



Новые возможности терапии рассеянного склероза: достижения российской фарминдустрии

По оценке Всемирной организации здравоохранения, важным достижением современной медицины является прогресс в лечении рассеянного склероза (РС) – одного из социально значимых заболеваний нервной системы, приводящего к инвалидизации пациентов в молодом возрасте. Обсуждению вопросов выбора оптимальной терапевтической стратегии лечения РС был посвящен симпозиум АО «Биокад», организованный в рамках Международного конгресса «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания – 2022».

Особый акцент был сделан на эффективности и безопасности новых препаратов – самПЭГ-ИФН-бета-1а и дивозилимаба в лечении пациентов с РС.

Открывая симпозиум, Евгений Петрович ЕВДОШЕНКО, к.м.н., руководитель Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза в СПб ГУБЗ «Городская клиническая больница № 1», вице-президент МАВРС (Медицинская ассоциация врачей центров рассеянного склероза), акцентировал внимание его участников на актуальности разработки следующих в классе лекарственных препаратов (препараты next-in-class). Это оригинальные, защищенные патентом лекарственные препараты, действующие на известные биологические мишени, улучшенные или модифицированные по структуре и механизму действия по сравнению с существующими, успешно зарекомендовавшими себя препаратами. Подобное усовершенствование молекул может способствовать улучшению терапевтической эффективности и профиля безопасности, а также повышению приверженности пациентов с РС лечению.

Сопредседатель симпозиума Мария Вафаевна ДАВЫДОВСКАЯ, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, президент МАВРС, подчеркнула актуальные возможности российской фармацевтической компании – АО «Биокад» в производстве широкого спектра востребованных в медицине лекарственных средств, в том числе перспективных препаратов для лечения РС. Не случайно в октябре 2017 г. АО «Биокад» и Департамент здравоохранения г. Москвы заключили первый в России государственный контракт на производство и поставку лекарственных препаратов для лечения больных онкологическими, аутоиммунными и онкогематологическими заболеваниями. В настоящее время в портфеле созданного в 2001 г. АО «Биокад» насчитывается 60 препаратов, 20 из них биологические. Еще свыше 25 препаратов находятся на разных стадиях разработки.

ПИТРС первой линии: незакрытые терапевтические возможности

Как отметила Наталья Агафоновна ТОТОЛЯН, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», в настоящее время АО «Биокад» выпускает основные препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), используемые в первой линии (интерферон (ИФН) бета-1а, ИФН-бета-1b,

самПЭГ-ИФН-бета-1а, глатирамера ацетат 40 мг, терифлуноид, диметилфумарат, дивозилимаб). В своей презентации эксперт рассмотрела преимущества инновационного препарата самПЭГ-ИФН-бета-1а в лечении пациентов с РС.

самПЭГ-ИФН-бета-1а – оригинальный пегилированный ИФН для внутримышечного введения. Основным отличием самПЭГ-ИФН-бета-1а от препаратов сво-

его класса является конъюгация с молекулой ПЭГ молекулярной массой 30 кДа. Увеличение молекулярной массы ПЭГ приводит к улучшению фармакокинетических характеристик препарата, что выражается в снижении почечного клиренса, увеличении его периода полувыведения и продолжительности действия пегилированного белка на организм. К несомненным преимуществам самПЭГ-ИФН-бета-1а относятся поддержание устойчивых высоких плазменных концентраций, более редкий режим дозирования (один раз в 14 дней),



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

меньшее количество местных нежелательных явлений (НЯ)¹.

В клиническом исследовании II–III фаз (2017–2020 гг.) сравнивали эффективность и безопасность самПЭГ-ИФН-бета-1а 180 и 240 мкг один раз в 14 дней у пациентов с ремиттирующим РС (РС) через год терапии и низкодозный ИФН-бета 30 мкг (НИБ, Авонекс) один раз в неделю внутримышечно¹. Протокол исследования предусматривал промежуточный заслепленный анализ данных после 20 недель исследования с целью доказательства преимущества самПЭГ-ИФН-бета-1а перед плацебо. Основной период лечения составил 52 недели, период последующего расслепленного лечения и наблюдения – 48 недель. Первичной конечной точкой после 52 недель терапии служил показатель «время до развития первого обострения», для которого оценивались гипотезы не меньшей эффективности и преимущества по отношению к НИБ.

В многоцентровое двойное слепое сравнительное плацебо-контролируемое проспективное исследование в параллельных группах с последующей фазой открытого применения самПЭГ-ИФН-бета-1а были включены 399 пациентов с РС в возрасте 18–60 лет из 30 российских клинических центров. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 2:2:2:1 в четыре группы: самПЭГ-ИФН-бета-1а 180 мкг один раз в две недели, самПЭГ-ИФН-бета-1а 240 мкг один раз в две недели, НИБ (Авонекс) 30 мкг один раз в неделю и плацебо один раз в неделю.

Профессор Н.А. Тотолян привела результаты анализа, выполненного по окончании 52-й недели исследования². Установлено, что статистически значимые различия по показателю «время до развития первого обострения» между иссле-

дуемым препаратом самПЭГ-ИФН-бета-1а и препаратом сравнения свидетельствуют о более высокой эффективности исследуемого препарата. Дополнительная оценка преимущества для каждой из дозовых групп самПЭГ-ИФН-бета-1а продемонстрировала достоверное превосходство самПЭГ-ИФН-бета-1а в дозе 240 мкг над препаратом НИБ (Авонекс).

Оценка вторичных конечных точек эффективности (динамика ключевых параметров магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга) показала более выраженный положительный эффект от применения самПЭГ-ИФН-бета-1а по сравнению с НИБ: через 52 недели терапии средние значения показателя СУА (combined unique active) в каждой группе самПЭГ-ИФН-бета-1а были на 65–77% ниже, чем в группе НИБ. Доля пациентов без новых очагов, по данным МРТ (T2-режим), составила 87,6 и 90,4% в группах препарата самПЭГ-ИФН-бета-1а 180 и 240 мкг соответственно против 72,6% в группе НИБ (Авонекс).

Анализ динамики ключевых параметров МРТ головного мозга и клинических показателей продемонстрировал эффективность терапии самПЭГ-ИФН-бета-1а в виде снижения активности демиелинизирующего процесса в головном мозге и уменьшения количества обострений: среднегодовая частота обострений, в том числе с подтвержденной данными МРТ активностью, в группах самПЭГ-ИФН-бета-1а была достоверно ниже, чем в группе НИБ (Авонекс). На протяжении 52 недель терапии прогрессирование РС отсутствовало (оценка по шкале EDSS (Expand Disability Status Scale)).

Все НЯ, связанные с терапией, были легкой и умеренной степе-

ни. Чаще регистрировались гриппоподобный синдром и реакции в месте инъекции. Следует отметить, что в отличие от подкожного введения пегилированного ИФН при внутримышечном введении самПЭГ-ИФН-бета-1а возникает значительно меньше НЯ, связанных с реакцией в месте инъекции. На основании результатов 52-недельного клинического исследования были сделаны следующие выводы:

- применение нового самПЭГ-ИФН-бета-1а приводит к улучшению течения заболевания, а уникальные фармакокинетические характеристики позволяют оптимизировать режим введения и в конечном итоге повысить комплаентность пациентов с РС;
- внутримышечный путь введения самПЭГ-ИФН-бета-1а может быть предпочтительным у пациентов с РС в силу меньшей частоты развития местных реакций.

Каковы же незакрытые терапевтические возможности ИФН-бета? ИФН – естественные белки организма, обладающие противовирусной активностью и блокирующие репликацию вируса. Именно это свойство изначально легло в основу их применения при РС. Установлено, что ИФН-бета-1а идентичен человеческому, а ИФН-бета-1b отличается отсутствием сахарной цепочки. К преимуществам ИФН-бета относятся их безопасность в связи с иммуномодулирующим действием (отсутствие иммуносупрессии), низкие риски нарушения иммунного надзора (низкие риски инфекций и онкопатологии), безопасность с точки зрения фертильности и репродукции, безопасность при ряде коморбидных состояний.

По данным шведского когортного исследования, ИФН-бета/глатирамера ацетат характери-

¹ Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Дудин В.А. и др. Новый пегилированный интерферон бета-1а (сампэгинтерферон бета-1а, BCD-054) в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (10–2): 100–109.

² Бойко А.Н., Бойко О.В., Бахтиярова К.З. и др. Эффективность и безопасность сампэгинтерферона бета-1а для лечения ремиттирующего рассеянного склероза: результаты 52-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122 (1): 62–71.



зуются наименьшей частотой развития инфекций, требующих госпитализации пациентов с РС, по сравнению с другими ПИТРС (натализумаб, финголимод, ритуксимаб)³. Анализ результатов 11 клинических исследований продемонстрировал более низкую частоту развития онкопатологии в группах терапии ИФН-бета-1а и другими ПИТРС по сравнению с группами плацебо: 0,6–0,67 против 1,19%⁴.

По оценкам, в патогенезе РС определенную роль играют вирусные инфекции⁵. В связи с этим определенные перспективные подходы к терапии заболевания связаны

с ИФН-бета, которые являются важными игроками в противовирусной иммунной защите. В настоящее время противовирусные стратегии в лечении РС находятся на стадии разработки.

Завершая выступление, профессор Н.А. Тотолян акцентировала внимание коллег на возможностях использования DIGITAL-технологий для мониторинга терапии, контроля динамики состояния пациентов с РС, повышения их комплаентности. Среди сервисов, доступных в Российской Федерации, докладчик выделила программу BETALIFE, запущенную в 2011 г. при поддержке АО «Биокад»

с целью информационного и образовательного содействия пациентам, помощи специалистам в сокращении времени на подбор материалов для больных. В 2020 г. было разработано первое в России мобильное специализированное приложение для пациентов с РС – BETALIFE. «Помимо образовательных программ BETALIFE помогает пациенту, вносящему в свой дневник информацию о симптомах, самочувствии, терапии, питании, физической активности, осуществлять контроль над заболеванием», – резюмировала профессор Н.А. Тотолян.

Терминология вариантов течения РС в клинических рекомендациях и место анти-В-клеточной терапии

Профессор Мария Вафаевна ДАВЫДОВСКАЯ начала выступление с основ терминологии типов течения РС. Выделяют три основных варианта течения РС: ремиттирующий, вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) и первично-прогрессирующий РС (ППРС). ПРС – тип течения РС, характеризующийся наличием обострений, между которыми не отмечается прогрессирования инвалидизации. ВПРС – тип течения РС, возникающий после периода ПРС и характеризующийся наличием подтвержденного прогрессирования инвалидизации независимо от обострений. ППРС – тип течения РС с подтвержденным прогрессированием инвалидизации от момента появления первых симптомов. Достаточным считается непрерывное нарастание симптомов в течение года. Для

диагностики ППРС используется специальный раздел критериев МакДональда 2017 г.

Ключевым фактором выбора терапевтических алгоритмов является разделение типов РС на РС с обострениями и РС с прогрессированием. Рассеянный склероз с обострениями включает ПРС, как высокоактивный и быстро прогрессирующий, так и с умеренной активностью, а также ВПРС с обострениями. Быстро прогрессирующий РС считается типом течения ПРС на фоне отсутствия терапии ПИТРС. При данном типе в течение года имеют место два или более обострения с подтвержденным усилением инвалидизации. Высокоактивный РС ассоциируется с клинико-радиологическими характеристиками течения РС на фоне проводимой ПИТРС, на основании которых принимают решение об эскалации терапии.

В последние годы для лечения пациентов с РС активно используются ПИТРС, воздействующие на В-клетки: химерные моноклональные антитела (ритуксимаб, ублитуксимаб), гуманизированные (окрелизумаб, дивозилимаб) и человеческие (офатумумаб) моноклональные антитела.

В проекте отечественных клинических рекомендаций по лечению рассеянного склероза 2022 г.⁶ определено место анти-В-клеточной терапии. Анти-В-клеточная терапия рекомендуется пациентам (с 18 лет) с быстро прогрессирующим ПРС или с высокоактивным ПРС для предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной этими событиями. Анти-В-клеточную терапию рекомендуется назначать пациентам с ВПРС с обострениями и уровнем EDSS ≤ 6,5 балла (с 18 лет), а также пациентам с ППРС (с 18 лет) и уровнем EDSS ≤ 6,5 балла с целью предотвращения прогрессирования

³ Luna G., Alping P., Burman J., et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (2): 184–191.

⁴ Pakpoor J., Disanto G., Altmann D.R., et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflam.* 2015; 2 (6).

⁵ Meier U.-C., Cipian R.C., Karimi A., et al. Cumulative roles for Epstein-Barr virus, human endogenous retroviruses, and human herpes virus-6 in driving an inflammatory cascade underlying MS pathogenesis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 757302.

⁶ Проект клинических рекомендаций. 2020 // www.centremms.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRE.pdf.



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

ния РС. Кроме того, предусмотрена замена других ПИТРС второй линии из-за неэффективности или безопасности (при наличии высоких рисков НЯ).

Анти-В-клеточная терапия селективно деплецирует CD20-клетки. CD20 является предпочтительной мишенью по сравнению с ближайшим аналогом CD19, поскольку обеспечивает более селективное действие на все В-лимфоциты. Традиционно на экстраклеточной поверхности CD20 выделяют два эпитопа (1-й и 2-й типы). Первый хорошо изучен и является высокоселективным для рассматрива-

емого белка. Достигнуть наибольшей эффективности деплеции В-лимфоцитов можно за счет модификации эффекторного фрагмента (fragment crystallizable – Fc) АТ, инициирующей АТ-зависимую клеточную цитотоксичность (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity – ADCC)⁷.

По мнению профессора М.В. Давыдовской, особый интерес представляет инновационный препарат дивозилимаб – гуманизованное афукозилированное моноклональное антитело (МАТ) третьего поколения с модификацией профиля гликозилирования Fc-фрагмента,

главным отличием которого является способность селективно деплецировать CD20-положительные клетки 1-го типа. Благодаря повышенной аффинности к Fc-гамма RIII-рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы препарат эффективно индуцирует ADCC и АТ-зависимый клеточный фагоцитоз. Другие МАТ, применяемые при РС, не являются афукозилированными и имеют схожую ADCC с ритуксимабом⁸. Преимущества данного инновационного препарата расширяют терапевтические возможности при ведении пациентов с РС.

Anti-CD20: новые молекулы и первые результаты исследования

По словам Инны Вадимовны СМАГИНОЙ, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой неврологии и нейрохирургии Алтайского государственного медицинского университета, В-клетки занимают ведущее место в иммунопатогенезе РС. Они продуцируют широкий спектр антител к антигенам нервной ткани, выступают в роли антигенпрезентирующих клеток, вырабатывают широкий спектр цитокинов, участвующих в иммунорегуляции⁹.

Сегодня анти-В-клеточная терапия РС подразделяется на терапию с истощением В-клеток (введение моноклональных антител, гибель клеток путем активации различных механизмов цитотоксичности) и терапию ингибиторами тирозинкиназы Брутона (проникают через гема-

тоэнцефалический барьер, действуют на нейровоспаление и др.)¹⁰.

Наиболее привлекательной терапевтической мишенью для препаратов, повреждающих В-клетки, является антиген/рецептор (CD20). Это трансмембранный белок, его большая часть погружена в мембрану В-лимфоцита, на поверхности находятся несколько небольших петель. Предполагают, что CD20 принимает участие в активации и пролиферации В-лимфоцитов. Он также присутствует на поверхности злокачественных клеток при большинстве В-клеточных пролиферативных заболеваний¹¹. CD20 – это рецептор/антиген, присутствующий на поверхности В-клеток начиная со стадии пре-В-клеток до этапа образования плазмобластов, но отсутствующие на стволовых клет-

ках, клетках-предшественниках и зрелых плазматических клетках^{12, 13}.

Дивозилимаб – оригинальный препарат, следующий в классе моноклональных анти-CD20-антител. Профессор И.В. Смагина кратко охарактеризовала дивозилимаб:

- гуманизованное анти-CD20-антитело третьего поколения;
- селективно деплецирует CD20+клетки, 1-й тип;
- возможность модификации профиля гликозилирования Fc-фрагмента;
- афукозилированное;
- повышенное сродство к Fc-гамма RIII-рецептору;
- эффективно индуцирует антителозависимую клеточную цитотоксичность и фагоцитоз.

В настоящее время опубликованы данные I фазы клинического исследования дивозилимаба, посвященного оценке фармакокинетических, фармакодинамических свойств

⁷ Pereira N.A., Chan K.F., Lin P.C., Song Z. The less-is-more in therapeutic antibodies: a fucosylated anti-cancer antibodies with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity. MAbs. 2018; 10 (5): 693–711.

⁸ Barth M.J., Mavis C., Czuczman M.S., et al. Ofatumumab exhibits enhanced in vitro and in vivo activity compared to rituximab in preclinical models of mantle cell lymphoma. Clin. Cancer Res. 2015; 21 (19): 4391–4397.

⁹ Baecher-Allan C., Kaskow B.J., Weiner H.L. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. Neuron. 2018; 97 (4): 742–768.

¹⁰ Torke S., Weber M.S. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase as a novel therapeutic approach in multiple sclerosis. Expert Opin. Investig. Drugs. 2020; 29 (10): 1143–1150.

¹¹ Cheson B.D., Leonard J.P. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 2008; 359 (6): 613–626.

¹² Krumbholz M., Derfuss T., Hohlfeld R., Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. Nat. Rev. Neurol. 2012; 8 (11): 613–623.

¹³ Pescovitz M.D. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. Am. J. Transplant. 2006; 6 (5 Pt 1): 859–866.



и безопасности препарата после внутривенного введения в возрастающих дозах в двух режимах дозирования пациентам с РС¹⁴. В открытом многоцентровом неслепом контрольном исследовании приняли участие 24 пациента с РС из пяти российских клинических центров. Критерии включения в исследование: возраст 18–60 лет, установленный диагноз РС по критериям МакДональда, отсутствие опыта применения анти-В-клеточной терапии, наличие минимум одного обострения или одного выявленного Т2-очага в течение последнего года, общий показатель по шкале EDSS 0–5,5 балла. Всего было сформировано четыре когорты пациентов. Пациентам одной когорты последовательно выполняли внутривенную инфузию дивозилимаба в суммарной дозе 100, 250, 500 или 1000 мг один или два раза в день. После выполнения однократной или двукратной инфузии дивозилимаба в диапазоне суммарных доз препарата от 100 до 1000 мг у всех пациентов наблюдалось быстрое стремительное истощение пула В-клеток в крови. Через 48 часов

после выполнения инфузии дивозилимаба был достигнут максимальный фармакодинамический эффект (Tmax), оцененный по минимальному относительному уровню В-клеток в крови пациентов, медиана которого составила 0,0%. Наблюдение за субпопуляционным составом лимфоцитов показало, что во всех группах в течение шести месяцев пул В-клеток либо не восстанавливался, либо отмечалось незначительное повышение пула в последние месяцы, ни в одном случае не достигшего исходных значений, равно как и нижней границы нормы.

Пилотная оценка эффективности в рамках настоящего исследования, ограниченная шестью месяцами наблюдения, не дает полной картины, позволяющей судить об эффективности препарата. Однако полученные в течение этого периода клинические данные и МРТ-показатели свидетельствуют о положительном влиянии терапии на течение РС и выраженность патологического процесса. Доля пациентов с обострениями с МРТ-активностью составила 8,3%.

При оценке средних значений CUA (Combined Unique Active Lesions – совокупное число новых и увеличившихся очагов на МРТ) отмечался тренд к их снижению в динамике. Среднее значение CUA через три месяца составило 0,478, через шесть месяцев – 0,391. У 87,5% пациентов через шесть месяцев после выполнения инфузии дивозилимаба не отмечалось новых очагов в T2WI- и T2-FLAIR-режимах, у 79,2% – увеличивающихся очагов. Более чем у 90% пациентов отсутствовали новые очаги, накапливающие контраст.

При анализе параметров безопасности препарата выявлено отсутствие дозозависимого характера НЯ. Ни одного НЯ, относящегося к дозолимитирующей токсичности, не зафиксировано. В подавляющем большинстве случаев имели место НЯ 1-й и 2-й степени.

Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат дивозилимаб обладает ожидаемым фармакодинамическим эффектом в виде длительной деплеции CD20+ и CD19+ В-лимфоцитов и приемлемым профилем безопасности в диапазоне всех изученных доз.

ПИТРС: от молекулы к пациенту

Доклад Марии Дмитриевны МАТСОН, главного специалиста-невролога Департамента здравоохранения Министерства здравоохранения Тульской области, врача-невролога Тульской областной клинической больницы, был посвящен осознанному выбору ПИТРС с позиции его наилучшей переносимости.

Согласно Федеральному закону от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ (в редакции от 11 июня 2021 г.) «Об обращении лекарственных средств», лекарственные средства могут быть воспроизведенными, биоаналоговыми, взаимозаменяемыми. Воспроизведенный препарат – это

лекарственный препарат для медицинского применения с эквивалентным референтному препарату качественным и количественным составом действующих веществ в эквивалентной лекарственной форме. Биоаналогом считается биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения. Под взаимозаменяемым понимают лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью и биоэквивалентностью

в отношении референтного лекарственного препарата.

По мнению докладчика, разработка и внедрение в клиническую практику ряда эффективных ПИТРС позволили изменить парадигму лечения РС. В настоящее время в России зарегистрированы в качестве препаратов первой линии терапии РС ИФН-бета, глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат, ПЭГ-ИФН-бета-1а, а в качестве препаратов второй линии – финголимод, сипонимод, натализумаб, алетузумаб, окрелизумаб, кладрибин. В 2022–2024 гг. ожидается регистрация новых препаратов: самПЭГ-ИФН-бета-1а в качестве препарата первой линии терапии, понесимода, офатумумаба, дивозилимаба, ублитуксимаба в качестве

¹⁴ Бойко О.В., Бойко А.Н., Яковлев Н.А. и др. Результаты I фазы исследования моноклонального тела против CD20 (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (10–2): 87–95.



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

препаратов второй линии терапии. М.Д. Матсон подчеркнула, что портфель АО «Биокад» включает широкий выбор ПИТРС первой и второй линий, что позволит обеспечить надлежащее лечение практически всем категориям пациентов с РС.

Одним из наиболее часто применяемых ПИТРС в первой линии терапии РС является глатирамера ацетат. Препарат, представляющий собой стандартизированную смесь синтетических полипептидов из четырех аминокислот, был разработан еще в 1960 г. За 25-летний мировой опыт применения препарата накопилась солидная доказательная база его эффективности и безопасности (свыше 200 клинических исследований и более 40 метаанализов). С 1996 г. препарат доступен в дозе 20 мг/мл. С 2014 г. глатирамера ацетат выпускают в дозе 40 мг/мл, что существенно сокращает количество подкожных инъекций, способствуя повышению приверженности пациентов лечению и снижению количества нежелательных явлений со стороны кожи.

В ряде рандомизированных исследований III–IV фаз (GALA, FORTE, GLACIER, CONFIDENCE) продемонстрированы более высокая эффективность глатирамера ацетата 40 мг/мл по сравнению с плацебо, более высокий уровень безопасности при одинаковой эффективности по сравнению с глатирамера ацетатом 20 мг/мл, а также лучшие показатели приверженности и удовлетворенности лечением пациентов с РРС. Не случайно в информационном письме Минздрава России сказано, что выбор в пользу дозы 40 мг при назначении глатирамера ацетата пациентам с РРС может обеспечить лучший профиль безопасности по сравнению с дозой 20 мг при сопоставимой эффективности, сниженный риск развития НЯ, доказанную высокую приверженность и удовлетворенность лечением при переходе с 20 на 40 мг.

Установлено, что повышение показателей приверженности ПИТРС прямо связано с улучшением результатов лечения РС, что проявляется уменьшением частоты обострений, госпитализаций, необходимости консультации невролога. Между тем из-за боязни иглы, трудностей с выполнением инъекций, развития НЯ около 40% пациентов не привержены инъекционным ПИТРС.

Увеличение количества больных РС, стоимости препаратов и затрат на лечение делает актуальным использование воспроизведенных лекарственных средств. В медико-социологическом исследовании оценивали отношение к российским воспроизведенным ПИТРС пациентов с РРС и опытом перехода с оригинального препарата на воспроизведенный¹⁵. Были опрошены 300 пациентов из шести регионов РФ с опытом перехода с оригинального препарата на отечественный биоаналог или дженерик, принимавших препараты ИФН-бета-1а 44 мкг (26,7%), ИФН-бета-1b (27,3%), глатирамера ацетат (24%), терифлуномид (22%). Длительность заболевания у 43% опрошенных превышала десять лет, у 34% – от пяти до десяти лет, у 21% – 1–5 лет. «Новички в заболевании» составили только 2%.

Результаты исследования показали, что большинство пациентов (63%) не заметили никаких изменений при замене оригинального препарата воспроизведенным. 52% пациентов получили новый препарат по назначению врача, 46% получили другой препарат в аптеке. Ухудшение состояния на фоне замены препарата в два раза чаще испытывали те, кому такая замена была осуществлена в аптеке (38,1%), а не лечащим врачом (19,1%).

Оценка динамики самочувствия при замене препарата зависела от возраста пациентов. Молодые пациенты (до 30 лет) сравнительно

реже отмечали ухудшение самочувствия на фоне замены препарата. Немаловажно, что давность замены препарата также влияла на оценку изменений в самочувствии, что частично связано с внедрением в последние годы в клиническую практику новых воспроизведенных ПИТРС с лучшей степенью очистки. Среди тех, у кого замена препарата произошла в последний год, почувствовали себя хуже лишь 9%, а подавляющее большинство указали на отсутствие изменений в самочувствии.

87% опрошенных с РРС не прекратили принимать препарат после замены. О прекращении приема препарата сообщили лишь 13% опрошенных. Причины отмены препарата – смена препарата в аптеке (45%), побочные реакции (20%), недоверие к воспроизведенным препаратам (20%). У пациентов не было единодушия в отношении российских воспроизведенных препаратов, однако большинство пациентов продемонстрировали нейтральное (42%) или положительное (17%) отношение к отечественной фарминдустрии. Авторы исследования сделали вывод, что большинство пациентов с РРС не склонны негативно относиться к российским ПИТРС, удельный вес оценок в пользу российских ПИТРС превысил вес оценок против них.

Результаты опроса подтвердили значимую роль врача в формировании отношения пациентов к воспроизведенным ПИТРС. При смене оригинального на воспроизведенный ПИТРС по рекомендации врача 91% пациентов не прекратили терапию ПИТРС. Большинство опрошенных (76%) отметили, что им интересно узнавать о разработке и регистрации новых российских препаратов. В этом, по словам М.Д. Матсон, может помочь сервисная программа BETALIFE.

Программа BETALIFE оказывает информационное и образователь-

¹⁵ Власов Я.В., Чураков М.В., Синеок Е.В., Бойко А.Н. Отношение к российским воспроизводимым препаратам, изменяющим течение рассеянного склероза, у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты медико-социологического исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 11 (1): 50–56.



ное содействие пациентам с РС и членам их семей. Она включает полезные сервисы для пациента: электронный дневник симптомов, лечения, питания, физической активности, статистику, поиск

лечебного учреждения, новости и вебинары, чат для пользователей. «Я рекомендую своим пациентам использовать приложение BETALIFE. Оно помогает формировать правильное представление

о различных аспектах рассеянного склероза, особенностях его лечения, повышать приверженность назначаемой терапии, улучшать контроль над заболеванием», – пояснила докладчик в заключение.

Опыт терапии ПИТРС в Республике Беларусь

В Республике Беларусь (РБ), как и во всем мире, отмечается рост заболеваемости РС. По данным Вячеслава Викторовича ВАЩИЛИНА, к.м.н., главного внештатного невролога Минздрава Республики Беларусь, заместителя директора по медицинской части Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии, показатель распространенности РС по РБ увеличился с 48,7 на 100 тыс. населения в 2011 г. до 62,3 на 100 тыс. в 2021 г. По мнению докладчика, рост показателей заболеваемости в определенной степени обусловлен увеличением продолжительности жизни населения и улучшением диагностики РС в рутинной практике.

В РБ действует государственная система организации обеспечения лекарственными средствами, поэтому, согласно Закону РБ «Об обращении лекарственных средств» 2020 г., в стране запрещено медицинское применение препаратов, не включенных в Государственный реестр лекарственных средств. В 2018 г. в клиническую практику было введено бесплатное обеспечение ПИТРС (глатимера ацетат,

ИФН-бета-1a, ИФН-бета-1b, финголимонд, окрелизумаб) больных РС. Сегодня перечень зарегистрированных ПИТРС включает глатимера ацетат, ИФН-бета-1a, ИФН-бета-1b, финголимонд, окрелизумаб, терифлуномид, алемтузумаб, офатумумаб, сипонимод, кладрибин.

В РБ регламентирующие документы представлены клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы» 2018 г., инструкцией о порядке назначения лекарственных средств, изменяющих течение рассеянного склероза (приказ Минздрава РБ от 20 февраля 2020 г. № 174), и инструкциями по медицинскому применению лекарственных средств. Регламентируемая маршрутизация пациента достаточно проста: первичная диагностика РС неврологом в поликлинике, уточнение диагноза неврологом диагностического центра (консультативной поликлиники), направление для первичного назначения ПИТРС в неврологическое отделение стационара. Однако, как уточнил В.В. Ващилин, реальная клиническая практика в условиях пандемии коронавиру-

сной инфекции показала возможность назначения ПИТРС в амбулаторных условиях с обязательным динамическим наблюдением лечебного процесса с оценкой по шкалам EDSS и NEDA (Not Evident Disease Activity).

Всего в РБ из 4,5 тыс. официально зарегистрированных больных РС терапию ПИТРС получают около 1000 пациентов. Этот показатель несколько ниже, чем в Российской Федерации. Часто назначаемыми препаратами являются глатимера ацетат, ИФН-бета-1b, финголимонд. Эксперт привел в качестве примера данные пациентов, получающих ПИТРС в г. Минске. Из 222 больных РС (возраст – 33–41 года) 31 пациент получает терапию глатимера ацетатом, 114 – ИФН-бета-1b, 76 – финголимондом. Проведенная в 2021 г. оценка эффективности терапии по шкале NEDA 3 (12 месяцев наблюдения) показала хорошие результаты: оптимального ответа достигли 49% пациентов на терапии глатимера ацетатом, 42% – на терапии ИФН-бета-1b и 67% пациентов – на терапии финголимондом. Завершая выступление, В.В. Ващилин выразил надежду, что арсенал лекарственных средств в ближайшем будущем расширится.

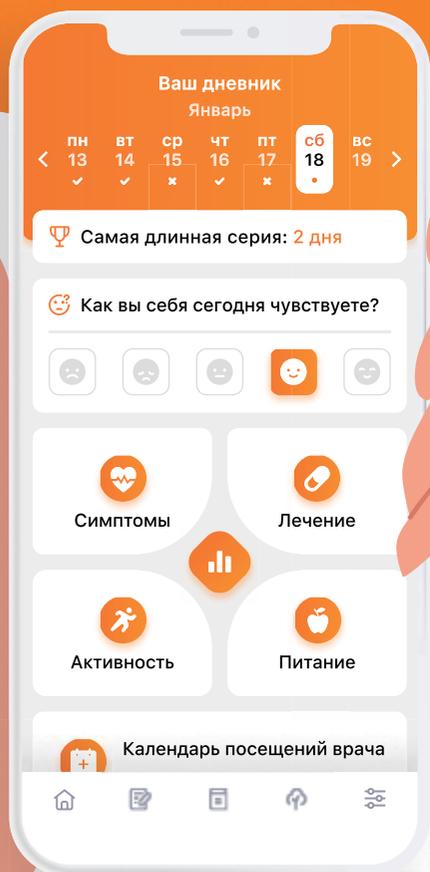
Заключение

Представленные экспертами данные свидетельствуют о том, что проблема оптимального выбора метода лечения РС остается актуальной в современной неврологии. Сегодня в качестве перспективных лекарственных средств при РС рассматриваются новые оригинальные препараты самПЭГ-ИФН-бета-1a и дивозилимаб. Препарат самПЭГ-ИФН-бета-

1a с доказанной эффективностью и безопасностью при РРС имеет преимущество перед другими низкодозными препаратами ИФН в виде снижения частоты внутримышечных инъекций, а также сокращения числа НЯ за счет пути введения. Гуманизированное моноклональное анти-CD20-антитело третьего поколения дивозилимаб благодаря своим уникальным свойствам

демонстрирует положительные эффекты и приемлемый профиль безопасности у пациентов с РРС. Регистрация новых препаратов АО «Биокад» позволит расширить терапевтические возможности лечения рассеянного склероза. Не менее важным остается вопрос приверженности пациентов терапии, чему, как отметили специалисты, способствует использование DIGITAL информационных сервисов для пациентов, в том числе в России программа BETALIFE. *

ВЕТАЛИФЕ – СЕРВИСНАЯ ПРОГРАММА ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ И ЧЛЕНОВ ИХ СЕМЕЙ



МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ВЕТАЛИФЕ

- ✓ Контролируйте самочувствие, физическую активность и питание
- ✓ Отслеживайте возникновение СИМПТОМОВ
- ✓ Читайте научные статьи и новости из области РС
- ✓ Общайтесь с единомышленниками

Возьмите рассеянный склероз под контроль!



Наведите включенную камеру мобильного телефона на QR-код, чтобы скачать приложение



Интернет-портал
betalife.ru
vk.com/betaliferu



Цикл брошюр
«Библиотека РС»
Доступны на betalife.ru



Круглосуточная
горячая линия
8 (800) 200 08 16

BIOSCAD

Программа ВЕТАЛИФЕ создана при поддержке BIOSCAD
198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 34-А

Обращение в сервисную программу поддержки пациентов и членов их семей ВЕТАЛАЙФ не может заменить очную консультацию лечащего врача. В рамках сервисной программы поддержки пациентов не предоставляются медицинские консультации и не оказываются медицинские услуги. На правах рекламы.