

На правах рукописи

**Стойда Наталия Игоревна**



**Сравнительный анализ иммуномодулирующей  
терапии рассеянного склероза**

14 00 13 – нервные болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Москва 2007**

Работа выполнена в Государственном Учреждении Научно-исследовательском институте неврологии Российской Академии медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**А.В.Переседова**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук

**Е.П.Деконенко**

**М Ю.Максимова**

**Ведущая организация:**

Московский Государственный медико-стоматологический университет

Защита состоится «22» мая 2007 г в 12<sup>00</sup> на заседании Диссертационного совета Д 001 006 01 при Государственном Учреждении Научно-исследовательском институте неврологии Российской Академии медицинских наук по адресу 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ НИИ неврологии РАМН

Автореферат разослан «18» апреля 2007г

Ученый секретарь Диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**С Н Иллариошкин**

## Общая характеристика работы

**Актуальность проблемы** Рассеянный склероз (РС) – наиболее распространенное демиелинизирующее заболевание, которое поражает в основном лиц трудоспособного возраста и служит одной из главных причин инвалидизации молодых людей, что и определяет актуальность данной проблемы

Исходя из существующих представлений о патогенезе РС с целью предупреждения обострений при ремиттирующем течении болезни, которое наблюдается у большинства больных, примерно 10 лет назад были предложены две группы препаратов, обладающих иммуномодулирующим эффектом в виде снижения активности аутоиммунно-воспалительного процесса. Данные лекарственные средства были получены с помощью биотехнологических методов. Первая группа этих препаратов включает интерфероны- $\beta$  (ИФН- $\beta$ ) (ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения - Ребиф, ИФН- $\beta$ 1a для внутримышечного введения - Авонекс, ИФН- $\beta$ 1b - Бетаферон), вторая – глатирамера ацетат (Копаксон), синтетический аналог одной из иммуномодулирующих зон миелина человека

Эффективность каждого из этих препаратов в отдельности была доказана в процессе всех стадий международных клинических испытаний с соблюдением современных требований доказательной медицины. При ремиттирующем РС показано их положительное влияние на активность патологического процесса, как по клиническим, так и по нейровизуализационным данным (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993, Johnson K P et al, 1995, Jacobs L D et al, 1996, PRISMS Study Group, 1998). Кроме этого, были проведены исследования эффективности ИФН- $\beta$ 1b и ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения при вторично-прогрессирующем течении болезни (European Study Group, 1998, SPECTRIMS Study Group, 2001)

Однако в настоящий момент достаточно актуальным представляется непосредственное сравнение их эффективности и безопасности между собой, что является важным как для врача, так и для пациентов, так как они заинтересованы в использовании более эффективного средства. Проблема имеет и экономический аспект, в связи различной стоимостью иммуномодулирующих препаратов

К настоящему времени в литературе опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных сравнительному анализу эффективности ИФН- $\beta$  и глатирамера ацетата при ремиттирующем течении РС. При этом получены различные

15

данные, как демонстрирующие преимущество высокой частоты и высокой дозы введения ИФН- $\beta$ , так и подтверждающие большую эффективность терапии глатирамера ацетатом. Однако, по мнению T. Vartanian (2003), некоторые сравнительные данные следует интерпретировать с осторожностью, в связи с выявленной несогласованностью между результатами проанализированных исследований в целом и между итогами этой работы в каждой из групп больных в отдельности.

Таким образом, можно констатировать, что вопрос сравнительной клинической эффективности различных современных иммуномодуляторов, модифицирующих течение РС, до настоящего момента не изучен и представляет значительный интерес, что определило цель и задачи настоящего исследования.

**Целью** настоящего исследования является сравнительный анализ эффективности иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза ИФН- $\beta$ 1b, ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения и глатирамера ацетатом на основе результатов трех лет лечения.

**Задачи исследования:**

1 Провести сравнительный анализ основных клинических показателей эффективности превентивной иммуномодулирующей терапии (частота обострений, степень нарастания инвалидизации пациентов) при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС по результатам трех лет лечения ИФН- $\beta$ 1b, ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения и глатирамера ацетатом.

2 Сопоставить безопасность использования ИФН- $\beta$  и глатирамера ацетата.

3 Определить влияние перерыва иммуномодулирующей терапии на эффективность лечения (на примере подгруппы пациентов, получающих терапию ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения).

4 Исследовать приверженность больных РС к длительной иммуномодулирующей терапии указанными препаратами.

**Научная новизна.** Впервые проведено сравнительное исследование клинической эффективности ИФН- $\beta$  (ИФН- $\beta$ 1b и ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения) и глатирамера ацетата при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС. Впервые показана эффективность глатирамера ацетата при вторично-прогрессирующем течении болезни. Впервые обобщен большой опыт использования

ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения в дозе 22 мкг при РС, подтверждающий его терапевтический эффект не только при ремиттирующем, но и при вторично-прогрессирующем РС

В ходе впервые проведенного анализа влияния перерыва иммуномодулирующей терапии (на примере ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения) четко продемонстрировано его отрицательное влияние на более ранних этапах лечения на частоту эксацербаций при ремиттирующем РС

Впервые представлен анализ приверженности больных к длительной иммуномодулирующей терапии РС препаратами с различными механизмами действия

**Теоретическое значение работы.** Результаты проведенного исследования способствуют пониманию иммунологических основ эффективности иммуномодулирующей терапии одинаково высокая эффективность препаратов с различными механизмами действия (глатирамера ацетат, ИФН- $\beta$ 1b и ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения) в плане снижения числа обострений при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС, очевидно, обусловлена общностью конечных эффекторных механизмов их влияния

Приведенные результаты позволяют уточнить механизмы предупреждения нарастания выраженности неврологических нарушений при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС во время иммуномодулирующей терапии, что, вероятнее всего, обусловлено уменьшением активности патологического процесса, однако также нельзя исключать и возможность нейропротективного влияния препаратов

**Практическое значение работы.** Выявленная высокая сопоставимая эффективность иммуномодулирующих препаратов с различными механизмами действия при РС обосновывает необходимость их равноценного использования в широкой клинической практике

Повышение риска развития эксацербации РС в случае перерыва иммуномодулирующей терапии, что показано на примере ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения при ремиттирующем РС, определяет необходимость непрерывного проведения данного лечения

В ходе проведенного анализа безопасности использования иммуномодулирующих препаратов (ИФН- $\beta$ 1b, ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения и глатирамера ацетата) при РС полученные данные, в целом свидетельствуют о наиболее благоприятном профиле нежелательных явлений глатирамера ацетата

Выделена «группа риска» прекращения терапии пациенты, у которых сохраняются побочные эффекты, несмотря на длительность лечения. Представленное сопоставление причин отмены и отказа пациентов от продолжения лечения способствует определению подходов к повышению приверженности больных РС к длительной иммуномодулирующей терапии

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1 При ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС глатирамера ацетат, ИФН- $\beta$ 1b и ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения в дозе 22 мкг обладают одинаково высокой эффективностью в плане снижения частоты обострений. При ремиттирующем РС предупреждают нарастание инвалидизации все три исследованных препарата, при вторично-прогрессирующем РС - глатирамера ацетата и ИФН- $\beta$ 1a

2 Одним из основных принципов иммуномодулирующей терапии должна быть ее непрерывность

3 Исследованные иммуномодулирующие препараты (ИФН- $\beta$ 1b, ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения и глатирамера ацетат) характеризуются хорошей переносимостью с уменьшением частоты встречаемости нежелательных явлений при длительной терапии. При этом побочные эффекты реже встречаются при лечении глатирамера ацетатом

4 Во время иммуномодулирующей терапии РС необходим индивидуальный подход (как на этапе назначения лечения, но и на всем его протяжении) с информированием пациента и его родственников об ожидаемых терапевтических эффектах и с использованием всех возможных методов купирования и предупреждения развития различных побочных эффектов

**Апробация работы.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ГУ НИИ неврологии РАМН. Работа апробирована и рекомендована к защите 10 апреля 2007 г на совместном заседании научных сотрудников II и III сосудистых отделений, нейрогенетического,

нейроинфекционного, научно-консультативного отделений, отделения лучевой диагностики, лаборатории экспериментальной патологии нервной системы (с группой клинической иммунологии), лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, научно-координационного и информационного отдела, лаборатории биохимии ГУ НИИ неврологии РАМН

Основные результаты и положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на научных конференциях ГУ НИИ неврологии РАМН (2004 г, 2005 г, 2006 г), конференции «Нейроиммунология» (Санкт-Петербург, 2001 г), научно-практических конференциях по рассеянному склерозу в Самаре (2003 г), Томске (2003 г), конференции Европейского комитета по лечению и исследованию рассеянного склероза (Салоники, 2005 г), IX Всероссийском съезде неврологов (Ярославль, 2006г), III научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению рассеянного склероза» (КНР, 2006г), VI Научно-практической конференции неврологов г Москвы (2007 г)

**Публикации по материалам диссертации опубликовано 15 научных работ**

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 143 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего 6 отечественных и 154 иностранных источников Работа содержит 13 рисунков и 32 таблицы

**Клиническая характеристика больных и методы исследования.**

Обследовано 400 больных с достоверным диагнозом РС согласно критериям W McDonald и соавт (2001), которые наблюдались в ГУ НИИ неврологии РАМН в период с 2001 по 2005 гг, в том числе 272 женщины и 128 мужчин, в возрасте от 16 до 55 лет У всех пациентов была цереброспинальная форма болезни Во всех наблюдениях детально изучался анамнез, клиническая картина заболевания, неврологический и соматический статус, данные нейроофтальмологического и отоневрологического обследования, результаты нейрофизиологических и МРТ исследований

В процессе исследования анализировались итоги трех лет лечения Копаксоном (137 пациентов), Бетафероном (87 больных) и Ребифом-22 мкг (176 человек),

соотношение числа пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) в этих группах составило, соответственно, 113/24, 46/41 и 127/49 человек

Следует отметить, что у всех пациентов, получавших препарат Ребиф, отмечался перерыв лечения перед третьим годом терапии У части пациентов также отмечался перерыв и на втором году лечения Указанные перерывы были связаны со сроками поставки препарата Для корректности в сравнительный анализ была включена подгруппа больных РС, получавших терапию Ребифом без перерыва на втором году лечения

Критериями включения в группу больных РС, получавших терапию указанными препаратами явились 1) клинически достоверный или лабораторно подтвержденный диагноз РС, 2) ремиттирующее или вторично-прогрессирующее течение заболевания, 3) наличием не менее двух обострений за последние 2 года при ремиттирующем РС, 4) тяжесть неврологического дефицита по шкале EDSS 0-5 баллов, 5) возраст от 18 лет и старше, 6) отсутствие какого-либо другого неврологического заболевания, обуславливающее имеющиеся у больного симптомы, 7) исключение беременности и лактации у женщин При этом пациенты могли ранее получать или не получать иммуномодулирующую терапию

Все больные получали иммуномодуляторы по стандартным схемам Так Копаксон вводили по 20 мг подкожно, ежедневно, Бетаферон – по 8 млн МЕ подкожно через день, Ребиф – 22 мкг также подкожно 3 раза в неделю Препараты вводились в 8 фиксированных общепринятых точек (плечи, бедра, живот, ягодицы) с обязательным условием их ротации При назначении ИФН-β проводили титрование дозы Лечение начинали в стационаре, прежде всего для определения переносимости препарата, в последующем инъекции продолжали амбулаторно Динамическое наблюдение за пациентами включало осмотры на момент начала терапии и в последующем через каждые 3 месяца

В процессе оценки результатов лечения иммуномодуляторами, в том числе и исходно, использовали клинические критерии, которые в свое время с этой целью применялись в ходе всех стадий международных клинических испытаний ИФН-β и глатирамера ацетата (Paty D, Li D, 1993, Johnson K et al, 1995, PRISMS Study Group, 1998) В соответствие с этим нами учитывались число и тяжесть обострений, методы их коррекции, процент больных без экзacerbаций, динамика степени



инвалидизации по шкале тяжести состояния больных Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke J, 1970) по сравнению с базовым уровнем

При непосредственном сравнительном анализе трех иммуномодулирующих препаратов (Бетаферона, Ребифа-22 мкг и Копаксона) проводили сопоставление основных показателей клинических критериев оценки (число обострений и динамика степени инвалидизации по шкале EDSS)

При анализе профиля безопасности исследуемых иммуномодуляторов учитывали возможность развития описанных в литературе побочных реакций общего и местного характера, для купирования которых использовали соответствующие симптоматические средства

При развитии на фоне терапии иммуномодуляторами обострений болезни пациенты в обязательном порядке госпитализировались. Для купирования этих состояний применяли пульс-терапию метилпреднизолоном, сосудисто-метаболическую терапию, в отдельных наблюдениях – плазмаферез

При изучении проблемы приверженности к терапии иммуномодуляторами анализировались причины отказа от продолжения лечения и отмены препаратов

**Статистический анализ данных** проводился в лаборатории медицинской информатики ГУ НИИ неврологии РАМН (руководитель д.м.н. О.Ю. Реброва) с использованием пакета программ STATISTICA 99 (StatSoft Inc, США). В случае распределения признаков, отличных от нормальных, они описывались медианами (Me) и квантилями (Q1, Q3) формате Me [Q1, Q3], в обратном случае – средними (M) и среднеквадратичными отклонениями (S) в формате  $M \pm S$ . Анализ частот встречаемости признаков проводился с использованием критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. При сравнении связанных групп применялись метод Вилкоксона, дисперсионный анализ по Фридману. Во всех видах статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного исследования важные данные получены при оценке динамики числа пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию. В целом из числа больных, почти одновременно начавших терапию, 3 года лечения всеми препаратами закончили  $\approx 45\%$  больных, в то время как примерно 55% пациентов по тем или иным причинам прекратили лечение (табл. 1)

**Таблица 1. Динамика числа больных РС, получавших иммуномодулирующую терапию**

Этапы терапии	Бетаферон	Ребиф-22 мкг	Копаксон
Начало 1 года	87 чел	176 чел	137 чел
Начало 2 года	64 чел	156 чел	91 чел
Начало 3 года	37 чел	84 чел	61 чел
Закончили 3 года терапии	37 чел (43%)	81 чел (46%)	60 чел (44%)
Прекратили лечение	57%	54%	56%

Приведенные цифры крайне показательны, так как отражают важность и актуальность проблемы приверженности больных рассеянным склерозом к длительной иммуномодулирующей терапии (анализ причин отмены терапии или прекращения лечения будет приведен ниже)

При изучении одного из главных показателей клинических критериев оценки, а именно, частоты обострений, установлено, что при ремиттирующем РС сравниваемые группы больных исходно не отличались между собой по числу эскалаций за 2 года до лечения. В каждой из терапевтических групп за 2 года, предшествующие назначению препаратов, было отмечено статистически значимое увеличение числа обострений, что отражает нарастание активности заболевания. В тоже время уже на первом году терапии среднее число эскалаций уменьшалось и в дальнейшем оставалось на низком уровне. При этом у пациентов, получавших терапию интерферонами-бета, статистически значимых отличий между числом эскалаций на всем протяжении лечения не отмечено, а в подгруппе, лечившейся Копаксоном, выявлено уменьшение числа обострений на втором году терапии, по сравнению с первым годом лечения. На основании полученных результатов статистически значимых отличий между тремя терапевтическими группами на всех этапах лечения не отмечено (табл. 2)

**Таблица 2. Число обострений за 2 года до лечения и на фоне трех лет терапии Бетафероном, Ребифом-22 мкг и Копаксоном при ремиттирующем РС**

Число обострений	I Бетаферон	II Ребиф-22	III Копаксон	p
1 За предпоследний год до терапии	1 [0, 1] M=0,9, n=46	1 [0, 2] M=0,9, n=78	1 [0, 1] M=0,9, n=108	>0,05 I-II, II-III, I-III
2 За последний год до терапии	1 [1, 2] M=1,4, n=46	1 [1, 2] M=1,3, n=78	1 [1, 2] M=1,2, n=113	>0,05 I-II, II-III, I-III
3 На первом году лечения	0 [0, 1] M=0,4, n=37	0 [0, 0] M=0,2, n=78	1 [0, 1] M=0,5, n=106	>0,05 I-II, II-III, I-III
4 На втором году лечения	0 [0, 0,5] M=0,4, n=28	0 [0, 0] M=0,2, n=69	0 [0, 0] M=0,2, n=7	>0,05 I-II, II-III, I-III
5 На третьем году лечения	0 [0, 0] M=0,2, n=21	0 [0, 0] M=0,2, n=43	0 [0, 0] M=0,2, n=56	>0,05 I-II, II-III, I-III
P	<0,01 <sub>1-2, 2-3</sub> >0,05 <sub>3-4, 4-5, 3-5</sub>	<0,01 <sub>1-2, 2-3</sub> >0,05 <sub>3-4, 4-5, 3-5</sub>	<0,01 <sub>1-2, 2-3</sub> <0,05 <sub>3-4</sub> >0,05 <sub>3-4, 4-5, 3-5</sub>	

При вторично-прогрессирующем РС также во всех терапевтических группах на первом году лечения выявлено уменьшение числа обострений с сохранением указанного эффекта в течение последующих лет лечения. Также как и при ремиттирующем РС, при вторично-прогрессирующем варианте значимых различий по числу обострений на различных этапах терапии между терапевтическими группами выявлено не было (табл. 3).

**Таблица 3. Число обострений за 2 года до лечения и на фоне трех лет терапии Бетафероном, Ребифом-22 мкг и Копаксоном при вторично-прогрессирующем РС**

Число обострений	I Бетаферон	II Ребиф-22	III Копаксон	p
1 За предпоследний год до терапии	0 [0, 1] M=0,6, n=40	0 [0, 0] M=0,3, n=20	1 [0, 1] M=0,6, n=24	>0,05 I-II, II-III, I-III
2 За последний год до терапии	1 [0, 1] M=0,8, n=41	0 [0, 1] M=0,6, n=24	1 [0, 2] M=1,0, n=24	>0,05 I-II, II-III, I-III
3 На первом году лечения	0 [0, 1] M=0,3, n=38	0 [0, 1] M=0,3, n=24	0 [0, 1] M=0,4, n=22	>0,05 I-II, II-III, I-III
4 На втором году лечения	0 [0, 1] M=0,4, n=36	0 [0, 1] M=0,3, n=26	0 [0, 1] M=0,3, n=13	>0,05 I-II, II-III, I-III
5 На третьем году лечения	0 [0, 0] M=0,2, n=16	0 [0, 0] M=0,2, n=11	0 [0, 0] M=0, n=5	>0,05 I-II, II-III, I-III
P	<0,01 <sub>2-3</sub> >0,05 <sub>3-4, 4-5, 3-5</sub>	<0,01 <sub>2-3</sub> >0,05 <sub>3-4, 4-5, 3-5</sub>	<0,01 <sub>2-3</sub> >0,05 <sub>3-4, 4-5, 3-5</sub>	

Таким образом, за 3 года лечения показана одинаковая эффективность трех исследуемых препаратов в отношении снижения числа эксацербаций как при ремиттирующем, так и при вторично-прогрессирующем РС

При анализе распределения больных с ремиттирующим РС в зависимости от наличия или отсутствия обострений до и на фоне лечения Копаксоном и Бетафероном установлены сходные изменения их соотношений. Так, до начала терапии в обеих группах при ремиттирующем РС преобладали больные с обострениями заболевания (87% в обеих терапевтических группах,  $p < 0,05$ ). Уже на первом году терапии выявлено статистически значимое уменьшение процента пациентов с обострениями РС до 27% в группе, получавшей Бетаферон, и до 30% на фоне терапии Копаксоном ( $p < 0,05$ ). На протяжении второго и третьего года лечения при лечении Бетафероном число больных с обострениями оставалось таким же низким, а в группе, получавшей Копаксон, на втором году отмечено даже снижение процента больных с обострениями до 18%, что статистически значимо по сравнению с первым годом терапии ( $p < 0,05$ ).

При вторично-прогрессирующем РС в группе, получавшей Бетаферон, за последний год до его назначения не отмечалось значимых различий между числом больных с обострениями (56%) или без них (44%) ( $p > 0,05$ ), а в группе, лечившейся Копаксоном, до терапии преобладали пациенты с эксацербациями РС (67%,  $p < 0,05$ ). Однако, в результате лечения в обеих терапевтических группах с данным вариантом течения РС количество пациентов с обострениями патологического процесса по сравнению с лицами без эксацербаций достоверно уменьшалось уже в течение первого года терапии (до 29% в группе, получавшей Бетаферон, и до 30% при назначении Копаксона,  $p < 0,05$ ) и оставалось на таком же уровне последующие 2 года лечения.

Проведен анализ частоты обострений РС отдельно по годам наблюдения в зависимости от наличия перерыва на втором году терапии у лиц, получавших Ребиф. При ремиттирующем РС в подгруппах как без перерыва, так и с перерывом отмечено статистически значимое увеличение числа обострений за последний год до назначения Ребифа по сравнению с предпоследним годом, что отражает нарастание активности патологического процесса с течением времени при данном заболевании. В дальнейшем на первом году лечения в обеих подгруппах отмечено уменьшение

числа обострений В подгруппе больных без перерыва на втором году на всем протяжении лечения частота обострений оставалась одинаково низкой, несмотря на перерыв лечения перед третьим годом В тоже время в подгруппе больных с перерывом на втором году терапии, по сравнению с первым годом лечения, показано значимое увеличение числа эскалаций Однако перерыв перед третьим годом не отразился на частоте обострений в обеих подгруппах больных с ремиттирующим РС (табл 4)

**Таблица 4. Число обострений при РС на фоне терапии Ребифом при ремиттирующем РС в зависимости от наличия перерыва на втором году лечения**

Проанализированные этапы	Без перерыва на втором году лечения	С перерывом на втором году лечения
1 За предпоследний год до терапии	1 [0, 2] M=0,9 n=78	0 [0, 1] M=0,7 n=32
2 За последний год до терапии	1 [1, 2] M=1,3 n=78	2 [1, 2] M=1,6 n=32
3 На первом году лечения	0 [0, 0] M=0,2 n=78	0 [0, 1] M=0,3 n=31
4 На втором году лечения	0 [0, 0] M=0,2 n=69	0 [0, 1] M=0,6 n=30
5 На третьем году лечения	0 [0, 0] M=0,2 n=43	0 [0, 0] M=0,3 n=17
p1-2, 2-3, 2-4, 2-5	<0,01	<0,05
p3,4	>0,05	=0,05

При вторично-прогрессирующем РС перерывы лечения не сказались на частоте обострений

Таким образом, анализ влияния терапии иммуномодуляторами на главный показатель первичных клинических критериев оценки, которым является частота обострений РС, показал снижение числа эскалаций как при ремиттирующем, так и при вторично-прогрессирующем вариантах течения этого заболевания Установлено также, что перерыв в лечении на его ранних этапах ведет к увеличению числа обострений при ремиттирующем РС

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей, также выявивших эквивалентную эффективность Копаксона и Бетаферона в плане влияния на частоту эскалаций при РС (Fletcher S et al, 2002) Однако, по данным ряда авторов, при проведении открытого клинического сопоставления выявлено

более выраженное снижение числа обострений при ремиттирующем РС на фоне двух лет терапии Копаксоном по сравнению со всеми ИФН-β (Haas J, Firzlaiff M, 2005)

При анализе тяжести обострений при ремиттирующем РС было показано, что за последний год до назначения иммуномодулирующей терапии преобладали обострения умеренной степени выраженности (70% обострений до назначения Бетаферона, 56% обострений до назначения Копаксона, 68% пациентов до назначения Ребифа) В тоже время на первом году терапии Копаксоном наблюдалось увеличение процента легких эксацербаций (с 39% до 59%,  $p < 0,05$ ) и, соответственно, снижение числа умеренных обострений до 34% ( $p < 0,05$ ) При назначении Бетаферона на фоне лечения не отмечались значимые различия между умеренными и легкими обострениями Наконец, в группе, получавшей Ребиф-22 мкг, уже на первом году терапии уменьшилось число больных не только с умеренными эксацербациями (до 17%), но и с легкими обострениями (с 37% до 7%,  $p < 0,05$ ) с сохранением выявленного терапевтического эффекта на втором и третьем году терапии

При ВПРС только на фоне терапии Ребифом-22 мкг отмечено уменьшение процента пациентов с умеренными эксацербациями (51% за последний год до назначения препарата и 27% на первом году лечения,  $p < 0,05$ )

В процессе изучения способов купирования обострений на фоне иммуномодулирующей терапии при обоих вариантах течения РС, а именно пульс-терапии метилпреднизолоном и/или плазмафереза в сравнении с сосудисто-метаболическими средствами в целом не выявлено изменения соотношения использования этих методов по сравнению с предшествующим исследованию периодом

Анализируя полученные нами данные, следует отметить, что одинаково высокая эффективность в плане снижения числа обострений при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС отмечена для ИФН-β и Копаксона, обладающих различными механизмами действия Также необходимо учитывать, что ИФН-β 1a и 1b отличаются между собой по источнику получения и биологической противовирусной активности (Antoonetti F et al, 2002) Следует также иметь в виду возможность выработки нейтрализующих антител, которые могут снижать эффективность терапии ИФН-β, но не оказывают влияния на результаты лечения Копаксоном (Brenner et al, 2001, Giovannoni G, Goodman A, 2005)

Тем не менее, несмотря на приведенные отличия выявленная в нашей работе одинаковая эффективность ИФН- $\beta$ 1b, ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения и глатирамера ацетата в плане снижения числа обострений при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС, вероятнее всего, обусловлена общностью конечных эффекторных механизмов их влияния. Так, на периферии, вне центральной нервной системы, глатирамера ацетат и ИФН- $\beta$  влияют на презентирование антигенов и цитокиновый профиль, но за счет различных механизмов. Конечным результатом влияния обеих групп препаратов является уменьшение выраженности воспалительных реакций в центральной нервной системе, хотя это также обеспечивается посредством разных эффектов. Так, ИФН- $\beta$  действует на уровне гематоэнцефалического барьера, препятствуя проникновению воспалительных клеток в центральную нервную систему. Глатирамера ацетат, напротив, обладая незначительным эффектом на уровне гематоэнцефалического барьера, способствует попаданию глатирамер-ацетат-специфичных Т-клеток в центральную нервную систему, что приводит к угнетению иммуно-воспалительного компонента патогенеза (Yong V W, 2002).

В результате исследования степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS, при ремиттирующем РС исходно отмечена большая выраженность неврологических нарушений в подгруппе, получавшей лечение Бетафероном. В динамике за время лечения Ребифом и Копаксоном отмечено предупреждение нарастания неврологического дефицита, а за время лечения Бетафероном отмечено значимое уменьшение балла по шкале EDSS. В то же время значимых отличий по выраженности неврологического дефицита на различных этапах лечения в терапевтических группах выявлено не было. При ВПРС выраженность неврологических нарушений между подгруппами, получавшими лечение различными препаратами, исходно не отличались. Однако, у пациентов, получавших терапию Бетафероном, в динамике отмечено значимое увеличение балла по шкале EDSS, в то время как в подгруппах, получавших Копаксон и Ребиф, выявлено предупреждение нарастания неврологического дефицита за время лечения (табл. 5).

Таблица 5. Динамика степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS на фоне трех лет терапии Бетафероном, Ребифом-22 мкг и Копаксоном

Балл по шкале EDSS	I Бетаферон	II Ребиф-22 мкг	III Копаксон	p
Ремиттирующий РС				
1 До терапии	2,5±1,1 n=46	2,2±0,8 n=78	2,2±0,9 n=114	<0,05 <sub>I-II, I-III</sub>
2 Через 1 год лечения	2,3±1,4 n=36	2,2±1,0 n=76	2,1±1,0 n=103	-
3 Через 2 года лечения	2,1±0,9 n=27	2,0±0,9 n=58	2,0±0,9 n=76	-
4 Через 3 года лечения	2,0±0,9 n=21	2,0±0,9 n=43	2,1±0,9 n=55	-
P <sub>1-4</sub> (динамика)	<0,01 (n=21)	>0,05 (n=43)	>0,05 (n=55)	
ВПРС				
1 До терапии	4,6±1,3 n=41	4,3±1,2 n=24	4,4±0,8 n=24	-
2 Через 1 год лечения	4,8±1,3 n=38	4,3±1,1 n=21	4,7±0,9 n=23	-
3 Через 2 года лечения	5,3±1,3 n=35	4,1±0,9 n=22	4,7±1,0 n=13	-
4 Через 3 года лечения	5,1±1,0 n=16	4,5±1,2 n=10	4,2±0,7 n=5	-
P <sub>1-4</sub> (динамика)	<0,05 (n=16)	>0,05 (n=10)	>0,05 (n=5)	

Выявленное в нашей работе предупреждение нарастания выраженности неврологических нарушений при ремиттирующем РС на фоне лечения всеми тремя препаратами и при вторично-прогрессирующем РС – при назначении Ребифа и Копаксона, вероятнее всего, обусловлено уменьшением активности патологического процесса, о чем свидетельствует снижение числа эксацербаций, и, следовательно, снижением риска вторичного аксонального повреждения. С другой стороны, нельзя исключать и возможность нейропротективного влияния иммуномодулирующих препаратов.

Важно отметить новизну некоторых полученных нами данных. Так, обобщен большой опыт терапии Ребифом в дозе 22 мкг, свидетельствующий об эффективности указанной дозы данного ИФН-β, в том числе и при ВПРС. Кроме



этого, хочется подчеркнуть выявленный терапевтический эффект Копаксона при вторично-прогрессирующем РС как в плане уменьшения числа обострений, так и предупреждения нарастания тяжести неврологического дефицита

Помимо эффективности в нашей работе учитывалась и безопасность иммуномодулирующей терапии РС. При анализе частоты встречаемости любых побочных реакций за 3 года лечения исследуемыми иммуномодулирующими препаратами, было отмечено, что в начале лечения различные нежелательные явления встречаются у большинства больных, получавших Бетаферон и Ребиф. Из двух сравниваемых интерферонов-бета большая частота побочных реакций в первые 3 месяца отмечена при назначении Бетаферона. При этом в дальнейшем в динамике частота встречаемости нежелательных явлений значительно уменьшается. В тоже время у пациентов, лечившихся Копаксоном, в динамике частота нежелательных явлений также уменьшается по мере увеличения длительности терапии, при этом побочные эффекты отмечены с меньшей частотой на всем протяжении трех лет терапии по сравнению с подгруппами, получавших лечение интерферонами (табл. 6)

**Таблица 6. Число пациентов с побочными реакциями на фоне трех лет терапии Бетафероном, Ребифом-22 и Копаксоном**

Этапы лечения	I Бетаферон	II Ребиф	III Копаксон	p
1 Первые 3 мес	76 чел (87%) n=87	117 чел (68%) n=173	38 чел (28%) n=136	<0,001 I II I-III II-III
2 Конец 1-го года	28 чел (37%) n=75	79 чел (53%) n=149	28 чел (22%) n=125	<0,05 <sub>I II, I-III</sub> <0,001 <sub>II-III</sub>
3 Конец 2-го года	27 чел (44%) n=62	51 чел (43%) n=118	15 чел (17%) n=88	<0,001 I III, II-III
4 Конец 3-го года	10 чел (27%) n=37	23 чел (31%) n=74	6 чел (10%) n=60	<0,05 I-III II-III
p 1-4	<0,001	<0,001	<0,001	

Указанные препараты отличаются спектром побочных эффектов. При терапии ИФН- $\beta$  отмечена высокая частота гриппоподобного синдрома. При этом в первые 3 месяца лечения развитие гриппоподобного синдрома при назначении Бетаферона отмечалось статистически значимо чаще по сравнению с Ребифом-22 мкг (84% и 44% соответственно,  $p < 0,05$ ). В динамике выявлено уменьшение числа пациентов с гриппоподобным синдромом на фоне лечения обоими ИФН- $\beta$ , в конце третьего года лечения эти побочные реакции отмечали только 5% пациентов, получавших Бетаферон, и 4% больных, лечившихся Ребифом ( $p > 0,05$ ).

Местные реакции характерны как для ИФН- $\beta$ , так и глатирамера ацетата. Частота их развития в целом не отличалась между подгруппами пациентов, получавших Ребиф и Бетаферон (например, в первые 3 месяца терапии – 48% и 47% соответственно,  $p > 0,05$ , в конце третьего года лечения – 24% и 27% соответственно,  $p > 0,05$ ). В тоже время на любом этапе терапии Копаксоном местные реакции отмечались значимо реже (например, в первые 3 месяца лечения - 25%, в конце третьего года лечения - 10% больных) по сравнению с группами, получавшими ИФН- $\beta$  ( $p < 0,05$ ). Во всех трех группах их встречаемость уменьшалась по мере терапии.

В группе, лечившейся Копаксоном, общая постинъекционная реакция (с развитием боли в груди, тревожности, сердцебиения, затруднения дыхания, покраснения лица и шеи) различной степени выраженности отмечена на разных этапах терапии у 2-9% больных.

Особый интерес представляют причины прекращения лечения. Так, при назначении Копаксона в половине случаев (39 чел – 51%) терапия была прекращена по собственному желанию, а так же из-за неэффективности лечения (25 чел – 33%), плохой переносимости (11 чел – 14%), беременности (2 чел – 3%).

За время терапии Бетафероном 23 чел прекратили лечение по собственному желанию (46%), в связи с побочными эффектами – 18 чел (36%) и в связи с неэффективностью лечения – 9 чел (18%).

Среди причин прекращения терапии Ребифом отмечены собственное желание – 53 чел (56%), неэффективность терапии (частые обострения, прогрессирование заболевания) – 18 чел (19%), побочные эффекты – 9 чел (9%), депрессия, в том числе с суицидальными мыслями – 5 чел (5%), эпилептиками – 1 чел (1%), планирование беременности/беременность – 4 чел (4%), а также по причине

диагностики саркаидоза – 1 чел (1%), аутоиммунного тиреоидита – 1 чел (1%), в связи с перенесенными нарушениями мозгового кровообращения – 2 чел (2%) (1 пациентка – на фоне тяжелого течения артериальной гипертонии, 1 пациент – вследствие разрыва артериовенозной мальформации) За время терапии Ребифом зафиксирован 1 летальный исход в связи с аспирацией пищи из-за дисфагии, обусловленной РС, и асфиксии

Таким образом, достаточно высокий процент пациентов, прекративших иммуномодулирующую терапию, примерно в половине случаев вызван отказом больных РС от продолжения курса лечения по собственному желанию без объективных причин При этом отказ по собственному желанию зафиксирован реже при назначении Ребифа по сравнению с лечением Бетафероном и Копаксоном ( $p < 0,05$ ) Высокий процент отказа больных от продолжения лечения по собственному желанию, вероятнее всего, обусловлен несколькими причинами С одной стороны, необходимо принимать во внимание профилактическую направленность лечения В связи с этим у пациента могут возникнуть сомнения, что побочные эффекты (даже в легкой степени) преобладают над «незаметным, невидимым» терапевтическим эффектом, который можно оценить только при достаточной длительности терапии С другой стороны, прекращение терапии вследствие «неощутимости результата» может быть обусловлено нереальными ожиданиями, в частности неоправданной надеждой на уменьшение стойкого неврологического дефицита Наконец, необходимость регулярного инъекционного введения указанных препаратов влияет на образ жизни пациентов, что, особенно в сочетании с «отсутствием ощутимого положительного влияния», может приводить к отказу больных от продолжения лечения

Важно также обратить внимание на то, что отказ от продолжения лечения в связи с плохой переносимостью (побочными эффектами) статистически значимо чаще встречался на фоне терапии Бетафероном по сравнению с лечением Копаксоном и Ребифом-22 мкг ( $p < 0,05$ ) Несмотря на то, что побочные эффекты в целом отмечены статистически значимо реже при терапии Копаксоном по сравнению с лечением Ребифом-22 мкг (как было показано выше), частота прекращения лечения в связи с плохой переносимостью в данных терапевтических группах была сопоставима Подобный феномен может быть

связан с регулярностью инъекций вероятно, необходимость ежедневных инъекций Копаксона сопряжена с большим постоянством тех или иных нежелательных явлений, в то время как при введении Ребифа 3 раза в неделю у пациентов могут быть «светлые промежутки» без побочных явлений, что оказывает свое влияние на приверженность больных к длительной терапии. Кроме этого, необходимо учитывать и другое принципиальное отличие спектра побочных эффектов ИФН-β и Копаксона. Как правило, нежелательные явления ИФН-β предсказуемы, в то время как на фоне лечения глатирамера ацетатом на любом этапе существует вероятность развития немедленной системной постинъекционной реакции, которая наблюдается, по данным литературы примерно у 10% пациентов (Johnson et al, 1998, Korezyn A, Nisircana, 1996). Несмотря на то, что подобная реакция самостоятельно купируется в течение нескольких (5-15) минут, в некоторых ситуациях симптомы могут сохраняться более 1 часа (Ziemssen T Et al, 2001). По нашим данным, значительная выраженность подобных реакций у нескольких пациентов приводила к госпитализации с диагнозом анафилактического шока. В связи с этим даже однократное развитие системных постинъекционных реакций может приводить к отказу пациентов от продолжения лечения.

Прекращение терапии в связи с неэффективностью лечения чаще отмечалось в группе, лечившейся Копаксоном, по сравнению с пациентами, получавшими Бетаферон и Ребиф-22 мкг. Таким образом, сопоставляя основные причины прекращения иммуномодулирующего лечения можно отметить, что отказ по собственному желанию, отмена в связи с побочными эффектами и неэффективностью лечения в целом реже отмечены в группе, получавшей Ребиф-22 мкг.

Именно неэффективность лечения и побочные эффекты являются наиболее частыми причинами прекращения терапии, по данным ряда исследователей, в то время как на другие причины приходится не более 4% случаев (Rio J, Porcel J et al, 2005). В этом отношении тем более удивительным выглядят полученные нами данные, согласно которым примерно половина пациентов из числа прекративших лечение отказываются от терапии без объективных причин, особенно учитывая высокую стоимость при приобретении и сложность бесплатного получения указанных препаратов в нашей стране.

В связи с этим для более детальной оценки приверженности больных к длительной иммуномодулирующей терапии на примере группы пациентов, получавших Ребиф, проведено сопоставление подгрупп, закончивших 3 года лечения (81 чел.), и отказавшихся перед третьим годом терапии по собственному желанию (34 чел.) (без учета варианта течения РС) Значимых различий по числу обострений и степени выраженности неврологического дефицита между подгруппами исходно и за 2 года лечения не отмечено Частота побочных эффектов на первом году лечения также не отличалась, в то время как на втором году терапии побочные эффекты отмечены в группе отказавшихся по собственному желанию статистически значимо чаще по сравнению с группой, закончившей три года терапии (65-75% и 29-41% соответственно,  $p < 0,05$ ) Таким образом, пациенты, у которых, несмотря на длительность терапии, сохраняются побочные эффекты, относятся к «группе риска» прекращения лечения

В качестве практических рекомендаций из приведенных результатов может быть сделан вывод о необходимости постоянных разъяснительных бесед, возможно, не только с пациентом, но и с членами его семьи Индивидуальный подход должен соблюдаться не только на этапе назначения лечения, но и на всем протяжении терапии с объяснением процесса болезни, течения заболевания и исходов без терапии, эффекта иммуномодулирующего лечения, а также возможностей купирования и предупреждения развития различных побочных эффектов в каждом конкретном случае

### **Выводы**

1 При сравнительном анализе результатов трех лет использования глатирамера ацетата, ИФН- $\beta 1b$  и ИФН- $\beta 1a$  для подкожного введения в дозе 22 мг при ремитирующем РС установлена их одинаковая высокая эффективность в плане снижения частоты обострений Также выявлено предупреждение нарастания инвалидизации на фоне лечения глатирамером ацетатом, ИФН- $\beta 1a$  и уменьшение выраженности неврологического дефицита при назначении ИФН- $\beta 1b$

2 При вторично-прогрессирующем РС на фоне терапии глатирамером ацетатом, ИФН- $\beta 1b$  и ИФН- $\beta 1a$  для подкожного введения в дозе 22 мг показано одинаково эффективное снижение частоты обострений, а также выявлено отсутствие прогрессирования инвалидизации при назначении глатирамера ацетата и ИФН- $\beta 1a$

3 При ремиттирующем РС установлено отрицательное влияние перерыва иммуномодулирующей терапии (на более ранних ее этапах) на частоту экзацербаций (на примере ИФН- $\beta$ 1a для подкожного введения)

4 На фоне терапии иммуномодулирующими препаратами при РС выявлена различная частота встречаемости нежелательных явлений в начале лечения наибольшая – на фоне терапии ИФН- $\beta$ 1b, на всем протяжении терапии наименьшая – при назначении глатирамера ацетата. Отмечена динамика спектра побочных явлений: уменьшение развития местных реакций во всех терапевтических группах, а также гриппоподобного синдрома при терапии ИФН- $\beta$

5 При анализе приверженности больных РС к длительной иммуномодулирующей терапии по результатам трех лет лечения выявлена высокая частота прекращения лечения по различным причинам, в том числе и большой процент отказа от продолжения терапии «по собственному желанию» пациента. Пациенты, у которых сохраняются побочные эффекты, несмотря на длительность терапии, относятся к «группе риска» прекращения лечения.

#### **Практические рекомендации**

1 Для адекватного лечения и профилактики нежелательных явлений начинать лечение иммуномодуляторами желательно в условиях стационара

2 С целью своевременной оценки результатов лечения и побочных эффектов для больных РС, получающих иммуномодулирующую терапию, обоснованы регулярные (1 раз в 3 месяца) динамические осмотры пациента

3 Для предупреждения немотивированного отказа от приема иммуномодуляторов в процессе лечения необходимо информировать пациента и его родственников о возможностях конкретного препарата до начала терапии и продолжать эту работу весь период наблюдения

4 Необходимо максимально возможное уменьшение выраженности нежелательных явлений во время иммуномодулирующей терапии с использованием соответствующих симптоматических средств

6 В случае развития обострения РС на фоне иммуномодулирующей терапии показано проведение адекватного лечения, в том числе пульс-терапии метилпреднизолоном и плазмафереза по необходимости, без отмены основного лечения

**Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:**

- 1 Эффективность препарата Копаксон при лечении больных рассеянным склерозом (опыт 2х летнего использования препарата) // X конференция «Нейроиммунология» – Санкт-Петербург -- 2001 – С 90-92 (в соавт )
- 2 Результаты открытых пострегистрационных клинических испытаний препарата Копаксон у больных рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии им С С Корсакова, специальный выпуск 1 «Рассеянный склероз» – 2003 – С 59-64 (в соавт )
- 3 Результаты мультицентрового исследования эффективности препарата Ребиф-22 мкг в России // Журнал неврологии и психиатрии им С С Корсакова, специальный выпуск 2 «Рассеянный склероз» – 2003 – С 73-78 (в соавт )
- 4 Результаты мультицентрового исследования эффективности препарата Ребиф-22 мкг в России // В сб Материалы рабочего совещания «Организация специализированной медицинской помощи больным рассеянным склерозом» Тезисы Томск – 2003 – С 40-44 (в соавт )
- 5 Российский опыт применения Ребифа-22 мкг // Нейроиммунология – 2003 – Т 1 - №4 – С 13-18 (в соавт )
- 6 Опыт применения Копаксона в России // Материалы Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Рассеянный склероз эпидемиология, клиника, лечение» Тезисы Новосибирск – 2004 – С 57-58 (в соавт )
- 7 Опыт применения Ребифа-22 мкг в России // Материалы Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Рассеянный склероз эпидемиология, клиника, лечение» Тезисы Новосибирск – 2004 – С 59-61 (в соавт )
- 8 Российский опыт применения Ребифа-22 мкг В кн Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания Под редакцией Гусева Е И, Завалишина И А, Бойко А Н – Миклош – 2004 – С 385-394 (в соавт )
- 9 Российский опыт применения Копаксона В кн Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания Под редакцией Гусева Е И, Завалишина И А, Бойко А Н – Миклош – 2004 – С 409-416 (в соавт )
- 10 Прогрессирующее течение рассеянного склероза // В кн Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания Под редакцией Гусева Е И, Завалишина И А, Бойко А Н – Москва - Миклош – 2004 – С 181-190 (в соавт )
- 11 Рассеянный склероз и шизофрения // В кн Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания Под редакцией Гусева Е И, Завалишина И А, Бойко А Н – Москва - Миклош – 2004 – С 233 – 237 (в соавт )
- 12 Российский опыт двухлетнего применения Ребифа-22 мкг // Нейроиммунология – 2005 – Т III - №1 – С 33-38 (в соавт )
- 13 Опыт применения Копаксона в России // Журнал неврологии и психиатрии им С С Корсакова – 2005 - № 8 – С 29-31 (в соавт )
- 14 Сравнительный анализ эффективности Ребифа-22 мкг и Копаксона при рассеянном склерозе (результаты двухлетнего применения) В сб IX Всероссийский съезд неврологов Тезисы Ярославль – 2006 – С 318 (в соавт )
- 15 Сравнительный анализ эффективности Ребифа-22 мкг и Копаксона при рассеянном склерозе (результаты двухлетнего применения) // Журнал неврологии и психиатрии им С С Корсакова, специальный выпуск 3 «Рассеянный склероз» – 2006 – С 111-115 (в соавт )

**Условные сокращения**

ВПРС – вторично-прогрессирующий РС

ИФН-β – интерферон-β

РС – рассеянный склероз

EDSS – Expanded Disability Status Scale (шкала инвалидизации J Kurtzke)



37

Заказ № 619. Объем 1 п.л. Тираж 100 экз  
Отпечатано в ООО «Петроруш»  
г. Москва, ул. Палиха-2а, тел. 250-92-06  
[www.postator.ru](http://www.postator.ru)