

Актуальность применения препаратов первой линии терапии рассеянного склероза в современных условиях

Н.Ю. Лащ, ORCID: 0000-0003-2826-0560, e-mail: lashn@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание с мультифакториальной этиологией развития. РС в большинстве случаев имеет волнообразное течение (периоды обострений сменяются ремиссиями), со временем болезнь приобретает прогрессирующий характер, что ухудшает качество жизни пациентов. В настоящее время в практике неврологов активно используется патогенетическая иммуномодулирующая терапия для профилактики обострений и прогрессирования РС. Традиционно выделяют ремитирующий, вторично прогрессирующий и первично прогрессирующий РС. «Золотым стандартом» лечения после постановки диагноза при ремитирующем течении РС являются препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), первой линии – глатирамера ацетат (ГА) и β -интерфероны (β -ИНФ). Эти препараты применяются уже более 20 лет и доказали свою эффективность, безопасность и хорошую переносимость в длительных непрерывных наблюдательных клинических исследованиях. Важно отметить, что терапия должна быть начата максимально рано, с момента постановки диагноза, т. к. у большинства пациентов даже при стабильной клинической картине и отсутствии симптомов заболевание прогрессирует. С течением времени это может приводить к появлению стойкого необратимого неврологического дефицита и инвалидизации. В настоящее время российские неврологи имеют около 20 препаратов, большинство входит в перечень жизненно необходимых, часть из них входит в программу «14 высокозатратных нозологий» (14ВЗН). Пациенты получают лечение бесплатно. Использование активных иммуномодулирующих препаратов требует мониторинга состояния пациента квалифицированными специалистами – неврологами. В данной статье представлены результаты клинических исследований Тимексона (глатирамера ацетат) и Теберифа (интерферон бета-1а) у пациентов с ремитирующим РС и рассмотрены вопросы назначения препаратов первой линии, переключение с одной терапии на другую в рамках первой линии, мониторинга эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: ремитирующий рассеянный склероз, ПИТРС, глатирамера ацетат, интерферон бета-1а, иммуномодулирующая терапия

Для цитирования: Лащ Н.Ю. Актуальность применения препаратов первой линии терапии рассеянного склероза в современных условиях. *Медицинский совет*. 2020;(19):62–68. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-62-68.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Relevance of first-line drugs for treatment of multiple sclerosis in present-day conditions

Nataliia Yu. Lashch, ORCID: 0000-0003-2826-0560, e-mail: lashn@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of young employable people. Demyelination develops as a result of the autoimmune mechanisms of the damage to nerve fibers, while the neurodegenerative changes in the brain matter begin from the first days of the disease. MS in most cases has a wavy course (periods of exacerbations and remissions), over time the progression of disease worsens the quality of life of patients. Usually, there are remitting, secondary progressive, and primary progressive MS. The «gold standard» of treatment after the diagnosis of MS is first-line drugs disease-modifying therapies (DMT) of the first line – glatiramer acetate and β -interferons. These drugs have been used for more than 20 years and have proven their effectiveness, safety and good tolerability in long-term continuous observational clinical studies. It is important to note that therapy should be started as early as possible, from the moment of diagnosis, since in most patients, even with a stable clinical picture and no symptoms, the disease progresses. Over time, this can lead to persistent, irreversible neurological deficits and disability. The use of active immune –modulating drugs requires constant monitoring of the patient's condition by qualified neurologists. This article presents the results of clinical trials of Timexon® (glatiramer acetate) and Teberif® (interferon beta-1a) in patients with remitting multiple sclerosis and discusses the issues of prescribing first-line drugs, switching from one therapy to another within the first-line, monitoring the effectiveness and safety of treatment

Keywords: multiple sclerosis, DMT, relapsing remitting multiple sclerosis, safety, efficiency, glatiramer acetate, interferon beta-1a, immunomodulatory therapy

For citation: Lashch N.Yu. Relevance of first-line drugs for treatment of multiple sclerosis in present-day conditions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):62–68. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-62-68.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – загадочная болезнь, причину развития которой ученые ищут и в настоящее время. За последние два десятилетия достигнуты огромные успехи в понимании патогенеза, уточнении критериев диагностики и разработке иммунопатогенетических препаратов. Это тяжелое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) чаще поражает молодых, активных, трудоспособных и полных сил людей. По распространенности среди заболеваний белого вещества ЦНС РС занимает первое место, им страдают около 2,5 млн человек в мире [1], в России их число составляет около 200 тыс. [2]. РС – хроническое прогрессирующее заболевание. Без медицинской поддержки при естественном течении заболевания спустя уже 10 лет после появления первых признаков человек может потерять работоспособность, иметь проблемы при выполнении домашних дел, не может самостоятельно передвигаться и обслуживать себя без посторонней помощи. По данным литературы, через 15 лет от дебюта РС более 50% пациентов имеют инвалидизацию II степени, а при длительности РС более 20 лет – инвалидизацию I степени [3]. При этом раннее выявление заболевания и назначение современных эффективных лекарственных средств могут существенно замедлить дальнейшее прогрессирование заболевания и позволить людям с РС жить полной жизнью.

В настоящее время в РФ для лечения РС зарегистрировано более 20 препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). Несмотря на широкие возможности терапии, остается очень актуальной проблема выбора высокоэффективного и безопасного препарата с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Важно отметить, что терапия должна быть начата максимально рано, с момента постановки диагноза, т. к. у большинства пациентов даже при стабильной клинической картине и отсутствии симптомов заболевание прогрессирует. С течением времени это может приводить к появлению стойкого необратимого неврологического дефицита и инвалидизации. Использование иммуномодулирующих препаратов требует постоянного мониторинга состояния пациента квалифицированными специалистами – неврологами.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Неврологическая симптоматика, формы течения РС многообразны и зависят от локализации поражения, степени активности, индивидуальных особенностей пациента. Наиболее характерными симптомами являются зрительные и чувствительные расстройства, симптомы поражения ствола головного мозга, пирамидная недостаточность, нарушения координации тазовых и когнитивных функций [2, 4]. От 81,2 до 94,5% случаев составляют пациенты с ремитирующим течением РС (РРС), характеризующимся периодами обострения и

клинической стабилизации [2]. Под обострением подразумевают появление новых симптомов (объективно) или новых жалоб пациентов (субъективно), которые появились остро или подостро с длительностью не менее 24 ч. При этом не должно быть лихорадки и признаков инфекционного поражения. Согласно критериям Мак Дональда, понятия «обострение», «атака», «экзацербация» – это синонимы и они характеризуют периоды активности РС [5]. Ремиссия – период стабильного состояния пациента между обострениями, длящийся более 30 дней (1 мес.) [3, 5].

ТЕРАПИЯ РС

Медикаментозная терапия при РС направлена на купирование обострений, изменение течения заболевания и на коррекцию различных симптомов РС. Применение иммуномодулирующих препаратов, изменяющих течение РС, направлено на предупреждение обострений и прогрессирования, замедление темпов нарастания инвалидизации. «Идеальным» критерием эффективности лечения для пациента и врача является отсутствие активности демиелинизирующего процесса (клинических обострений и прогрессирования, активных или новых очагов по данным МРТ головного и спинного мозга), т. е. полный контроль над заболеванием. Однако на сегодняшний день еще не разработан метод лечения, который способен полностью остановить активность аутоиммунного воспаления и нейродегенеративного процесса при РС. Длительная патогенетическая терапия позволяет уменьшить у пациентов количество обострений, снизить скорость прогрессирования и отдалить время стойкой инвалидизации. Более 30 лет назад впервые начали применять ПИТРС, что значительно повлияло на улучшение качества жизни пациентов, дало возможность строить планы на будущее, учиться, делать карьеру, создавать семью, рожать и воспитывать детей.

Первые иммуномодулирующие препараты, изменившие клиническую картину РС, были низкодозные и высокодозные β-интерфероны (с 1993 г.) и глатирамера ацетат (с 1996 г.). Эти препараты доказали свою эффективность, безопасность и хорошую переносимость в длительных непрерывных наблюдательных клинических исследованиях [6–13]. Несмотря на появление новых высокоактивных иммуносупрессивных и моноклональных препаратов, до настоящего времени β-интерфероны и глатирамера ацетат являются «золотым стандартом» и препаратами первой линии при выборе терапии РС.

Во всем мире по истечении срока патентной защиты оригинальные препараты постепенно заменяются на биоаналоги для снижения реальных затрат и обеспечения пациентов ПИТРС. Тенденция наблюдается в РФ при лечении различных неврологических нозологий, в т. ч. и для препаратов, применяемых в лечении РС.

Все пациенты с РРС с 2001 г. по линии закупок Департамента здравоохранения г. Москвы, с 2005 г. – в рамках федеральной программы «Семь высокозатрат-

ных нозологий» (7ВЗН), а с 2020 г. – по программе «14ВЗН»¹ получают иммунную терапию РС (ПИТРС).

С 2010 г. было начато внедрение в практику воспроизведенных препаратов: зарубежных (β-ИНФ 1b – Экставия®, Novartis Pharma, Швейцария; β-ИНФ 1a 22 и 44 мкг для подкожного введения (п/к) – Генфаксон® (MR PHARMA, Аргентина), β-ИНФ 1a 30 мкг для внутримышечного применения (в/м), СинноВекс® (CINNAGEN, Иран) и российских биоаналогов²: β-ИНФ 1b, п/к (интерферон бета-1b, ЗАО «Биокад», Инфибета® 9,6 млн МЕ, АО «Генериум»), β-ИНФ 1a 22 и 44 мкг, п/к (Тебериф®, ЗАО «Биокад») и ГА, п/к (Аксоглатиран ФС® 20 мг, ООО «Натива»; Глатират® 20 мг, АО «Р-Фарм», Тимексон® 20 и 40 мг, п/к, ЗАО «Биокад»). На начальных этапах их применения были отдельные проблемы в переносимости терапии [14, 15], однако эффективность и безопасность биоаналогов была показана в доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo*, клинических исследованиях и подтверждена в постмаркетинговых наблюдениях и в рутинной практике [16].

Глатирамера ацетат (ГА). Одним из первых исследований, согласно международным требованиям надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP)³, было проведено сравнение оригинального препарата Копаксон®-Тева («Тева фармацевтическое предприятие ЛТД», Израиль), российского Тимексона (BCD-063, ЗАО «Биокад») и плацебо. С целью доказательства сходной эффективности и безопасности российского биоаналога ГА исследование проводилось по протоколу⁴ «Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное рандомизированное исследование III фазы с использованием активного препарата сравнения и плацебо у пациентов с РС» [17].

Эффективность терапии РС, как известно, отражается в частоте обострений, в динамике изменений на МРТ, в отсутствии прогрессирования (оценка EDSS⁵ по шкале Куртцке).

В исследование были включены 158 пациентов с достоверным диагнозом «РС». Рандомизация в группы «BCD-063», «Копаксон-Тева» и «плацебо» производилась в соотношении 2:2:1 соответственно. При анализе эффективности после 48 нед. терапии было установлено отсутствие различий между группами «BCD-063» и «Копаксон-Тева» по основным показателям. По результатам оценки первичной конечной точки (количества МРТ-подтвержденных обострений на пациента в год) среднее количество обострений в группе «BCD-063»

составило 0,098361 (стандартное отклонение 0,351422), в группе «Копаксон-Тева» – 0,098361 (стандартное отклонение 0,351422), в группе «плацебо» – 0,178571 (стандартное отклонение 0,390021), $p = 1,0$ (нет статистически значимой разницы групп сравнения). Результаты оценки по шкалам EDSS, MSFC⁶ также показали отсутствие различий между группой BCD-063 и группой препарата Копаксон-Тева [17].

Интерферон бета-1a. Эффективное применение препаратов β-ИНФ 1a у пациентов с РС как с легкой, умеренной, так и с высокой активностью демиелинизирующего процесса было показано более 20 лет назад [13, 18] и подтверждено временем. Однако применение препаратов β-ИНФ 1a ограничено у пациентов с патологией щитовидной железы и печени, а также при наличии в анамнезе судорог, депрессивных эпизодов и других аффективных расстройств [19].

Российский препарат β-ИНФ 1a (BCD-033) по своему составу и дозировкам идентичен оригинальному препарату Ребиф, что было подтверждено сравнительными доклиническими исследованиями *in vitro* и *in vivo*⁷.

Доказательство эквивалентной эффективности и безопасности отечественного препарата β-ИНФ 1a (Тебериф, ЗАО «Биокад») по сравнению с оригинальным препаратом Ребиф® («Мерк Сероно С.п.А.», Италия) и с плацебо у пациентов с РС было получено в другом сравнительном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (BCD-033, III фаза)⁸. В многоцентровый проект было включено 163 пациента с диагнозом «РС» [20]. Рандомизация в группы «Тебериф», «Ребиф» и «плацебо» проводилась в соотношении 1:1:1 соответственно.

При анализе эффективности после 52 нед. исследования была установлена эквивалентность исследуемого препарата и оригинального препарата у пациентов с РС. По результатам оценки первичной конечной точки – показателю CUA (совокупное количество очагов на МРТ в T1-режиме и новых очагов в T2-режиме или случаев увеличения очагов в T2-режиме без двойного сложения) было установлено отсутствие статистически значимых различий ($0,727 \pm 1,042$ и $0,652 \pm 1,059$; $p = 0,7354$, *t*-критерий Стьюдента) в группах «Тебериф» и «Ребиф» соответственно. По другим показателям МРТ, а также по показателям, связанным с обострениями, не было выявлено статистически значимых различий в группах. Установлен благоприятный профиль безопасности и переносимости Теберифа, сопоставимый с профилем безопасности и переносимости Ребифа [20].

БЕЗОПАСНОСТЬ

Местные реакции на введение препаратов первой линии являются одними из наиболее распространенных нежелательных явлений. Частота этих явлений колеблется от 40 до 70% всей популяции пациентов с РС [21, 22].

¹ Федеральный закон №323 – ФЗ от 21.11.2011 в редакции от 31.07.2020 и приказ Департамента здравоохранения Правительства г. Москвы №930 от 30.10.2019 (редакция от 08.04.2020) с изменениями №805 от 11.08.2020. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 №2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год». Режим доступа: <http://base.garant.ru/72861778>.

² Биоаналог – воспроизведенное лекарственное средство, которое может содержать такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в той же лекарственной форме, что и оригинальное биологическое лекарственное средство, используемое в терапии одних и тех же заболеваний, что и оригинальное биологическое лекарственное средство, оказывающее сходный терапевтический эффект, что и оригинальное биологическое лекарственное средство, но имеющее различную с оригинальным биологическим лекарственным средством терапевтическую эффективность (Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010).

³ Режим доступа: <https://www.ich.org/>.

⁴ ClinicalTrials.gov NCT02753088 и РКИ №346 (10.06.15).

⁵ EDSS (Expanded Disability Status Scale) – расширенная шкала оценки степени инвалидизации.

⁶ MSFC (Multiple Sclerosis Functional composite) – шкала комплексной оценки функции при РС.

⁷ Отчет «Об экспериментальном изучении специфической активности и физико-химических свойств интерферона β-1a производства ЗАО «БИОКАД».

⁸ ClinicalTrials.gov: NCT02744222.

В клиническом исследовании был установлен благоприятный профиль безопасности для препаратов ГА (BCD-063 и Копаксон-Тева).

При сравнении частоты регистрации отдельных нежелательных явлений (НЯ) в подавляющем большинстве случаев не выявлено достоверных различий. Большинство НЯ были ожидаемы, поскольку наблюдались в ранее проводимых исследованиях ГА. Местные реакции были наиболее распространены (31,15% в группе исследуемого препарата, 25,4% в группе препарата сравнения и в группе плацебо – 9,86%) и представлены покраснением, болью, зудом, жжением, раздражением, онемением, уплотнением в месте введения, локальной гипертермией (или различным сочетанием данных симптомов). В основном все зарегистрированные местные реакции имели 1-ю степень тяжести, несколько реже встречались местные реакции 2-й степени тяжести. Тяжелых местных реакций зарегистрировано не было. Зарегистрированные серьезные НЯ – острый гастроэнтерит и отек Квинке – были единичными случаями, не повлияли на общий профиль безопасности Тимексона.

Профили безопасности препаратов β-ИНФ 1а в клиническом исследовании BCD-033 были аналогичными в группах «Тебериф» и «Ребиф». Зарегистрированные НЯ в виде гриппоподобного синдрома (лихорадка, общая слабость, чувство жара и озноба, головная боль, повышение температуры тела, изменение концентрации ТТГ в крови) и местных реакций (покраснение, зуд, уплотнение в месте инъекции) являются ожидаемыми и характерными для инъекционных препаратов β-ИНФ.

Полученные данные свидетельствуют о терапевтической эквивалентности отечественных препаратов BCD-063 (Тимексон) и BCD-033 (Тебериф) (ЗАО «БИОКАД») и оригинальных препаратов, соответственно, Копаксон-Тева и Ребиф® («Мерк Сероно С.п.А.», Италия). Это является важным аспектом для дальнейшего применения в практике для лечения пациентов с РРС.

Препараты первой линии для лечения РС зарегистрированы в РФ по следующим показаниям. ГА (Тимексон 20 мг⁹ и 40 мг¹⁰) применяется для лечения РРС, имеющих одно и более обострение в течение года. Тебериф (β-ИНФ 1а 22 мкг и 44 мкг)¹¹ показан у пациентов с первым эпизодом демиелинизации (если существует высокий риск развития клинически достоверного рассеянного склероза) и для лечения пациентов с РРС, у которых заболевание характеризуется двумя или более обострениями за предшествующие два года.

Неуклонный рост числа случаев РС во всем мире, улучшение ранней диагностики, углубление знаний этиологии и патогенеза демиелинизирующих заболеваний способствуют появлению новых групп лекарственных препаратов. Современные ПИТРС позволяют значительно снизить, а иногда полностью контролировать активность демиелинизирующего процесса [2, 3, 17, 20]. У некоторых препаратов статистически достоверно

доказано также влияние на нейродегенеративный компонент аутоиммунного процесса. На современном этапе очень важно индивидуально подобрать препарат для каждого пациента с учетом типа течения, стадии, показателей активности РС, наличия сопутствующей патологии, желания иметь детей, особенностей режима работы и социальной активности индивидуума. Особо хочется обратить внимание на новые и высокоактивные препараты, которые обладают потенциальным риском тяжелых побочных явлений.

Основными критериями выбора препарата из группы ПИТРС являются его эффективность, доказанная в клинических исследованиях, его зарегистрированные показания, персонализированный подход к пациенту и, к сожалению, наличие в регионе.

Сегодня проблем с наличием препаратов первой линии (ГА и β-ИНФ) в РФ нет, но варьирует наличие различных зарегистрированных лекарственных форм, в большей степени связанное с локальным и федеральным финансированием.

В настоящее время выделяют две терапевтические линии, используемые при РС, – индукцию и эскалацию [23]. Метод эскалационной терапии используют большинство неврологов, предпочитая иметь возможность контролировать процесс лечения и, оценивая соотношение пользы/риска, использовать препараты с более благоприятным профилем безопасности, а при неэффективности вначале заменить другим препаратом 1-й линии, а позже решить вопрос о более сильном препарате 2-й линии. Главная цель терапии РС – отсутствие признаков активности (критерий NEDA – “no evidence of disease activity or worsening”) [24]. Чаще в рутинной практике используется NEDA 3 – нет клинической (отсутствие обострений и прогрессирования) и нет МРТ-активности (появление новых и/или активных очаговых изменений в веществе мозга).

Накоплен длительный позитивный опыт при лечении ГА 20 мг п/к ежедневно (15 лет наблюдения, при этом 5 лет практически без обострений) [25]. Есть мнение, что дозировка ГА 40 мг п/к 3 раза в неделю более эффективна, чем 20 мг, и улучшает приверженность к лечению у пациентов за счет уменьшения количества инъекций в неделю [26]. В РФ также накоплен большой положительный опыт применения β-ИНФ. Однако часть пациентов показывает неоптимальный ответ из-за образования нейтрализующих антител (НАТ), которые появляются через 6–18 мес. терапии [27]. В некоторых исследованиях показано влияние фармакогенетических характеристик ГА и β-ИНФ на возможность прогнозирования длительности эффективной терапии [28]. ИНФ-β с осторожностью используют у пациентов с наличием эпилептического синдрома, спастического мышечного тонуса в конечностях, заболеваний щитовидной железы с изменениями показателей функции в крови, артериальной гипертензии, признаков депрессии. При назначении β-ИНФ обязателен регулярный мониторинг в крови уровня печеночных ферментов, лимфоцитов, тромбоцитов, гормонов щитовидной железы, суицидальных мыслей.

⁹ Тимексон® – регистрационное удостоверение ЛП-003875 2017-07-20.

¹⁰ Тимексон® – регистрационное удостоверение ЛП-005103 2018-10-10.

¹¹ Тебериф® – регистрационное удостоверение ЛП-004137 2017-02-13.

Причинами отмены могут быть выраженные местные реакции (уплотнения, липотрофии, зуд, значительные покраснения или синяки) и постоянные, длительные гриппоподобные реакции. Во время терапии ГА возможны также выраженные локальные реакции с развитием липотрофий и некроза кожи, у 5% больных развивается системная реакция (отек Квинке или панические атаки).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выбор терапии первой линии глубоко индивидуален и обусловлен клинической и радиологической активностью при первом обращении пациента с установленным диагнозом. При этом обязательно учитываются противопоказания, характерные для каждого препарата, потенциальный риск для пациента (например, нежелательно назначать таблетированный препарат 1-й линии терифлуномид молодым девушкам, планирующим беременность). Причинами отмены бета-интерферонов могут быть стойкий выраженный гриппоподобный синдром и местные локальные реакции, выраженный спастический мышечный тонус, повышение уровня печеночных ферментов и гормонов щитовидной железы, развитие эпилептического синдрома. При длительном использовании глатирамера ацетата возможно развитие липотрофий в местах инъекций и иногда развитие системной реакции непереносимости по типу панических атак.

Если пациента при выполнении инъекций беспокоит длительная локальная болезненность, то возможно переключение терапии в рамках первой линии (смена инъекционного препарата или перевод на таблетированное средство). Традиционно неврологи сначала используют смену одного препарата на другой из первой линии ПИТРС (вместо β -ИНФ назначают ГА или наоборот) при сохранении активности демиелинизирующего процесса по данным клинического осмотра и МРТ-исследований [2, 3]. Также имеется опыт использования разных β -ИНФ у одного пациента, что связано с разным способом получения интерфероновых препара-

тов и разными вспомогательными наполнителями (например, у некоторых пациентов развивается аллергия на уксусную кислоту). Согласно клиническим рекомендациям, перевод пациента в рамках первой линии при оптимальном ответе возможен при наличии выраженных НЯ, влияющих на качество жизни пациента¹². Однако не стоит забывать, что при наличии высокоактивного РС для предотвращения прогрессирования заболевания и инвалидизации пациента необходим более ранний перевод на терапию второй линии (индукционная тактика лечения). Безопасность лечения в каждом конкретном случае является таким же важным фактором при выборе ПИТРС, как и приверженность пациента терапии. Инъекционные препараты доказали свою эффективность и хорошую переносимость в период их длительного применения. Препарат представляется оптимальным для пациента, если длительное время нет обострений или минимальное их количество, нет прогрессирования и отсутствует отрицательная динамика по данным контрольных МРТ-исследований. В такой ситуации нецелесообразно отменять или заменять препарат. Данная стратегия применяется в отношении всей иммунопатогенетической терапии РС. Очень важна роль лечащего врача, который объясняет пациенту на приеме о необходимости продолжения терапии, о негативных последствиях отмены ПИТРС в виде риска возникновения активности демиелинизирующего процесса, о взаимозаменяемости, безопасности и эффективности воспроизведенных препаратов.

Безусловно, назначение оптимальной терапии является сложной задачей и должно основываться на индивидуальных характеристиках пациента и заболевания, наличии препарата, знаниях механизмов действия лекарственных средств, применении оценки соотношения риска/пользы в каждом конкретном случае.

Поступила / Received 07.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 26.10.2020
Принята в печать / Accepted 02.11.2020

¹² Проект клинических рекомендаций по рассеянному склерозу, 2018. Режим доступа: https://www.ructrims.org/files/клини_рекPC_2019_3.docx.

Список литературы

- Browne P, Chandraratna D, Angood C., Baker C., Taylor B.V., Thompson A.J. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: a growing global problem with wide-spread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022–1024. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768.
- Захарова М.Н. (ред.). *Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения*. М.: Медиа Менте; 2018. 240 с. Режим доступа: <https://www.mmbok.ru/catalog/newrologija/neurology/110022-detail>.
- Гусев Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н. (ред.). *Рассеянный склероз*. М.: Реал Тайм; 2011. 528 с. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/rasseyannyj-skleroz>.
- Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B.G. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938–952. doi: 10.1056/NEJM200009283431307.
- Thompson A.J., Banwell B.L., Barco F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Байдина Е.В., Бойко А.Н., Брюхов В.В., Гусев Е.И., Дубчак Л.В., Завалишин И.А. и др. Результаты клинического исследования российского биоана-
- лога интерферона β -1b. *Неврологический вестник*. 2010;XLII(1):41–48. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1027-4898/article/view/13579>.
- Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A., Ford C.C., Goldstein J., Lisak R.P. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: result of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995;45(7):1268–1276. doi: 10.1212/wnl.45.7.1268.
- Uitendaele B., Constantinescu C., Cornelisse P., Jeffrey D., Kappos L., Li D. et al. Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow up study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(1):3–14. doi: 10.1177/1756285610391693.
- Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Демина Т.Л., Лаш Н.Ю., Овчаров В.В., Попова Е.В. и др. Эффективность и переносимость глатирамера ацетата (копаксона) при длительном использовании: 10-летний опыт Московского городского центра рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2012;112(2):86–92. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/>

- issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/2/031997-72982012237/annotation.
- Jonson K.P., Ford C.C., Lisakk R.P., Wolinsky J.S. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(1):42–47. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00351.x.
 - Comi G., Filippi M., Wolinsky J.S. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging measured disease activity and burden in patient with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol.* 2001;49(3):290–297. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11261502/>.
 - Blumhardt L.D. Interferon beta-1a. In: Hawkins C.P., Wolinsky J.S. (eds). *Principles of Treatments in Multiple Sclerosis.* Oxford: Butterworth Heinemann; 2000. pp. 38–70. Available at: <https://www.goodreads.com/book/show/3440239-principles-of-treatments-in-multiple-sclerosis>.
 - Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet.* 1998;352(9139):1498–1504. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9820297/>.
 - Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Демина Т.Л., Кукель Т.М., Лащ Н.Ю. и др. Опыт применения российского биоаналога интерферона бета-1b (инфибета) в повседневной практике центра рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(10):93–96. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/10/031997-729820131035>.
 - Завалишин И.А., Пирадов М.А., Бойко А.Н., Никитин С.С., Спирина Н.Н., Переседова А.В. (ред.). *Аутоиммунные заболевания в неврологии.* М.: Здоровье человека; 2014. Т. 1, с. 285–344. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23557116>.
 - Касаткин Д.С., Спирина Н.Н., Бойко А.Н., Степанов И.О., Спирина Н.Н., Баранова Н.С. Результаты открытого проспективного исследования биоаналогов β-интерферонов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2016;116(2):68–73. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2016/2/261997-729820150211/annotation>.
 - Бойко А.Н., Лащ Н.Ю., Шаранова С.Н., Захарова М.Н., Трифонова О.В., Симивин Т.О. и др. Сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов глатирамера ацетата 20 мг у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения. *Журнал неврологии и психиатрии. Спецвыпуски.* 2016;116(10):61–67. doi: 10.17116/jnevro201611610261-67.
 - PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon beta 1a in relapsing MS. *Neurology.* 2001;56(12):1628–1636. doi: 10.1212/wnl.56.12.1628.
 - Walther E.U., Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology.* 1999;53(8):1622–1627. doi: 10.1212/wnl.53.8.1622.
 - Бойко А.Н., Босенко Л.П., Василовский В.В., Волкова Л.И., Захарова М.Н., Котов С.В. и др. Сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов интерферона бета-1а для подкожного введения у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения. *Журнал неврологии и психиатрии. Спецвыпуски.* 2017;117(2):107–113. doi: 10.17116/jnevro201711722107-113.
 - Baum K., O’Leary C., Coret Ferrer F., Klímová E., Procházková L., Bugge J. Comparison of injection site pain and injection site reactions in relapsing remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta 1 a or 1b. *Mult Scler.* 2007;13(9):1153–1160. doi: 10.1177/1352458507079291.
 - Edgar C.M., Brunet D.G., Fenton P., McBride E.V., Green P. Lipatrophy in patient with multiple sclerosis on glatiramer acetate. *Can J Neurol Sci.* 2004;31(1):58–63. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15038472>.
 - Rieckmann P. Concept of induction and escalating therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;277(Suppl. 1):S42–S45. doi: 10.1016/S0022-510X(09)70012-7.
 - Nicon R., Bergvali N., Tomic D., Sficas N., Cutter G., Govannoni G. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Adv Ther.* 2014;31(11):1134–1154. doi: 10.1007/s12325-014-0167-z.
 - Boyko A. Long-term results of the first line DMT depend on the presence of minimal MS activity during first years of therapy; data of 15 years observation. *Mult Scl and Dem Disor.* 2016;1:14. doi: 10.1186/s40893-016-0015-x.
 - Wolinsky J.S., Borresen T.E., Dietrich D.W., Wynn D., Sidi J., Steinerman J.R. et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three times weekly versus 20 mg daily in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scl and Rel Disor.* 2015;4(4):370–376. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.005.
 - Paolicelli D., Manni A., Iaffaldano A., Lecce V., D’Onghia M., Iaffaldano P., Trojano M. The role of neutralizing antibodies to interferon beta as a biomarker of persistent MRI activity in Multiple sclerosis: a 7 year observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(8):1025–1029. doi: 10.1007/s00228-016-2073-6.
 - Tsareva E., Kulakova O., Boyko A., Favorova O. Pharmacogenetics of multiple sclerosis: personalized therapy with immunomodulatory drugs. *Pharmacogenet genomics.* 2016;26(3):103–115. doi: 10.1097/FPC.0000000000000194.

References

- Browne P., Chandraratna D., Angood C., Baker C., Taylor B.V., Thompson A.J. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014;83(11):1022–1024. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768.
- Zakharova M.N. (ed.). *Multiple sclerosis: issues of diagnosis and treatment.* Moscow: Media Mente; 2018. 240 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mmbook.ru/catalog/newrologija/neurologyo/110022-detail>.
- Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boyko A.N. (eds.). *Multiple sclerosis.* Moscow: Real Taym; 2011. 528 p. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/rasseyannyi-skleroz>.
- Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B.G. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938–952. doi: 10.1056/NEJM200009283431307.
- Thompson A.J., Banwell B.L., Barchof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Baidina E.V., Boyko A.N., Brukhov V.V., Gusev E.I., Dubchak L.V., Zavalishin I.A. et al. Results of clinical study of russian Bioanalogue for interferon-beta-1b. *Nevrologicheskij vestnik = Neurology bulletin.* 2010;XLII(1):41–48. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1027-4898/article/view/13579>.
- Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A., Ford C.C., Goldstein J., Lisak R.P. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: result of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 1995;45(7):1268–1276. doi: 10.1212/wnl.45.7.1268.
- Uitdehaag B., Constantinescu C., Cornelisse P., Jeffry D., Kappos L., Li D. et al. Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow up study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(1):3–14. doi: 10.1177/1756285610391693.
- Boyko A.N., Davydovskaia M.V., Demina T.L., Lashch N.Iu., Ovcharov V.V., Popova E.V. et al. Efficacy and tolerability of long-term using of glatiramer acetate (copaxone): a 10 year-study in the Moscow Municipal Multiple Sclerosis center. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(2):86–92. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/2/031997-72982012237/annotation>.
- Jonson K.P., Ford C.C., Lisakk R.P., Wolinsky J.S. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-years data. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(1):42–47. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00351.x.
- Comi G., Filippi M., Wolinsky J.S. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging measured disease activity and burden in patient with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol.* 2001;49(3):290–297. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11261502/>.
- Blumhardt L.D. Interferon beta-1a. In: Hawkins C.P., Wolinsky J.S. (eds). *Principles of Treatments in Multiple Sclerosis.* Oxford: Butterworth Heinemann; 2000. pp. 38–70. Available at: <https://www.goodreads.com/book/show/3440239-principles-of-treatments-in-multiple-sclerosis>.
- Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet.* 1998;352(9139):1498–1504. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9820297/>.

14. Popova E.V., Boyko A.N., Davydovskaya M.V., Demina T.L., Kukul'ut.M., Lashch N.Yu. et al. The first experience of the use the Russian interferon-1b biosimilar (infibeta) in the daily practice of the Moscow Center of Multiple Sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(10):93–96. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/10/031997-729820131035>.
15. Zavalishin I.A., Piradov M.A., Boyko A.N., Nikitin S.S., Spirin N.N., Peresedov A.V. (eds.). *Autoimmune diseases in neurology*. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2014. Vol. 1, pp. 285–344. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23557116>.
16. Kasatkin D.S., Spirin N.N., Boiko A.N., Stepanov I.O., Spirina N.N., Baranova N.S. The results of an open prospective study of β -interferon biosimilars (an Yaroslavl' cohort). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(2):68–73. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2016/2/261997-729820150211/annotation>.
17. Boyko A.N., Lashch N.Yu., Sharanova S.N., Zakharova M.N., Trifonova O.V., Simaniv T.O. et al. Comparative, placebo-controlled clinical study of efficacy and safety of glatiramer acetate 20 mg in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the first year of the study. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(10):61–67. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201611610261-67.
18. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon beta 1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001;56(12):1628–1636. doi: 10.1212/wnl.56.12.1628.
19. Walther E.U., Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999;53(8):1622–1627. doi: 10.1212/wnl.53.8.1622.
20. Boyko A.N., Bosenko L.P., Vasilovskiy V.V., Volkova L.I., Zakharova M.N., Kotov S.V. et al. A comparative placebo-controlled clinical study on the efficacy and safety of interferon beta-1a for subcutaneous injections in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the first year of observations. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(2):107–113. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201711722107-113.
21. Baum K., O'Leary C., Coret Ferrer F., Klímová E., Procházková L., Bugge J. Comparison of injection site pain and injection site reactions in relapsing remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta 1 a or 1b. *Mult Scler*. 2007;13(9):1153–1160. doi: 10.1177/1352458507079291.
22. Edgar C.M., Brunet D.G., Fenton P., McBride E.V., Green P. Lipoatrophy in patient with multiple sclerosis on glatiramer acetat. *Can J Neurol Sci*. 2004;31(1):58–63. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15038472/>.
23. Rieckmann P. Concept of induction and escalating therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009;277(Suppl. 1):S42–S45. doi: 10.1016/S0022-510X(09)70012-7.
24. Nicon R., Bergvali N., Tomic D., Sficas N., Cutter G., Govannoni G. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Adv Ther*. 2014;31(11):1134–1154. doi: 10.1007/s12325-014-0167-z.
25. Boyko A. Long-term results of the first line DMT depend on the presence of minimal MS activity during first years of therapy; data of 15 years observation. *Mult Scl and Dem Disor*. 2016;1:14. doi: 10.1186/s40893-016-0015-x.
26. Wolinsky J.S., Borresen T.E., Dietrich D.W., Wynn D., Sidi J., Steinerman J.R. et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three time weekly versus 20 mg daily in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scl and Rel Disor*. 2015;4(4):370–376. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.005.
27. Paolicelli D., Manni A., Iaffaldano A., Lecce V., D'Onghia M., Iaffaldano P., Trojano M. The role of neutralizing antibodies to interferon beta as a biomarker of persistent MRI activity in Multiple sclerosis: a 7 year observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(8):1025–1029. doi: 10.1007/s00228-016-2073-6.
28. Tsareva E., Kulakova O., Boyko A., Favorova O. Pharmacogenetics of multiple sclerosis: personalized therapy with immunomodulatory drugs. *Pharmacogenet genomics*. 2016;26(3):103–115. doi: 10.1097/FPC.0000000000000194.

Информация об авторе:

Лашч Наталия Юрьевна, к.м.н., доцент, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: lashn@mail.ru

Information about the author:

Nataliia Yu. Lashch, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical genetics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: lashn@mail.ru