Российский опыт использования препарата генфаксон для лечения пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом

К.З. БАХТИЯРОВА[1], О.В. БРАГИНА[2], Я.В. ВЛАСОВ[3], И.В. ГРЕШНОВА[4], Е.П. ЕВДОШЕНКО[5]*, Э.И. ИВАНИШЕНКОВА[6], Е.И. КАИРБЕКОВА[5], Е.Н. КАРНАУХОВА[7], Н.А. КОРОТКЕВИЧ[8], А.В. ЛЕЛЮХИНА[9], И.С. ПРОТАСОВ[10], Е.В. РЫБИНА[11], А.И. САЖНЕВ[12], А.А. СКОРОМЕЦ[5], О.А. СОЛДАТОВА[13], Ю.В. ТРИНИТАТСКИЙ[14], А.С. ФЕДЯНИН[15], С.Н. ЧЕЛНОКОВА[16], В.Д. ШАБАНОВА[17], Р.Р. ШАРИПОВА[5], Е.А. ЩЕГОЛЬКОВА[5], И.А. ЯМПОЛЬСКАЯ-ГОСТЕВА[18]

[1]ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Центр рассеянного склероза, Уфа; [2]БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж; [3]ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Самара; [4]ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; [5]Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербургский городской Центр рассеянного склероза и аутоиммунных заболеваний, Санкт-Петербург; [6]МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25», Волгоград; [7]БМУ «Курская областная клиническая больница», Курск; [8]ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово; [9]ГУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Клинико-диагностический центр, Пенза; [10]БУЗ Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница №7», Воронеж; [11]ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница», поликлиническое отделение, Липецк; [12]ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница», Тамбов; [13]БУЗ Омской области «Клинико-диагностический центр», Омск; [14]ГБУЗ «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону; [15]Краевое БУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул; [16]ГБУЗ «Рязанская областная клиническая больница», Рязань; [17]ГБУЗ «Калининградская областная клиническая больница», Калининград; [18]ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург

Experience of using genfaxon for treating patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Russian Federation

K.Z. BAHTIYAROVA, O.V. BRAGINA, YA.V. VLASOV, I.V. GRESHNOVA, E.P. EVDOSHENKO, E.I. IVANISHENKOVA, E.I. KAIRBEKOVA, E.N. KARNAUHOVA, N.A. KOROTKEVICH, A.V. LELYUHINA, I.S. PROTASOV, E.V. RYBINA, A.I. SAZHNEV, A.A. SKOROMETS, O.A. SOLDATOVA, YU.V. TRINITATSKIY, A.S. FEDYANIN, S.N. CHELNOKOVA, V.D. SHABANOVA, R.R. SHARIPOVA, E.A. SHCHEGOLKOVA, I.A. YAMPOLSKAYA-GOSTEVA

G.G. Cuvatov's Republican Clinical Hospital, Center of Multiple Sclerosis, Ufa; Voronezh Regional Clinical Hospital №1», Voronezh; Samara State Medical University, Samara; Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; City Clinical Hospital 31, Center of Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases, Saint-Petersburg; City Clinical Emergency Care Hospital №25, Volgograd; Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk; Kemerovo Regional Clinical Hospital №1, Kemerovo; N.N. Burdenko's Penza Regional Clinical Hospital; Clinical-Diagnostic Center, Penza; Voronezh City Clinical Hospital №7, Voronezh; Lipetsk Regional Clinical Hospital, Lipetsk; Tambov Regional Clinical Hospital, Tambov; Clinical-Diagnostic Center, Omsk; Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don; Regional Clinical Hospital, Barnaul; Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan; Kaliningrad Regional Clinical Hospital, Kaliningrad; Orenburg Regional Clinical Hospital, Orenburg

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Используемые в России в настоящий момент препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), являются биоаналогами, переносимость и эффективность которых требуют детального изучения. В работе представлен анализ данных по двум ретроспективно-проспективным наблюдательным программам по сбору данных по эффективности и безопасности лечения пациентов с рассеянным склерозом интерфероном β-1а — генфаксон (Аргентина). **Цель работы** — определение профиля эффективности и безопасности препарата генфаксон в рутинной клинической практике в России. **Материал и методы.** Наблюдение велось в центрах РС в 18 городах РФ. Всего в программу были включены 649 пациентов в возрасте от 18 до 68 лет с общим баллом по шкале EDSS не больше 6,0. Период наблюдения составлял 12 мес. Первую группу составляли пациенты, ранее не получавшие ПИТРС, вторую группу — пациенты, ранее получавшие терапию интерфероном β-1а или другими ПИТРС. Математическая обработка результатов проводилась с применением критерия значимости χ^2, *t*-критерия Стьюдента для анализа независимых выборок. **Результаты.** За период наблюдения не было выявлено ни одного серьезного нежелательного явления. В группе пациентов, ранее не получавших терапию ПИТРС, отмечено значимо ($p<0,05$) меньшее количество нежелательный явлений, зарегистрированных на фоне терапии препаратом генфаксон по сравнению с группой пациентов, получавших ПИТРС ранее в качестве предшествующей терапии. Показатели эффективности сопоставимы с данными, опубликованными для препарата ребиф. **Выводы.** Данные, полученные при анализе большой популяции пациентов, позволяют говорить о безопасности и эффективности препарата генфаксон для лечения рецидивирующей формы РС, сопоставимой с безопасностью и эффективностью оригинального препарата ребиф.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, интерферон β-1а, генфаксон, переносимость, эффективность.*

© Коллектив авторов, 2014

*e-mail: e.evdoshenko@gmail.com

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune demyelinating disorder of the central nervous system. Nowadays some disease-modifying drugs (DMD) in the Russian Federation (RF) are biosimilars. Their full spectrum of tolerability and efficacy is to be determined. Here we present results of two retrospective-prospective studies on efficacy and safety of a biosimilar interferon beta-1a (genfaxon) in treatment of MS in the RF. **Aims.** determination of safety and efficacy profile of genfaxon in a routine neurological practice in the RF. **Materials and Methods.** Trials were performed in 18 MS centers in the RF. A total of 649 patients aged from 18 to 68 years with the EDSS score no more than 6.0 were treated with genfaxon for 12 months. The first group was comprised of 'naïve' patients without previous history of DMD administration. There were patients in the second group which have already received some of DMD. Statistical analysis was performed with the help of significance criteria (χ-square), t-criteria of Student for analysis of independent samplings. **Results.** There were no serious adverse events during the period of the study. "Naïve" patients had significantly lower number of adverse events, than patients with previous history of DMD usage. Efficacy results were comparable with results published for the Rebif. **Conclusions.** Data, received from the studies show equal efficacy and tolerability of genfaxon compared with original DMD Rebif.

Key words: *multiple sclerosis, interferon beta-1a, genfaxon, tolerability, efficacy.*

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), дебютирующее преимущественно в молодом возрасте и в большинстве случаев, при естественном течении, приводящее к инвалидности [1—7]. Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), могут снизить частоту и тяжесть обострений, замедлить темп нарастания неврологического дефицита. При этом они обладают рядом побочных эффектов [3, 8—10].

Одним из представителей ПИТРС является препарат ребиф — высокоочищенный рекомбинантный интерферон ß-1a (IFNß-1a). Эффективность препарата ребиф при РС была подтверждена в многоцентровых международных клинических исследованиях [11—13]. В связи с прекращением действия патентной защиты на целый ряд лекарственных препаратов, применяемых для лечения пациентов с РС, в Российской Федерации (РФ) появляются аналоги оригинальных лекарственных средств (ЛС) — дженерики (в случае химического синтеза молекулы) и биоаналоги (в случае биологического производства ЛС). Учитывая высокую стоимость оригинальных ПИТРС, внедрение в практику препаратов дженериков и биоаналогов, не уступающих по безопасности, переносимости и эффективности оригинальным ЛС, видится оптимальным. Учитывая многокомпонентную сложность производства, контроль качества и многих других факторов, дженерики и биоаналоги нуждаются в более пристальном изучении их биоэквивалентности, иммуногенности, безопасности, переносимости и эффективности не только до их регистрации, но и после их «выхода на рынок» (в рутинной клинической практике врача) [14].

Препарат генфаксон (Лаборатория Тютор С.А.С.И. Ф.И.А., Аргентина) — биоаналог препарата ребиф, высокоочищенный рекомбинантный IFNß-1a. С целью контроля эффективности и безопасности препарата генфаксон в рутинной клинической практике в РФ были проведены две ретроспективно-проспективные наблюдательные программы по сбору данных по эффективности и безопасности лечения пациентов с РС — генфаксон (далее излагается программа).

Материал и методы

В программах проводился сбор данных по безопасности и эффективности препарата генфаксон. На момент включения пациентов и в течение периода наблюдения все пациенты получали препарат генфаксон в рамках Федеральной программы «7 нозологий». Критериями включения были: возраст от 18 до 68 лет (в исследование включались пациенты как длительное время находившиеся на терапии IFNß-1a и другими ПИТРС, так и пациенты, получающие лечение препаратом генфаксон в качестве стартовой терапии); рецидивирующая форма РС, общий балл по шкале EDSS не более 6,0; подписанная пациентом форма информированного согласия. Препарат генфаксон назначался согласно рекомендациям, изложенным в инструкции по применению в дозе, определенной лечащим врачом. Все пациенты на момент подписания информированного согласия получали генфаксон в дозе 44 мкг. Период ретроспективно-проспективного сбора информации составил не более 12 мес. Карты учета пациента заполнялись и дополнялись лечащим врачом на основании записей в амбулаторных картах пациентов за следующие периоды наблюдения: 1—3, 4—6, 7—9 мес и 10—12 мес с момента начала терапии препаратом генфаксон. На каждом визите проводилась оценка данных физикального обследования; оценка нежелательных явлений; подсчет общего балла по шкале EDSS, оценка обострений за предыдущий период; части пациентов, участвующих в наблюдательной программе по эффективности, было выполнено МРТ головного мозга с контрастированием; у части пациентов выполнялись клинический и биохимический анализы крови; исследование уровня гормонов щитовидной железы в крови в соответствии со стандартом медицинской помощи больным РС.

Пациенты были разделены на две группы: группа I — пациенты, ранее не получавшие ПИТРС, которым генфаксон назначался в качестве стартовой терапии, группа II — пациенты, получавшие терапию любым из ПИТРС до начала лечения препаратом генфаксон. Сбор данных по безопасности проводился в 17 центрах 16 городов РФ (Санкт-Петербург, Волгоград, Ростов-на-Дону, Липецк, Воронеж, Калининград, Барнаул, Кемерово, Рязань, Ульяновск, Пенза, Омск, Оренбург, Уфа, Тамбов, Курск). Всего в программу были включены 649 человек в возрасте 18—68 лет, из них 232 (35,7%) мужчины и 417 (64,3%) женщин. Средний возраст пациентов на момент начала терапии генфаксоном составил 38,2±10,97 года. Продолжительность заболевания до начала лечения препаратом генфаксон в среднем составила 7,8±6,85 года.

Программа по сбору данных по эффективности терапии проводилась на базе Санкт-Петербургского Городского Центра рассеянного склероза, СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31». В программе приняли

участие 200 пациентов: 91 мужчина (45,5%) и 109 женщин (54,5%) в возрасте от 18 до 66 лет. Средний возраст пациентов на момент начала лечения исследуемым препаратом составил 37,0±10,51 года. Продолжительность заболевания до начала терапии препаратом генфаксон в среднем составила 9,8±8,40 года.

Для анализа полученных данных использовались методы описательной статистики. Проводился расчет средних величин, стандартных отклонений, минимума, максимума, 95% доверительных интервалов, относительных величин. Математическая обработка результатов проводилась программным продуктом Statistica v.10 с применением критерия значимости χ^2, *t*-критерий Стьюдента для анализа независимых выборок. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался при уровне значимости ⩽0,05 либо ⩽0,1 в зависимости от используемого метода. В каждом конкретном случае указывалась фактическая величина уровня значимости. Кроме того, использовались методы аналитической статистики. Так, для изучения разностей в показателях центральной тенденции двух генеральных совокупностей на основе парных наблюдений, использовался непараметрический критерий знаков (Sign test). Анализ полученных данных проводили как раздельно в каждой из групп пациентов, так и между группами I и II. Для подтверждения сопоставимости исследуемых групп пациентов проводился дисперсионный анализ (ANOVA), подтвердивший отсутствие значимых различий (лямбда Уилкса=0,96; F-критерий Фишера [2, 197]=4,29; p=0,02) по полу, возрасту и длительности заболевания между пациентами I и II исследуемых групп. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение ($m \pm SD$).

Результаты

Безопасность и переносимость: группу I составили 270 (41,6%) человек, группу II — 379 (58,4%) пациентов. За весь период наблюдения частота регистрации местных, системных и сочетанных нежелательных явлений (НЯ) в группе II значимо превышала количество зарегистрированных НЯ в группе пациентов I, которым генфаксон был назначен в качестве стартовой терапии (p<0,001).

Как следует из представленных на **рис. 1** данных, при раздельном анализе динамики каждого из пулов НЯ в каждой из исследуемых групп пациентов было подтверждено уменьшение количества пациентов с зарегистрированными нежелательными явлениями (местными, системными, сочетанными) при увеличении длительности терапии генфаксоном.

Тенденции к уменьшению НЯ в обеих группах пациентов (без предшествующей терапии и с терапией ПИТРС в анамнезе) значимо не отличались друг от друга. Анализ тенденций НЯ для двух групп пациентов проводился статистическим методом Sign test. Так, значимость различий в динамике местных и системных НЯ p=0,13, а при сочетанном проявлении местных и системных НЯ значимость различий составила p=0,62. Более того, было показано, что у пациентов, которым препарат генфаксон назначался в качестве стартовой терапии (группа пациентов I), количество местных, системных и сочетанных НЯ было значимо ниже, чем в группе пациентов с предшествующей терапией ПИТРС в анамнезе (группа пациентов II).

Было показано значимое уменьшение количества зарегистрированных НЯ (местных, системных и сочетанных) при увеличении длительности терапии препаратом генфаксон (p<0,05), что согласуется с данными, опубликованными для других препаратов IFNβ [11, 13]. Данные по динамике зарегистрированных НЯ представлены на **рис. 2**.

Местные НЯ были представлены гиперемией и болью в месте введения (100% всех зарегистрированных местных НЯ в рамках наблюдения), случаев некроза кожи зарегистрировано не было. Среди системных побочных эффектов преобладали гриппоподобный синдром (от 74,4% всех зарегистрированных системных НЯ до 64,6% к концу ана-

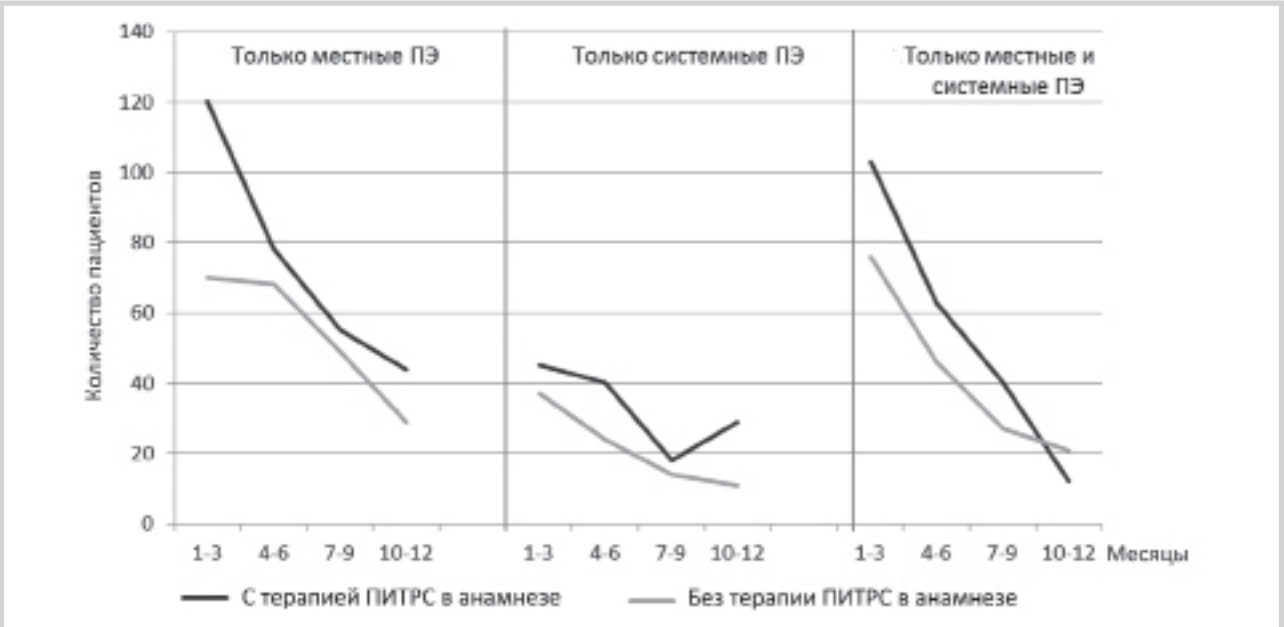

Рис. 1. **Сравнительная динамика количества пациентов только с местными, только с системными и с местными и системными побочными эффектами (ПЭ) в течение года в зависимости от используемой терапии в анамнезе.**

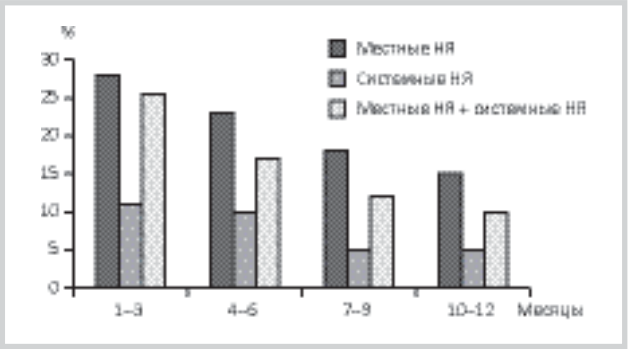

Рис. 2. **Динамика местных, системных и сочетанных (местных и системных) НЯ на фоне терапии препаратом генфаксон (% от всего количества пациентов).**

лизируемого периода), головокружение, обмороки, бессонница, тревога, депрессия (от 7,7 до 9,1% к концу периода наблюдения), аллергические реакции (кожная сыпь, зуд до 6,8%), тахикардия, повышение АД, аритмия (от 6,4 до 11,4% к концу периода наблюдения), боль в животе, тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита (от 3,2 до 3,4% к концу анализируемого периода). Обращает на себя внимание некоторое нарастания относительного количества указанных системных НЯ в общем пуле зарегистрированных системных НЯ к концу периода наблюдения. Выявленное нарастание вышеуказанных системных НЯ не является статистически значимым ($p<0,05$) и, возможно, связано с относительным перераспределением вклада каждого из типов системных НЯ на фоне уменьшения их абсолютного количества.

Все зарегистрированные в рамках наблюдательной программы НЯ были оценены по степени тяжести. Результаты анализа представлены в **таблице**.

Как следует из представленных в **таблице** данных, на протяжении всего периода наблюдения преобладали НЯ легкой и средней степени тяжести как местного, так и системного характера.

Для анализа динамики общего количества НЯ, зарегистрированных на фоне терапии генфаксоном, была рассчитана кумулятивная кривая зависимости общего количества зарегистрированных НЯ от длительности терапии. Результаты анализа представлены на **рис. 3**.

Как следует из представленных на **рис. 3** данных, общее количество зарегистрированных НЯ (местных, системных и сочетанных) значимо уменьшается при увеличении длительности терапии генфаксоном ($p<0,05$), что согласуется с данными, опубликованными для других препаратов IFNβ [3, 4]. Гриппоподобный синдром, как проявление системных НЯ, требовал назначения НПВС в 6,4% случаев.

В ходе анализа была выявлена тенденция к уменьшению количества НЯ при увеличении длительности терапии препаратом генфаксон («адаптация» пациентов к терапии). Для подтверждения «адаптации» пациентов к терапии и нарастания количества пациентов без НЯ при увеличении длительности терапии генфаксоном был проведен раздельный сравнительный анализ скорости убывания зарегистрированных нежелательных явлений в исследуемых группах пациентов. Результаты анализа представлены на **рис. 4**.

Как следует из представленных на **рис. 4** данных, более выраженная динамика убывания НЯ и прироста количества пациентов без НЯ при увеличении длительности терапии генфаксоном отмечалась в группе пациентов с предшествующей терапией ПИТРС в анамнезе (II исследуемая группа пациентов). Несмотря на значимо большее количество зарегистрированных НЯ во II группе пациентов, именно в данной группе отмечались более выраженный прирост пациентов без НЯ и значимое уменьшение количества зарегистрированных НЯ при увеличении длительности терапии генфаксоном.

При ретроспективном анализе было выявлено, что 53 пациента прекратили терапию генфаксоном в разные сроки от ее начала. Прекращение лечения в течение 1—3 мес от начала терапии отмечено у 20 (3,08%) пациентов. Причинами прекращения были: беременность — 1 (0,16%) человек, язвенная болезнь желудка — 1 (0,16%) человек, непереносимость терапии в связи с выраженными НЯ — 13 (2,0%) человек (без уточнения характера НЯ — 10 человек, по причине развития системных НЯ — 2 человека, местных НЯ — 1 человек), психовегетативные кризы — 1 (0,16%), отъезд пациента из региона — 1 (0,16%), переход на другой препарат — 3 (0,46%) человека. В течение 4—6 мес лечение прекратили 13 (2,12%) больных. Причинами прекращения лечения стали выраженные НЯ — 7 (1,14%), планируемая беременность — 1 (0,16%), переход на другой препарат — 2 (0,33%), нежелание самого пациента продолжать терапию — 2 (0,33%), персистирование гепатита — 1 (0,16%). Прекращение терапии в течение 7—9 мес отмечено у 10 (1,83%) пациентов. Причинами прекращения терапии были: выраженные НЯ — 1 (0,18%), нежелание самого пациента продолжать терапию — 2 (0,37%), беременность — 2 (0,37%), переход болезни во вторично-прогрессирующее течение — 1 (0,18%), переход на другой препарат — 4 (0,73%). В течение 10—12 мес те-

Степень тяжести НЯ, зарегистрированных на фоне терапии препаратом генфаксон (данные представлены на количество случаев)

Тяжесть побочных эффектов	Длительность терапии препаратом генфаксон, мес			
	1—3	4—6	7—9	10—12
Местные (*n* — количество случаев):				
легкая	270 (42,9%)	208 (33,9%)	155 (28,4%)	112 (23,48)
средняя	72 (11,5%)	36 (5,9%)	11 (2,0%)	8 (1,7%)
тяжелая	2 (0,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Системные:				
легкая	224 (31,6%)	176 (26,5%)	97 (17,0%)	78 (15,7%)
средняя	76 (10,7%)	34 (5,1%)	16 (2,8%)	9 (1,8%)
тяжелая	7 (1,0%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0%)

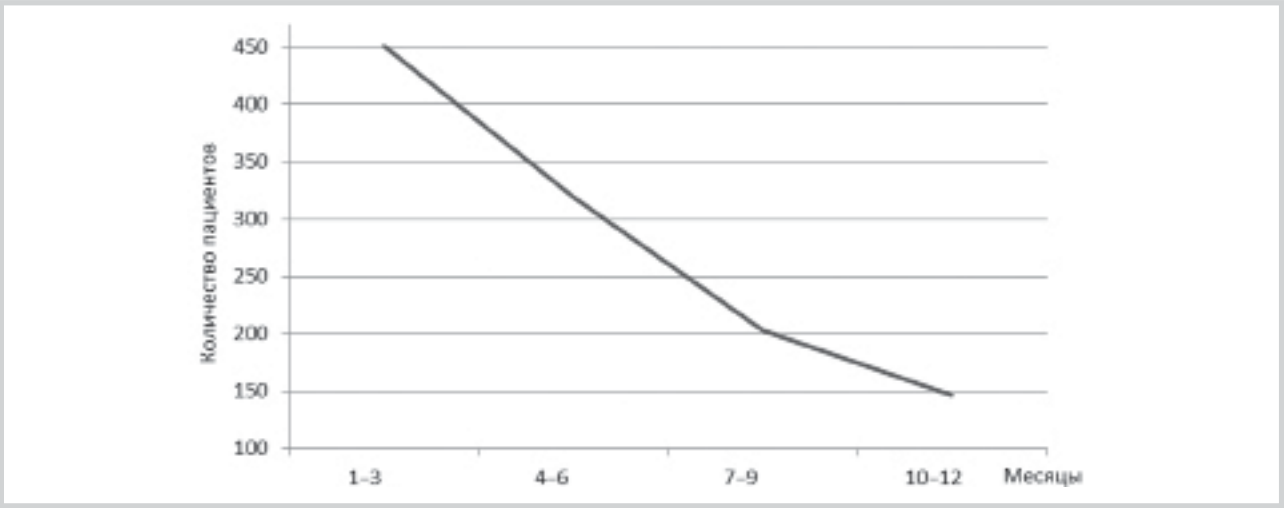

Рис. 3. **Динамика всех НЯ на фоне терапии генфаксоном.**

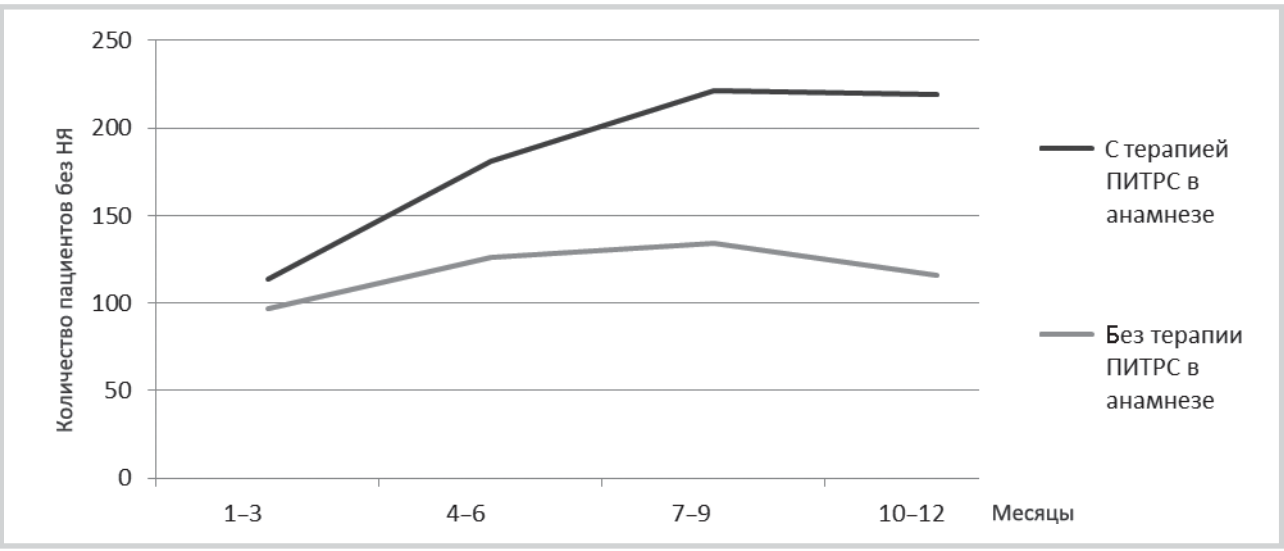

Рис. 4. **Анализ прироста количества пациентов без НЯ при увеличении длительности терапии генфаксоном в зависимости от наличия или отсутствия предшествующей терапии ПИТРС.**

рапию прекратили 10 (2,13%) пациентов. Причиной прекращения терапии были: неэффективность терапии и переход на другой препарат — 5 (1,07%), прогрессирование РС — 1 (0,21%), непереносимость при выраженных НЯ — 3 (0,64%), нежелание продолжать терапию в связи с хорошим самочувствием — 1 (0,21%).

Таким образом, в рамках программы по безопасности и переносимости терапии препаратом генфаксон не было выявлено ни одного серьезного нежелательного явления. В группе пациентов, ранее не получавших терапию ПИТРС, отмечено значимо (p<0,05) меньшее количество НЯ, зарегистрированных на фоне терапии препаратом генфаксон по сравнению с группой пациентов, получавших ПИТРС ранее в качестве предшествующей терапии. Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у пациентов обеих исследуемых групп в рамках Наблюдательной программы, на фоне терапии генфаксоном преобладали местные и системные НЯ легкой и средней степени тяжести, преимущественно не требующие назначения дополнительной терапии для их купирования или снижения дозы генфаксона. Выявлена адаптация пациентов к терапии препаратом генфаксон при увеличении длительности терапии, что проявлялось постепенным снижением общего количества зарегистрированных НЯ в обеих исследуемых группах пациентов.

Эффективность. 69 (34,5%) пациентам препарат генфаксон был назначен в качестве стартовой терапии (группа I), 131 (65,5%) пациент получал предшествующую терапию другими ПИТРС (группа II). Подгруппу пациентов, получавших ранее лечение препаратом ребиф, составили 80 человек.

За 12 мес наблюдения у 200 пациентов было зафиксировано 70 обострений. При этом у 142 (71%) пациентов не было обострений за весь период наблюдения, 47 (23,5%) пациентов испытали 1 обострение, у 10 (5%) пациентов было выявлено 2 обострения и у 1 (0,5%) пациента было 3 обострения за весь период наблюдения.

Таким образом, в общей популяции пациентов (группы I и II) было выявлено, что среднее количество рецидивов на одного пациента в год до начала терапии препара-

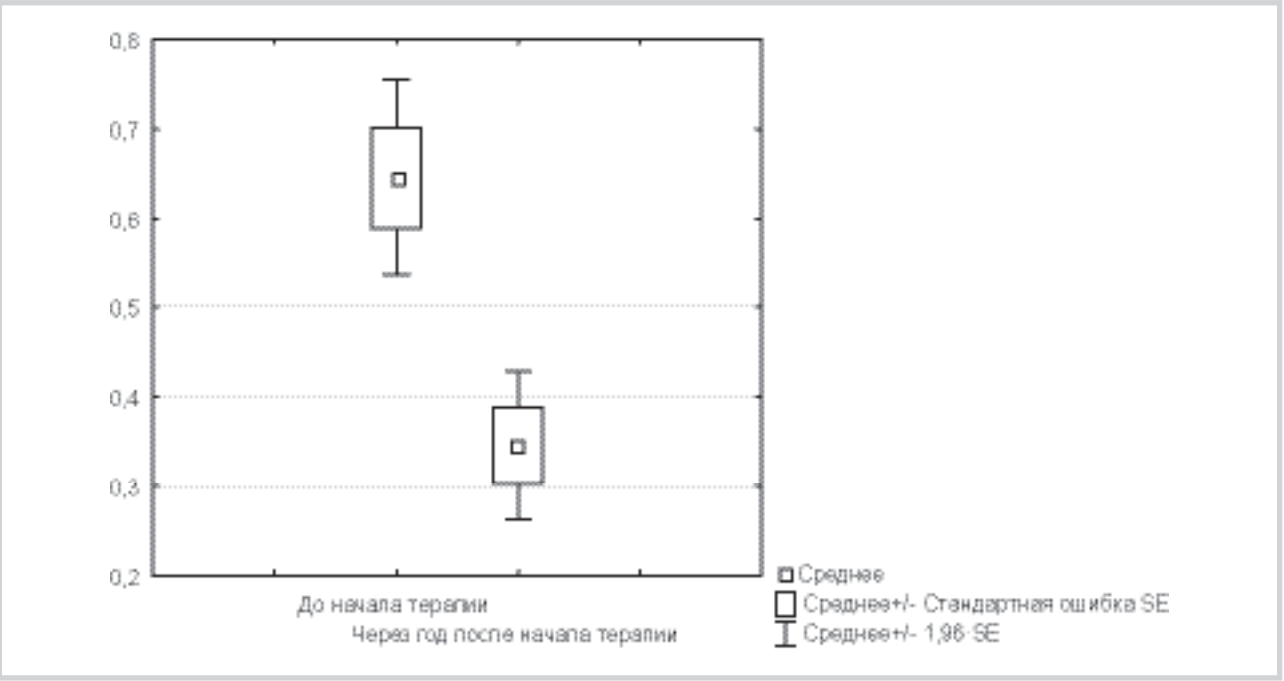

Рис. 5. **Динамика количества обострений на фоне терапии препаратом генфаксон в исследуемой группе в целом.**

том генфаксон составило 0,65±0,05, а по окончании периода наблюдения — 0,35±0,04, что отражает значимое (p=0,0001) снижение среднегодового числа обострений на фоне терапии препаратом генфаксон. Графически результаты анализа представлены на **рис. 5**.

Был проведен расчет показателя NNT (Number Needed to Treat) для I группы. В нашем исследовании данный показатель характеризует количество пациентов с РС, которых необходимо пролечить препаратом генфаксон для того, чтобы предотвратить развитие обострения у одного пациента в течение одного года. NNT для препарата генфаксон составил 2,56, что сопоставимо с данными, опубликованными для ребифа (NNT=2,4). Расчет NNT был проведен также для пациентов группы II, ранее лечившихся другими ПИТРС, в том числе препаратом ребиф. NNT для пациентов II группы составил 3,85.

Проводился анализ нарастания инвалидизации по шкале EDSS у всех пациентов (группы I и II), получающих терапию генфаксоном. Наличие прогрессирования подтверждалось нарастанием значения EDSS на 1,0 балл и более для пациентов, имевших на момент начала терапии генфаксоном общий балл EDSS от 1,0 до 4,5, и увеличением значения EDSS на 0,5 балла и более для пациентов с общим баллом от 5,0 до 6,0, которое не связано с обострением РС. Было показано, что у 96,5% пациентов с исходной оценкой по EDSS менее 5 баллов и у 85,7% пациентов с исходной оценкой по EDSS, равной 5 баллам или более, не было отмечено прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS на фоне терапии препаратом генфаксон к концу периода наблюдения, что сопоставимо с данными, опубликованными для оригинального препарата.

МРТ-исследование наряду с анализом количества обострений и балльной оценки по шкале инвалидизации EDSS является одним из 3 общепринятых критериев оценки эффективности терапии пациентов с РС, при комплексном анализе которых вывод об эффективности терапии делается на основе количества пациентов с «полным ответом», «субоптимальным ответом» и с неудачей лечения. Части пациентов МРТ головного мозга проводилась в рамках рутинной клинической практики и включала стандартные режимы Т2 и Т1 с контрастированием. Проводился подсчет новых очагов в режиме Т2 по сравнению с данными МРТ, выполненным до начала терапии препаратом генфаксон. Также производился подсчет очагов, накапливающих контрастное вещество в режиме Т1. В первые 3 мес наблюдения 22 пациентам выполнили МРТ головного мозга, из них у 1 (4,54%) пациента были выявлены новые Т2-очаги по сравнению с МРТ до начала терапии препаратом генфаксон. С контрастным усилением 20 пациентам выполнили исследование, из них 2 (10%) пациента имели контрастные очаги. В период 4—6 мес из 32 пациентов 4 (12,5%) имели новые Т2-очаги, при этом ни у кого контрастных очагов выявлено не было. В период 7—9 мес из 34 пациентов у 4 (11,8%) выявлены новые Т2-очаги. А из 25 пациентов, выполнивших МРТ с контрастным усилением, у 6 (24%) пациентов были выявлены контрастные очаги. В промежуток 10—12 мес из 24 пациентов 7 (29,1%) имели новые очаги по сравнению с данными МРТ до начала терапии препаратом генфаксон. И из 23 пациентов 2 (8,7%) имели накопление контрастного вещества в режиме Т1.

Заключение

Профиль безопасности препарата генфаксон, полученный в рамках настоящей наблюдательной программы, сравним с данными, опубликованными для других препаратов IFNβ-1a и, в том числе, оригинального препарата ребиф. Выявлена адаптация пациентов к терапии препаратом генфаксон при увеличении длительности терапии, что проявлялось постепенным снижением общего количества зарегистрированных НЯ в обеих исследуемых группах пациентов. В группе пациентов, ранее не получавших терапию ПИТРС, отмечено значимо (p<0,05)

меньшее количество НЯ, зарегистрированных на фоне терапии препаратом генфаксон по сравнению с группой пациентов, получавших ранее ПИТРС в качестве предшествующей терапии. 53 пациента (7,4%) прекратили терапию генфаксоном в течение 12 мес в разные сроки от ее начала и из них около половины (23 пациента — 46%) — из-за побочных эффектов. Наиболее частыми ПЭ, регистрируемыми на фоне терапии препаратом генфаксон, были местные реакции в виде гиперемии и/или боли в месте введения и системные в виде гриппоподобного синдрома, легкой и средней степени тяжести, преимущественно не требующие назначения дополнительной терапии для их купирования или снижения дозы генфаксона. В рамках наблюдательной программы не было выявлено ни одного серьезного НЯ.

Среднегодовое количество обострений в общей популяции пациентов снизилось с 0,65 до 0,35 на фоне терапии препаратом генфаксон (p=0,0001). В I группе среднегодовое количество обострений снизилось с 0,87 до 0,48 (p=0,0001), а во II — с 0,53 до 0,27 (p=0,0003), что соответствует увеличению на 34,5% количества пациентов со снижением количества обострений в течение года, а также увеличению количества пациентов без обострений на протяжении периода наблюдения до 71,5% (до начала терапии генфаксоном — 52%).

Показатель NNT (Number Needed to Treat) для пациентов, которым генфаксон был назначен в качестве стартовой терапии, составил 2,56, что сопоставимо с данными, опубликованными для препарата ребиф (NNT=2,4) [15]. Это означает, что необходимо пролечить 3 пациентов, ранее не получавших ПИТРС, препаратом генфаксон (как и препаратом ребиф) для того, чтобы у 1 пациента предотвратить развитие обострения в течение 1 года. NNT для пациентов, ранее лечившихся другими ПИТРС, составил 3,85, что означает необходимость пролечить препаратом генфаксон 4 больных для того, чтобы предотвратить обострение у одного пациента в течение 1 года.

У 96,5% пациентов с исходной оценкой по EDSS менее 5 баллов и у 85,7% пациентов со стартовой EDSS 5 баллов не было отмечено прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS на фоне терапии препаратом генфаксон к концу периода наблюдения.

Полученные данные МРТ-исследования подтверждают сохранение субклинической активности РС у части пациентов в виде появления новых Т2-очагов и накопления контрастного вещества новыми и/или старыми Т2-очагами. Наиболее показательной является оценка МРТ головного мозга на 10—12-й месяц терапии, так как данные сравнивались с полученными результатами до начала терапии. Около 30% пациентов имеют сохраняющуюся активность по данным МРТ за период терапии. Эти данные совпадают с результатами исследований, опубликованными для оригинальных препаратов [12, 13].

Проведение данных наблюдательных программ в условиях рутинной клинической практики по унифицированным протоколам, основанным на стандарте медицинской помощи больным с РС, продиктовано необходимостью получения доказательной базы безопасности и эффективности препарата генфаксон, биоаналога ребифа, при лечении РС, сопоставимой с таковой для оригинального препарата.

Данные, полученные при анализе большой популяции пациентов, позволяют говорить о безопасности и эффективности препарата генфаксон для лечения рецидивирующей формы РС, сопоставимой с безопасностью и эффективностью оригинального препарата ребиф.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bermel R.A., You X., Foulds P. et al.* Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. Annals of Neurology 2013; 73: 95—103.
2. *Chuprina H.M.* Multiple sclerosis: etiology, epidemiology, some questions of pathogenicity. Likars'ka sprava. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy 2012; 129—134.
3. *Disanto G., Morahan J.M., Ramagopalan S.V.* Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. CNS & Neurological Disorders Drug Targets 2012; 11: 545—555.
4. *Glanz B.I., Degano I.R., Rintell D.J., Chitnis T., Weiner H.L., Healy B.C.* Work productivity in relapsing multiple sclerosis: associations with disability, depression, fatigue, anxiety, cognition, and health-related quality of life. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2012; 15: 1029—1035.
5. *Harding K.E., Liang K., Cossburn M.D. et al.* Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2013; 84: 141—147.
6. *Koch-Henriksen N., Stenager E., Laursen B.* The use of epidemiological multiple sclerosis registers in research: the Danish MS Registry. Acta Neurologica Scandinavica Supplementum 2012; 7—12.
7. *Tennant A.* Epidemiology of neurologically disabling disorders. Handbook of Clinical Neurology 2013; 110: 77—92.
8. *Khoury S.J., Healy B.C., Kivisakk P. et al.* A randomized controlled double-masked trial of albuterol add-on therapy in patients with multiple sclerosis. Archives of Neurology 2010; 67: 1055—1061.
9. *Aggarwal S., Sharma V., Mathew J.S.* Beta-interferons in multiple sclerosis. Annals of Indian Academy of Neurology 2010; 13: 313.
10. *Zwibel H., Pardo G., Smith S., Denney D., Oleen-Burkey M.* A multicenter study of the predictors of adherence to self-injected glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Journal of Neurology 2011; 258: 402—411.
11. *Rudick R.A., Goodkin D.E., Jacobs L.D. et al.* Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis, 1997. Neurology 2001; 57: 25—30.
12. *Benatar M.* Interferon beta-1a and beta-1b for treatment of multiple sclerosis. Lancet 2002; 360: 1428; author reply 1428—1429.
13. *Kappos L.* Interferon beta-1a and beta-1b for treatment of multiple sclerosis. Lancet 2002; 360: 1428; author reply 1428—1429.
14. *Белоусов Д.Ю.* Биоаналоги — насколько они подобны? Качественная клиническая практика. Издательство Оки 2006; 2: 80—83.
15. *Filippini G., Munari L., Incorvaia B. et al.* Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. Lancet 2003; 361: 545—552.