощью шкалы EDSS и тестов MSFC. В течение всего периода исследования оценивающий врач не обсуждал с пациентом или с лечащим врачом вопросы, связанные с лечением, и у него не было доступа к медицинским картам пациента. Как лечащий, так и оценивающий врачи не имели доступа к результатам МРТ, которая проводилась в отделении лучевой диагностики научного центра неврологии РАМН. Любые обсуждения результатов МРТ между специалистами отделения лучевой диагностики и клиническими исследователями были строго запрещены.

Основными критериями включения в исследование были диагноз РС с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим (с обострениями) течением (в соответствии с критериями МакДональда, 2005); балл по шкале EDSS, не превышающий 5,5; число обострений РС — не менее одного за последний год. В соответствии с принципами надлежащей клинической практики всех больных обследовали при условии подписания ими добровольного информированного согласия после ознакомления с сущностью и условиями проводимого исследования. Больные были рандомизированы в 2 группы: группа 1 — пациенты, получавшие ронбетал, группа 2 — получавшие бетаферон. В течение первых 2 недель больным назначали 25% от терапевтической дозы препарата интерферона бета (2 млн МЕ), в течение последующих 2 недель — 50% (4 млн МЕ), еще 2 недель — 75% от терапевтической дозы (6 млн МЕ). После этого пациенту предписывалась полная терапевтическая доза препарата интерферона бета — 250 мкг (8 млн МЕ) в течение 6 месяцев. Больные не принимали дополнительные средства с иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, за исключением глюкокортикоидов для купирования обострений и препаратов с симптоматическим действием.

Проводились следующие исследования:

- физикальное — на скрининге, через 2, 4, 6 недель от начала исследования (получения первой дозы препарата) и далее ежемесячно;
- МРТ — на скрининге, через 2,5, 3,5, 4,5, 5,5, 6,5 и 7,5 месяца от начала исследования;
- оценка по шкале EDSS, а также с помощью тестов MSFC, лабораторные анализы (клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи) и ЭКГ — на скрининге, через 6 недель, 4,5 и 7,5 месяца от момента включения в исследование;

- оценка уровня гормонов щитовидной железы — на скрининге, через 4,5 и 7,5 месяца от начала исследования;
- оценка качества жизни — на скрининге, через 2, 4, 6 недель от получения первой дозы препарата и далее ежемесячно с помощью опросника качества жизни SF-36 [2].

Эффективность терапии оценивалась по количеству обострений, динамике результатов по шкале оценки тяжести неврологического дефицита EDSS и тестов для комплексной оценки функций при РС (MSFC), числа случаев заболевания, имевших место за период наблюдения, а также данных МРТ (среднее количество и объем очагов, накапливающих контрастное средство, среднее количество и объем очагов в T2-ВИ и FLAIR). Оценка безопасности и переносимости исследуемых препаратов основывалась на данных о частоте и выраженности побочных эффектов, динамике результатов клинического анализа мочи, ЭКГ, клинического и биохимического анализов крови, а также оценки функции щитовидной железы в ходе лечения.

Для описания количественных непрерывных признаков использовали среднее значение (M), среднее квадратическое отклонение (СКО) и/или доверительный интервал (95% ДИ), для описания распределения качественных порядковых признаков — медиану (Me) и интерквартильный размах [25–75%], с целью сравнения двух независимых групп по количественному признаку — классический критерий Стьюдента, для оценки сопоставимости групп критерий серий Вальда—Вольфовица, а в остальных — критерий Манна—Уитни, для сравнения двух зависимых групп по количественному признаку и дисперсии — t -критерий, в остальных случаях — критерии Вилкоксона.

Для сравнения трех и более связанных групп по количественному признаку применяли ранговый дисперсионный анализ по Фридмену (Friedman ANOVA), а при необходимости — парное сравнение групп с помощью непараметрического теста Вилкоксона применяя поправку Бонферрони при оценке вычисленного p -значения.

Для анализа таблиц сопряженности 2×2 , если абсолютная частота хотя бы в одной ячейке таблицы абсолютных частот ≤ 10 и/или частота хотя бы в одной клетке таблицы ожидаемых частот ≤ 5 , использовали точный критерий Фишера (ТКФ), наиболее объективный из всех. В остальных случаях — классический критерий χ^2 по Пирсону.

Для обработки оказались доступны данные о 36 пациентах, получавших ронбетал, и 11 пациентах, леченных бетафероном.

Результаты исследования. Средний возраст пациентов, получавших ронбетал, составлял 32,7 года (9,04)¹, бетаферон — 33,7 года (7,00) (t -test; $p=0,749770$). Распределение по полу в группах не имело значимых различий (χ^2 ; $p=0,56889$): мужчин — 41,7% и 27,3% соответственно, женщин — 58,3% и 72,7% соответственно, леченных ронбеталом и бетафероном. У всех пациентов обеих групп имел место ремиттирующий тип течения РС, за исключением 3 со вторично-прогрессирующим течением (двух, леченных бетафероном, и одного — ронбеталом).

У большинства пациентов, как у получавших ронбетал, так и бетаферон, за предшествующий год наблюдался один рецидив (61,1% и 54,6% соответственно), у 33,3% и 27,3% — 2 рецидива, у 2, леченных ронбеталом, и у одного с бетафероном — по три рецидива и только у одного пациента, получавшего бетаферон, — 4 рецидива (χ^2 ; $p=0,34310$). Медиана длительности заболевания от момента постановки диагноза в обеих группах составляла 11,5 мес [4—36]. Распределение по длительности заболевания в группах было сопоставимым (χ^2 ; $p=0,65215$).

Безопасность и переносимость. В группе, получавшей бетаферон, возникли два серьёзных нежелательных явления — острый аппендицит и острые кишечные непроходимости, расцененные как не связанные с исследуемым препаратом. В группе, получавшей ронбетал, ни одного такого случая зафиксировано не было. Выраженность всех нежелательных явлений была слабой или умеренной и не требовала отмены препарата.

К наиболее частым нежелательным явлениям относились следующие:

1. Гиперемия в месте введения — у 62,7% пациентов, получавших ронбетал, и у 81,8% — бетаферон (ТКФ; $p=0,29616$). В подавляющем большинстве наблюдений гиперемия была слабой — диаметр очага был в пределах 10 мм, симптом исчезал в течение 3—5 дней после инъекции. Данный случай не требовал медикаментозной терапии, его причинная связь с исследуемыми препаратами была расценена как определенная. По мере лечения препарат начинал лучше переноситься пациентами: так, среди леченных

¹Здесь и далее данные представлены в формате — среднее (СКО).

ронбеталом гиперемия в месте введения перестала появляться к десятому визиту у 50%, а бетафероном — у 14,3%.

2. Болезненность в месте инъекции отмечалась у 14,3% пациентов, получавших ронбетал, и у 9,1% — бетаферон (TKФ; $p=0,55452$), которая на их общем состоянии не отражалась и разрешалась в течение нескольких дней. Причинная связь данного нежелательного явления с исследуемыми препаратами была расценена как вероятная.

3. Гриппоподобный синдром, проявлявшийся повышением температуры, головной болью, слабостью, ознобом, имел место у 31,4% пациентов с назначением ронбетала и у 90,9% — бетаферона (TKФ; $p=0,00069$), который в подавляющем большинстве наблюдений протекал в легкой форме и самостоятельно разрешался в течение одного дня, при этом повышение температуры составляло 37,0—37,3 °C. В одном наблюдении при введении ронбетала отмечалось кратковременное повышение температуры до 40,0 °C, купированное дополнительным приемом ацетилсалициловой кислоты. Причинная связь данного нежелательного явления с исследуемыми препаратами расценена как определенная.

Частота развития гриппоподобного синдрома была значительно меньше в группе, получавшей ронбетал.

Изменения со стороны лабораторных показателей носили незначительный и транзиторный характер. Анемия (<120 г/л) во время лечения наблюдалась у 5 (14,3%) пациентов, леченных ронбеталом и у 2 (18,2%) — бетафероном, лейкопения ($<4,0 \cdot 10^9/\text{л}$) и абсолютная нейтропения ($<2,0 \cdot 10^9/\text{л}$) — соответственно у 8,6% и у 9,1%.

В ходе исследования в обеих группах отсутствовала клинически значимая динамика уровня креатинина. Кратковременное повышение активности АСТ ($>41 \text{ ед/л}$) отмечено у 11,4% пациентов, получавших ронбетал (максимально до 83 ед/л), у 9,1% — бетаферон (максимально до 43 ед/л), АЛТ — соответственно у 34,3% (максимально до 61 ед/л) и у 36,4% (максимально до 88 ед/л). Активность АЛТ и ГГТ увеличивалась в периоде эскалации дозы, после этого в группе, получавших ронбетал, он незначительно снижался, а в противоположной группе — увеличивался или оставался стабильным, однако статистически значимых различий между группами не было.

При сравнении частоты случаев без обострений за время наблюдения в группах больных, полу-

чавших ронбетал и бетаферон (29 и 11 соответственно), достоверного отличия получено не было (точный двусторонний критерий Фишера, $p=0,31$). Таким образом, вероятность течения заболевания без обострений за этот период в двух группах не различалась. Среднегодовая частота обострений на фоне терапии ронбеталом равнялась в среднем 0,31, тогда как за год, предшествующий включению в исследование, среднее число рецидивов у больных данной группы составляло 1,44. Таким образом, риск развития рецидива на фоне применения ронбетала снизился более чем в 4,5 раза.

В группе пациентов, получавших ронбетал, среднее значение EDSS при включении в исследование составляло 2 балла [1,5—3], через 7,5 месяца оно не изменилось — 2,00 [1,5—3,00] балла (Wilcoxon; $p=0,944183$). У 4 больных наблюдалось увеличение значения EDSS, у 5 — его снижение в этот период, при этом лишь у 3 (8,3%) больных увеличение EDSS было больше или равнялось 1 баллу. Таким образом, в ходе исследования не отмечалось статистически значимого нарастания балла по EDSS, что позволяет констатировать у большинства больных стабилизацию течения заболевания под воздействием ронбетала.

В группе пациентов, получавших бетаферон, среднее значение EDSS при включении в исследование составляло 3 балла [2,00—3,5], через 7,5 месяца — 2,5 [1,5—3,5] (Wilcoxon; $p=0,108810$). Различий средних значений EDSS между ними ни в начале исследования, ни в динамике отмечено не было (M-W, $p>0,05$).

Функциональные пробы. Как у леченных ронбеталом, так и бетафероном, статистически значимых различий средней величины всех оцениваемых показателей MSFC (2 последовательные пробы времени ходьбы на 8 метров в секундах, 2 последовательные пробы выполнения действий доминирующей и недоминирующей рукой в секундах и оценки когнитивной функции PASAT 3 — общий балл) в течение всего исследования по сравнению с данными скрининга не наблюдалось. Данный факт свидетельствует о стабилизации течения заболевания (отсутствии прогрессирования).

Обращало на себя внимание снижение максимальных значений некоторых показателей (улучшение двигательной функции) у пациентов с изначально наиболее выраженными нарушениями в этой сфере.

Различий средних значений функциональных проб между группами пациентов, получавших ронбетал и бетаферон, ни в начале исследования, ни в динамике отмечено не было ($M-W$, $p>0,05$), за исключением времени выполнения пробы 2 доминирующей рукой на скрининге ($M-W$, $p=0,038093$), не имеющее самостоятельного клинического значения (рис. 1).

PASAT, общий балл

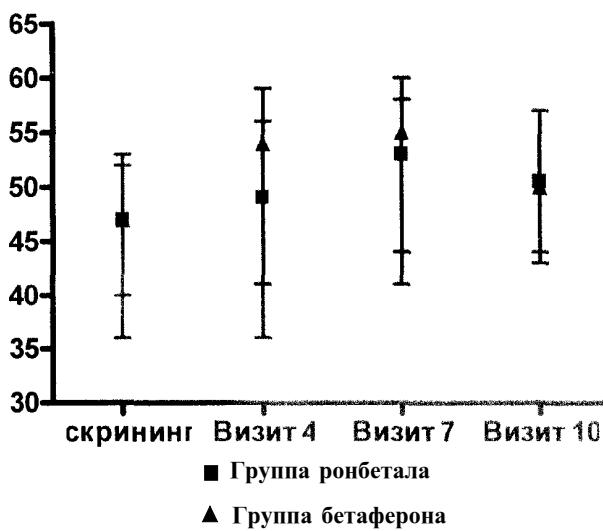


Рис. 1. Динамика результатов оценки по шкале MSFC в группах, получавших ронбетал и бетаферон.

Результаты магнитно-резонансной томографии. По данным МРТ-исследований, медиана количества очагов в T2-ВИ и FLAIR в группе, получавшей ронбетал, в начале исследования составляла 60,00 [29,0—88,0], через один месяц от начала приема полной терапевтической дозы — 56,0 [27,0—94,0], через 2 месяца — 54,0 [26,0—89,0], через 3 — 54,0 [24,0—86,0], через 4 — 54,5 [23,0—87,0], через 5 — 43,5 [22,0—89,0], через 6 — 40,0 [23,0—84,0] (Friedman ANOVA; $p=0,64483$).

Таким образом, наблюдалась стабилизация и даже тенденция к сокращению количества очагов в T2-ВИ и FLAIR на фоне применения ронбетала.

Медиана количества очагов в T2-ВИ и FLAIR на фоне бетаферона при включении в исследование составляла 65,00 [19,0—116,0], через один месяц от начала приема полной терапевтической дозы — 70,0 [16,0—116,0], через 2 — 70,0 [18,0—103,0], через 3 — 70,0 [18,0—116,0], через 4 — 72,0 [18,0—103,0], через 5 — 75,0 [18,0—103,0], через 6 — 75,0 [11,0—103,0] (Friedman ANOVA; $p=0,72651$).

Статистически значимых различий средних значений количества очагов в T2-ВИ и FLAIR

между группами, получавшими ронбетал и бетаферон, ни при включении в исследование, ни в динамике не было ($M-W$, $p>0,05$).

Средний объем очагов в T2-ВИ и FLAIR (медиана и интерквартильный размах) на фоне ронбетала в начале исследования составил 13,99 [7,08—25,38], через 6,5 месяца — 13,7 [5,36—27,26] (Wilcoxon; $p=0,236937$). В совокупности наблюдений в ходе исследования зарегистрировано снижение медианы среднего объема очагов в T2-ВИ и FLAIR на 2,07%.

Средний объем очагов в T2-ВИ и FLAIR (медиана и интерквартильный размах) на фоне бетаферона в начале исследования составлял 29,37 [5,56—50,69], через 6,5 месяца — 20,93 [3,56—35,45] (Wilcoxon; $p=0,012793$).

Среднее арифметическое значение объема контрастируемых очагов и 95% доверительный интервал на фоне ронбетала и бетаферона были следующими: в начале исследования — 0,13 (95%ДИ 0,05-0,21) и 0,17 (95%ДИ 0,02-0,36), через 6 месяцев от приёма полной терапевтической дозы — 0,08 (95%ДИ 0,02-0,14) и 0,05 (95%ДИ -0,07-0,17) соответственно.

Таким образом, применение препаратов ронбетала и бетаферона привело к сокращению среднего объема очагов, накапливающих КС, что свидетельствовало о снижении активности воспалительного процесса.

Результаты исследования качества жизни. По некоторым шкалам опросника SF-36 (шкалы РФФ, СФ, РЭФ), имело место несущественное улучшение показателей качества жизни. Значение ИПКЖ до лечения составляло 0,41 (ст. откл. 0,25), через 4 месяца — 0,45 (0,27), через 7,5 — 0,42 (0,3). Статистически значимого улучшения или ухудшения показателей качества жизни и ИПКЖ в процессе лечения не обнаружено ($p>0,05$). Результаты исследования качества жизни в группе пациентов, получавших бетаферон, были аналогичными.

Обсуждение. С учетом идентичности биологической активности, физико-химических и токсикологических характеристик ронбетала и бетаферона по результатам сравнительных исследований, проведенных разработчиками ронбетала, нами была составлена программа клинического изучения данного биоаналога интерферона бета-1b, призванная обосновать его терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату бетаферону. Сокращение объема выборки стало возможным за счет использования

в качестве суррогатной конечной точки исследования данных ежемесячно проводимых МРТ исследований. Ежемесячный мониторинг активности демиелинизирующего процесса в ЦНС позволяет сделать выводы о воздействии данной лекарственной терапии на течение РС даже на ограниченном числе пациентов. Дизайн исследования во многом повторял крупные многоцентровые международные исследования, что позволяло сравнивать данные на фоне ронбетала не только с таковыми в группе, получавшей бетаферон, в рамках данного протокола, но и с более достоверными (вследствие большего числа пациентов) литературными данными.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что ронбетал не уступает оригинальному препарату бетаферону по показателям безопасности и переносимости. Наблюдавшиеся нежелательные явления, включая отклонения лабораторных показателей, соответствовали таковым для оригинального препарата. Наиболее частыми побочными явлениями были реакции в месте введения препарата и гриппоподобный синдром. Согласно литературным данным, при длительном применении интерферона бета частота развития различных местных реакций (гиперемия, боль, индурация и т.д.) в области введения варьирует от 50 до 78% [7, 9, 10, 15, 19]. Выраженность местных реакций во многом зависит от точности соблюдения правил хранения и введения препарата, к которым относятся смена области инъекций, прикладывание льда перед инъекцией, согревание препарата до комнатной температуры непосредственно перед введением, полное растворение препарата, обязательная (в случае лиофилизата) смена игл для приготовления раствора и выполнения инъекции [7, 9, 20]. Возможно, что местный воспалительный ответ зависит от глубины и траектории инъекции [21].

В соответствии также с литературными данными, при применении интерферона бета частота развития гриппоподобного синдрома варьирует от 41 до 57%, однако со временем выраженность и частота развития гриппоподобного синдрома заметно снижаются. В регистрационном исследовании препарата бетаферона в начале лечения гриппоподобный синдром наблюдался у 52% пациентов, через год — только у 8% [9]. По данным исследования INCOMIN, частота развития гриппоподобного синдрома при

терапии бетафероном в период до 2 лет составляла 77%, 37,2% против 59,2% в группе плацебо [6]. Наиболее часто он встречается на протяжении первых месяцев лечения [6, 12], у больных молодого возраста с ремиттирующей формой РС [19] и у женщин [7, 11], что некоторые авторы связывают с массой тела [11], с малой площадью поверхности тела [19]. В качестве причин развития синдрома рассматриваются временный подъем уровня воспалительных цитокинов и медиаторов (ИЛ-1, ИЛ-6, простогландини и др.), а также возможность непосредственного влияния ИФН- β на нейроны гипоталамической области мозга [20]. Гриппоподобный синдром, как правило, успешно купируется НПВС. При выраженной симптоматике возможно временное снижение дозы ИФН- β на 25—50% [3, 10, 11, 14, 16, 19, 20]. Имеются данные, согласно которым применение ибuproфена в первые 4 недели позволило снизить частоту гриппоподобного синдрома до 11% [18]. При отсутствии эффекта от НПВС рекомендуется использовать дополнительно преднизолон в дозе 10—30 мг/сут в течение 2 недель [3, 15, 21].

Выявленное в данном исследовании статистически значимое различие частоты развития гриппоподобного синдрома между группами, леченными ронбеталом и бетафероном, требует уточнения в дальнейших исследованиях.

Изменения лабораторных показателей (лимфопения, нейтропения, повышение уровня печеночных маркеров) в этом исследовании соответствовали данным литературы [6, 12, 20], согласно которым их сдвиги носят, как правило, незначительный и временный характер, возвращаясь к норме через 3-4 месяца от начала лечения [21]. Прекращение лечения считается показанным только тогда, когда происходит одновременное превышение допустимых ограничений активности АЛТ, АСТ, уровня билирубина и щелочной фосфатазы [3]. Допустимые пределы изменений лабораторных показателей на фоне терапии ИФН- β -1b: для гемоглобина >94 г/л, лейкоцитов >3*10⁹/л, абсолютного числа нейтрофилов >1,5*10⁹/л, лимфоцитов >1*10⁹/л, тромбоцитов >75*10⁹/л, общего билирубина <2,5*исходного уровня у пациента; АСТ, АЛТ — не более пятикратного превышения исходной активности у пациента; щелочной фосфатазы — не более пятикратного превышения исходного уровня у пациента [21]. Возобновлять терапию следует после нормализации всех показателей, при этом рекомендуется

начинать с 20—25% дозы от рекомендуемой с постепенным переходом на полную терапевтическую дозу [3]. Не рекомендуется возобновлять лечение, если сохраняется превышение активности АЛТ и АСТ более чем в 10 раз от верхней границы нормы, уровня билирубина — более чем в 5 раз [11]. В соответствии с рекомендациями производителя препарата бетаферона и FDA, из-за возможности развития гепатотоксичности при длительном применении интерферона-бета-1в рекомендуется оценивать функцию печени через 1, 3 и 6 месяцев после начала терапии и далее, при отсутствии клинических проявлений гепатотоксичности — с интервалом в 6 месяцев.

Полученные нами данные о снижении риска развития обострений на фоне применения ронбетала соответствуют результатам многоцентровых клинических исследований по применению интерферонов бета. У 31% пациентов на фоне терапии бетафероном в регистрационном исследовании обострений не возникло в течение 2 лет [10], а в ходе исследования INCOMIN — у 74% в течение первых 6 месяцев [4]. В данном исследовании у 80,6% пациентов, получавших ронбетал, в течение 7,5 месяца не было ни одного обострения.

Отсутствие нарастания балла EDSS, отмеченное в нашем исследовании, также соответствует данным международных многоцентровых клинических исследований, согласно которым среднее значение EDSS у больных, получавших интерферонотерапию, не претерпевало статистически значимых изменений на протяжении 1-2 лет наблюдения. Так, в исследовании INCOMIN в течение 2 лет терапии бетафероном значение EDSS изменилось весьма незначительно — с $1,85 \pm 0,61$ до $2,1 \pm 1,0$. Динамики EDSS отсутствовала и в регистрационном исследовании бетаферона [10].

В силу относительно небольшого числа пациентов и времени наблюдения наиболее информативными в отношении эффективности исследуемого препарата оказались результаты МРТ. Наблюдавшаяся в данном исследовании динамика количества и объема очагов демиелинизации при терапии препаратами интерферона бета была аналогична данным международных многоцентровых исследований (рис. 2). Так, в регистрационном исследовании бетаферона [17] общий объем очагов демиелинизации у пациентов с ремиттирующей формой

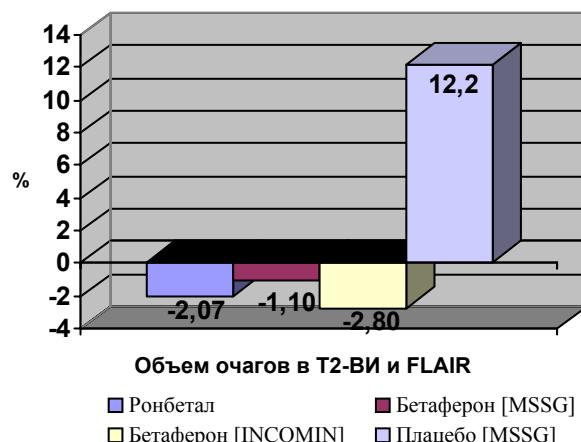


Рис. 2. Сравнительные данные по динамике объема очагов в T2-ВИ и FLAIR.

РС в течение 12 месяцев терапии препаратом интерферона-бета-1в снизился на 1,1%, в то время как в группе плацебо он увеличился на 12,2%. В исследовании INCOMIN изменение общего объема очагов демиелинизации в группе интерферона бета-1в составило -2,8%.

На фоне вторично-прогрессирующей формы РС изменение общего объема очагов демиелинизации составило в исследовании European Study Group on SPMS -2% в группе интерферона-бета-1в и +15% в группе плацебо [13], в исследовании North American Study Group — +3% в группе интерферона-бета-1в и +15% в группе плацебо [8]. Эти результаты хорошо соотносятся с наблюдавшимся нами при применении ронбетала снижением медианы среднего объема очагов в T2-ВИ и FLAIR на 2,07%.

Таким образом, результаты данного исследования показывают сопоставимость данных о безопасности и переносимости оригинального препарата интерферона бета-1в бетаферона и его биоаналога ронбетала, а также позволяют сделать предварительное заключение об их сопоставимой эффективности.

Опыт регистрации и применения биоаналогов интерферона-альфа, соматотропина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и эритропоэтина в странах Европейского Союза свидетельствует о терапевтической эквивалентности биоаналогов и оригинальных препаратов. Экономическая и социальная значимость внедрения более доступных, но не уступающих по безопасности, переносимости и эффективности биоаналогов в настоящее время не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев, Е.И. Современные подходы к использованию бета-интерферонов в лечении рассеянного склероза / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко // Журн. неврол. и психиатр. — 2000, — №11. — С. 54—59.
2. Новик, А.А. Исследование качества жизни в медицине [под ред. Ю.Л. Шевченко] / А.А. Новик, Т.И. Ионова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 304 с.
3. Bayas, A. Managing the Adverse Effects of Interferon- β Therapy in Multiple Sclerosis / A. Bayas, P. Reckmann // Drug. Safety. — 2000. — Vol. 22. — P. 149—159;
4. Durelli, L. Every-one-day interferon-beta-1b versus once-weekly interferon-beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomized multicentre study (INCOMIN) / L. Durelli, E. Verdun, P. Barbero et al. // Lancet. — 2002. — Vol. 27. — P. 1453—1460;
5. EMEA. The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. — 1998. — Vol. 3C. — P. 231—244.
6. European Study Group on Interferon- β -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon- β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis (by Ludwig Kappos) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 1491—1497.
7. Gaines, A.R. Interferon beta-1b injection site reactions and necrosis / A.R. Gaines, F. Varrichio // Multiple Sclerosis. — 1998. — Vol. 4. — P. 70—73.
8. Goodkin, D.E. CA and the North American Study Group on Interferon-beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon-beta-1b in Secondary Progressive MS: clinical and MRI results of a 3-year randomized controlled trial [abstract no.LBN.004]. / 52th Annual Meeting of the American Academy of Neurology Late Breakers; 2000 Apr 29 – May 6, San Diego, USA. режим доступа: <http://www.fda.gov/cder/biologics/review/ifnbchi031403r2.pdf>.
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. — Vol. 45. — P. 1277—1285.
10. 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. — Vol. 43. — P. 655—661;
11. Lublin, F.D. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference / F.D. Lublin, J.N. Whitaker, B.H. Eidelberg et al. // Neurology. — 1996. — Vol. 46. — P. 12—18.
12. Lyseng-Williamson, K.A. Subcutaneous recombinant interferon-beta-1a (Rebif): a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis / K.A. Lyseng-Williamson, D. Murdoch // Drugs. — 2005. — Vol. 65(9). — P. 1295—312.
13. Miller, D.H. Effect of interferon-beta-1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Study Group on Interferon-beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis / D.H. Miller, P.D. Molyneux, G.J. Barker et al. // Ann. Neurol. — 1999 Dec. — Vol. 46(6). — P. 850—859.
14. Mohr, D.C. Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon beta-1b: relationship to adherence to treatment / D.C. Mohr, D.E. Goodkin, W. Likosky et al. // Multiple Sclerosis. — 1996. — Vol. 2. — P. 222—226.
15. Munschauer, F.E. Managing side effects of Interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / F.E. Munschauer, R.P. Kinkel // Clin. Therap. — 1997. — Vol. 19. — P. 883—893.
16. Paty, D.W. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines / D.W. Paty, H.P. Hartung, G.C. Ebers et al. // Eur J. Neurol. — 1999. — Vol. 6 (Suppl 1). — P. 1—35.
17. Paty, D.W. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The UBC MS/MRI Study Group, the IFNB Multiple Sclerosis Study Group / D.W. Paty, D.K. Li // Neurology. — 1993. — Vol. 43. — P. 662—667.
18. Rice, G.P. et al. Ibuprofen treatment versus gradual introduction of interferon β -1b in patient with MS // Neurology. — 1999. — Vol. 52(9). — P. 1893—1895.
19. Rudick, R.A. Treatment of multiple sclerosis with type I interferons. / R.A. Rudick, W. Sibley, L. Durelli / In: Multiple sclerosis, Advances in Clinical Trial Design, Treatment and Future Perspectives. — Springer-Verlag, London, 1996. — P. 230—231.
20. Walther, E.U. Management of side effects of beta-interferon therapy in MS / E.U. Walther, T. Dang, R. Hohlfeld // Int. MS J. — 1999. — Vol. 5. — P. 65—70;
21. Walther, E.U. Multiple sclerosis. Side effects of interferon beta therapy and their management / E.U. Walther, R. Hohlfeld // Neurology. — 1999. — Vol. 53. — P. 1622—1633.

Поступила 19.02.10.

