



# Сравнительный анализ эффективности терапии интерфероном-бета-1b и натализумабом у пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом

Якушина Т.И.<sup>1</sup> • Котов С.В.<sup>1</sup> • Якушин М.А.<sup>1</sup> • Белова Ю.А.<sup>1</sup> • Кучина Н.В.<sup>1</sup> • Андрюхина О.М.<sup>1</sup>

**Якушина Татьяна Игоревна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отделения<sup>1</sup>

**Котов Сергей Викторович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 631 73 62.  
E-mail: kotovsv@yandex.ru.

**Якушин Михаил Александрович** – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Белова Юлианна Алексеевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. неврологического отделения<sup>1</sup>

**Кучина Наталья Викторовна** – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Андрюхина Ольга Михайловна** – науч. сотр. офтальмологического отделения<sup>1</sup>

**Актуальность.** Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), имеют сходные показания к назначению и в то же время свои особенности воздействия на патологический процесс. Это осложняет выбор оптимального лечения для конкретного пациента. **Цель** – оценить эффективность лечения рассеянного склероза интерфероном-бета-1b (ИФН-β-1b) и натализумабом. **Материал и методы.** Проведено открытое проспективное исследование 110 пациентов с рассеянным склерозом, наблюдавшихся в Московском областном центре рассеянного склероза в 2012–2015 гг. Из них 99 пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом («наивные» в отношении ПИТРС) получали терапию ИФН-β-1b, 11 человек – нонреспондеры интерферона (1 обострение и более за предшествующий год терапии ИФН-β-1b) либо пациенты с прогрессирующим течением рассеянного склероза (более 2 обострений и увеличение оценки по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) на 1 балл и более в течение 1 года) – получали натализумаб. Анализ эффективности проводимой терапии осуществлялся с учетом данных анамнеза, результатов трехлетнего нейромониторинга с использованием шкал Куртцке (EDSS и шкала функциональных систем), данных нейроофтальмологического тестирования с использованием дихотомического теста Фарнsworthа (Farnsworth dichotomous test), динамики показателей оптической когерентной томографии. **Результаты.** На фоне 3 лет терапии ИФН-β-1b среднее количество обострений снизилось более чем на 70%

( $1,28 \pm 0,7$  за год до лечения и  $0,35 \pm 0,09$  в 3-й год терапии;  $p < 0,05$ ), степень инвалидизации, оцененная по шкале EDSS, выросла незначительно – на 0,44 балла ( $p > 0,05$ ). В группе лечения натализумабом количество обострений снизилось с  $2,3 \pm 0,04$  до  $0,13 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ), уровень инвалидизации по шкале EDSS за время наблюдения снизился на 0,8 балла ( $p > 0,05$ ). Выявлено достоверное различие динамики толщины перипапиллярных нервных волокон за 2 года наблюдения: уменьшение на 2,5 мкм у пациентов, получавших ИФН-β-1b, и на 0,1 мкм – у получавших натализумаб ( $p < 0,01$ ). **Заключение.** Несмотря на то что исходно пациенты из группы приема натализумаба имели более тяжелое течение рассеянного склероза, была отмечена высокая эффективность обоих препаратов, причем наиболее выраженный клинический эффект наблюдали при использовании натализумаба. Полученные данные позволяют рекомендовать применение ПИТРС II линии при агрессивном течении заболевания и неэффективности терапии ПИТРС I линии. Продемонстрирована эффективность нейроофтальмологического мониторинга в оценке результативности лечения ПИТРС. Подчеркнута необходимость соблюдения политики безопасности при применении натализумаба.

**Ключевые слова:** ремитирующий рассеянный склероз, терапия, бета-интерферон, натализумаб, политика безопасности, нейроофтальмологический мониторинг

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-308-316

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



**Р**ассеянный склероз – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, одна из наиболее частых причин стойкой инвалидизации в молодом возрасте. Сегодня, благодаря активному использованию иммуномодулирующих препаратов, в его лечении достигнут определенный прогресс. За последние десятилетия появилось несколько групп препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). Все они имеют сходные показания к назначению, хотя и различаются особенностями воздействия на патологический процесс. Несмотря на большое количество проведенных исследований, до сих пор не решены многие вопросы, касающиеся обоснованного выбора терапии, оперативной оценки ее эффективности и своевременной коррекции. Высокая стоимость профилактического лечения, которое осуществляется за счет бюджетных средств, а также большой спектр ПИТРС, представленных на российском рынке, определяют необходимость разработки более четких критериев назначения препаратов с учетом вариантов клинического течения заболевания.

Первым ПИТРС, утвержденным в 1993 г. Федеральным агентством по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA), стал интерферон-бета-1b (ИФН-β-1b). В российском Государственном реестре лекарственных средств этот ПИТРС I линии зарегистрирован в 1996 г. ИФН-β-1b представляет собой очищенный белковый продукт, полученный методом рекомбинации дезоксирибонуклеиновой кислоты человека с использованием штамма *Escherichia coli*. Механизм действия ИФН-β связывают с подавлением экспрессии главного комплекса гистосовместимости II класса и костимулирующих молекул на антигенпрезентирующих клетках, что приводит к ингибированию активации CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, снижению уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма) и увеличению продукции противовоспалительных цитокинов. Интерфероны также ингибируют экспрессию молекул адгезии, хемокинов, матриксных металлопротеаз, снижая миграцию Т-клеток в центральную нервную систему [1, 2]. Таким образом, препараты ИФН-β осуществляют свое действие как на периферии, подавляя активность иммунокомпетентных клеток, так и на уровне центральной нервной системы, препятствуя проникновению Т-лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер. Эффективность и безопасность терапии

препаратами интерферона были доказаны в плацебоконтролируемом исследовании (1993), в котором получено достоверное снижение частоты обострений на 31% по сравнению с плацебо [3–6].

Натализумаб (препарат Тизабри) – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, представляющее собой селективный ингибитор молекул адгезии, зарегистрирован в России в 2010 г., относится к ПИТРС II линии. Натализумаб связывается с α4-субъединицей человеческого интегрина, экспрессирующейся на поверхности активных лейкоцитов, блокируя при этом взаимодействие с молекулами клеточной адгезии сосудов и лигандом остеопонтинина, доменом фибронектина, образовавшимся в результате альтернативного сплайсинга. Кроме того, натализумаб блокирует взаимодействие α4β7-интегрина с молекулой адгезии слизистой оболочки. Влияние на эти молекулярные взаимодействия препятствует миграции мононуклеарных лимфоцитов через эндотелий сосудов в ткань мозга [7, 8]. Дальнейший механизм действия препарата обусловлен подавлением воспалительных реакций в пораженных тканях путем снижения взаимодействия α4-экспрессирующих лейкоцитов с их лигандами во внеклеточном веществе и на клетках паренхимы [9, 10]. В исследованиях AFFIRM и SENTINEL ежегодная частота обострений на фоне терапии натализумабом снижалась на 68% по сравнению с плацебо [11].

Опыт применения препаратов патогенетической терапии рассеянного склероза II линии в России и в мире в целом пока невелик, еще только анализируется их использование, сопоставляется эффективность с препаратами I линии, исследуется безопасность назначения.

Цель настоящего исследования – оценить эффективность лечения рассеянного склероза ИФН-β-1b и натализумабом.

## Материал и методы

Проведено открытое проспективное исследование эффективности терапии ИФН-β-1b и натализумабом у пациентов с рассеянным склерозом, наблюдавшихся в Московском областном центре рассеянного склероза в 2012–2015 гг. Исследование было одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 9 от 18.11.2013).

Выбор ПИТРС осуществлялся в соответствии с показаниями к их назначению. Так называемым наивным пациентам (не получавшим ранее какой-либо ПИТРС, при наличии признаков неэффективности терапии глатирамером ацетатом)



назначали ИФН-β-1b 8 млн МЕ подкожно через день. Натализумаб в дозе 300 мг внутривенно в виде инфузии 1 раз в 4 недели назначали пациентам, не ответившим на лечение интерфероном (1 обострение и более за предшествующий год терапии ИФН-β-1b) либо при прогрессирующем течении рассеянного склероза (более 2 обострений за последний год и увеличение оценки по расширенной шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) на 1 балл и более в течение 1 года). Всем пациентам, получавшим натализумаб, в полном объеме выполняли мероприятия, предписанные политикой безопасности терапии этим препаратом, в том числе регулярное динамическое исследование титра антител к вирусу JC, при этом использовали критерии оценки, выработанные по результатам исследований AFFIRM и SENTINEL [11].

Таким образом, пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 99 человек, получавших терапию ИФН-β-1b в дозах 8 млн МЕ или 9,6 млн МЕ подкожно через день. В этой группе преобладали женщины (62 из 99). Пациенты были в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст на момент начала терапии –  $30 \pm 12,5$  года ( $M \pm m$ ). Продолжительность заболевания варьировала от 1 месяца до 21 года и 2 месяцев, в среднем была  $4,5 \pm 3,8$  года ( $M \pm m$ ). Рассеянный склероз дебютировал в возрасте от 12 до 49 лет, средний возраст дебюта составил  $25 \pm 12,7$  года ( $M \pm m$ ). Общее количество обострений до начала терапии было в среднем  $3,6 \pm 2,2$  ( $M \pm m$ ), колебалось от 1 до 23. В первые 2 года заболевания зарегистрировано от 1 до 7 обострений, в среднем –  $1,9 \pm 0,5$  ( $M \pm m$ ). Моносимптомный дебют наблюдался у 58 (58,6%) пациентов. В качестве первых симптомов заболевания отмечались следующие: зрительные нарушения – у 14 (14,1%) пациентов, чувствительные нарушения – у 26 (26,3%), стволовые нарушения – у 4 (4%), мозжечковые расстройства – у 8 (8%), пирамидные нарушения – у 6 (6%). У 41 (41,4%) пациента был полисимптомный дебют заболевания.

Вторую группу составили 11 пациентов (6 мужчин и 5 женщин), получавших терапию натализумабом, в возрасте от 19 до 45 лет. В этой группе средний возраст на момент начала терапии был  $30 \pm 11,1$  года ( $M \pm m$ ). Длительность заболевания варьировала от 5 месяцев до 15 лет и 7 месяцев, в среднем –  $7,1 \pm 5,2$  года ( $M \pm m$ ). Рассеянный склероз дебютировал в возрасте от 12 до 41 года, средний возраст дебюта составил  $23 \pm 11,8$  года ( $M \pm m$ ). До начала терапии зарегистрировано от 3 до 22 обострений

(в среднем по группе –  $7,9 \pm 4,6$  ( $M \pm m$ )), причем в первые 2 года заболевания – от 1 до 4 (в среднем –  $2,3 \pm 1,7$  ( $M \pm m$ )). Моносимптомный дебют наблюдался у 3 (27,3%) пациентов и проявлялся зрительными нарушениями, полисимптомный – у 8 (72,7%).

Оценку эффективности проводимой терапии осуществляли на основании анализа следующих данных:

- анамнеза: продолжительность заболевания; возраст дебюта, количество предшествующих обострений, частота рецидивов в первые 2 года заболевания; специфика клинических проявлений дебюта заболевания;
- динамического нейромониторинга с использованием шкал Куртцке – EDSS и шкалы функциональных систем FS (Functional Systems Scale);
- нейроофтальмологического тестирования при помощи дихотомического теста Фарнsworthа (Farnsworth dichotomous test, D-15 тест), данные оценивались в динамике;
- оптической когерентной томографии, в том числе динамики таких показателей, как общая толщина перипапиллярных волокон сетчатки, толщина сетчатки в заднем полюсе глаза и значение макулярного объема.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США, 2006). Для всех количественных показателей вычисляли среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для качественных и бинарных показателей определялись частоты и их ошибки ( $M \pm m$ ), статистическая достоверность различий этих показателей изучалась с помощью критериев Стьюдента. При выявлении статистически значимой связи между двумя переменными применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена с вычислением коэффициента корреляции ( $r$ ).

## Результаты и обсуждение

Эффективность терапии ПИТРС I линии ИФН-β-1b До начала терапии в группе лечения ИФН-β-1b среднегодовая частота обострений составляла  $1,28 \pm 0,7$ . Через 1 год на фоне терапии ИФН-β-1b количество обострений снизилось до  $0,27 \pm 0,2$ , через 2 года –  $0,34 \pm 0,1$ , через 3 года среднегодовая частота обострений равнялась  $0,35 \pm 0,09$  (снижение составило 78,91, 73,44 и 72,66% соответственно) (рис. 1).

В течение года, предшествовавшего началу терапии, обострений не наблюдалось у 15 из



89 пациентов, 1 обострение зарегистрировано у 45 человек, 2 – у 21, 3 – у 6, 4 – у 1 и 5 – у 1 пациента. Из данных табл. 1 видно, что терапия ИФН- $\beta$ -1b привела к стойкой ремиссии заболевания у большинства больных. Если в течение года до применения ПИТРС отсутствие рецидивов заболевания отмечено в 16,8% случаев (у 15 из 89 пациентов), то через 1 год на фоне терапии обострения отсутствовали в 74,8% (у 74 из 99) наблюдений, через 2 года – в 72,2% (у 57 из 79). Спустя 3 года терапии стабилизация состояния наблюдалась у 64,3% больных (у 36 из 56). Количество пациентов со стойкой ремиссией на фоне терапии ИФН- $\beta$ -1b через 1 год статистически значимо ( $p < 0,001$ ) увеличилось на 58% и сохранялось стабильным на протяжении последующего года. Через 3 года количество пациентов со стойкой ремиссией снизилось в среднем на 10%, но достоверно превышало исходные показатели ( $p < 0,001$ ). Таким образом, более выраженная стабилизация рассеянного склероза у пациентов, получавших лечение ИФН- $\beta$ -1b, наблюдалась в первые 2 года терапии и несколько снизилась к концу 3-го года.

В 1-й группе степень инвалидизации, оцененная по шкале EDSS, равнялась  $2,27 \pm 0,9$  балла до начала лечения и  $2,71 \pm 1,23$  балла спустя 3 года. При ежегодном анализе выраженности инвалидизации было выявлено, что балл по шкале EDSS оставался практически неизменным в первые 6 месяцев терапии, затем отмечалась тенденция к его нарастанию, которая достигала максимума спустя 2,5 года терапии (рис. 2).

Анализ динамики нарушений цветовосприятия, оцениваемого на основании дихотомического теста (D-15 тест), который проводили до лечения и спустя 1 год терапии ИФН- $\beta$ -1b, статистически значимых различий не выявил.

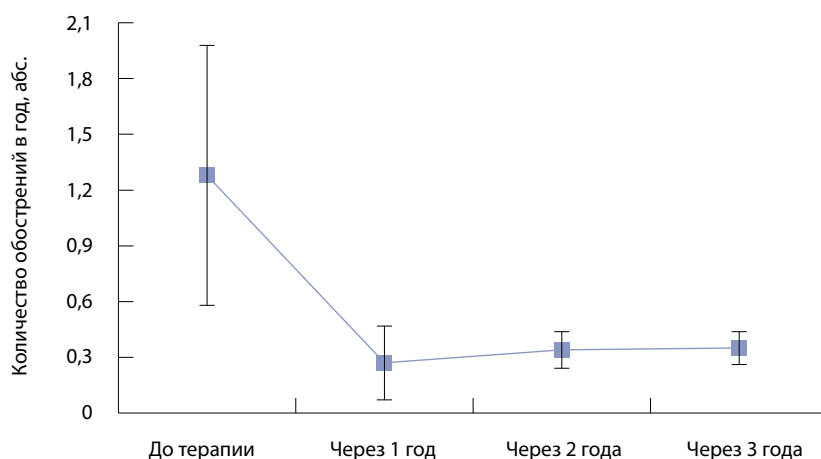


Рис. 1. Динамика среднегодовой частоты обострений у пациентов, получающих терапию интерфероном-бета-1b; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ )

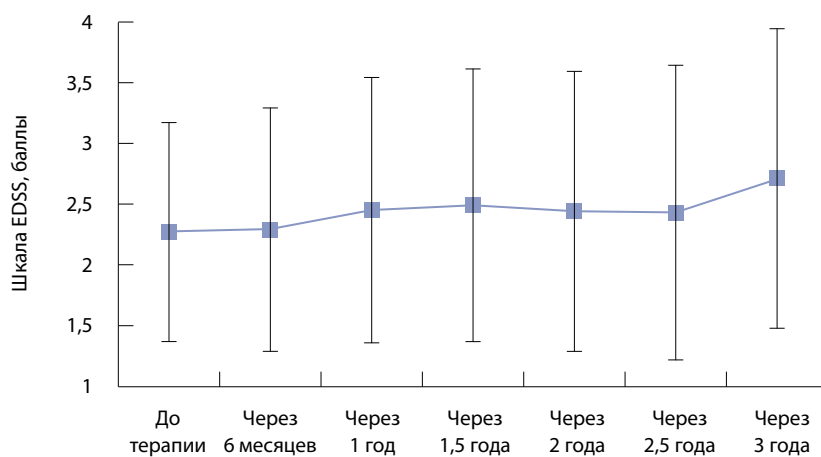


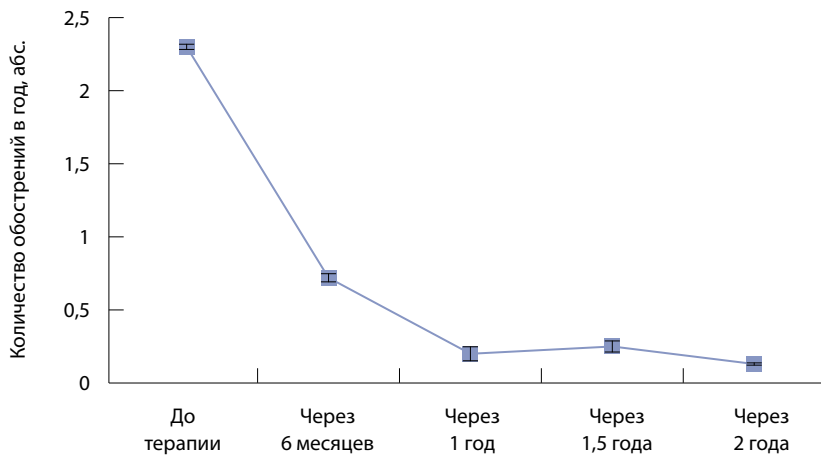
Рис. 2. Динамика показателя степени инвалидизации по шкале EDSS у пациентов, получающих терапию интерфероном-бета-1b; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ )

Таблица 1. Динамика количества обострений на фоне терапии интерфероном-бета-1b

Количество обострений	Количество пациентов, абс. (%)						
	до терапии (n=89)	через 6 месяцев (n=99)	через 1 год (n=99)	через 1,5 года (n=85)	через 2 года (n=79)	через 2,5 года (n=67)	через 3 года (n=56)
0	15 (16,8±0,4)	78 (78,8±0,39)	74* (74,8±0,44)	60 (70,6±0,98)	57* (72,2±0,63)	53 (79,1±0,74)	36** (64,3±0,86)
1	45 (50,6±0,56)	19 (19,2±0,4)	21* (21,2±0,41)	21 (24,7±0,48)	17* (21,5±0,48)	12 (17,9±0,49)	16* (28,6±0,65)
2	21 (23,6±0,46)	2 (2±0,14)	3* (3±0,17)	4 (4,7±0,23)	5* (6,3±0,28)	1 (1,5±0,15)	3* (5,4±0,3)
3	6 (6,7±0,28)	0	1 (0,1±0,01)	0	0***	1 (1,5±0,15)	1 (1,8±0,18)
4 и более	2 (2,24±0,16)	0	0	0	0	0	0

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ )

Статистически значимые различия по сравнению с данными до лечения: \*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,05$



**Рис. 3.** Динамика среднегодовой частоты обострений у пациентов, получающих терапию натализумабом; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ )

До лечения дисхроматопсия диагностирована у 22 пациентов (28 из 44 обследованных глаз, что составляло 63,64%). На фоне лечения нарушения цветовосприятия сохранялись в 33,33%. Отрицательной динамики не наблюдалось. Полученные данные подтверждают замедление прогрессирования и наличие стабилизирующего эффекта на фоне терапии интерфероном.

Подводя итог трехлетнему наблюдению за пациентами, получавшими терапию ИФН- $\beta$ -1b, можно сделать вывод об эффективности препарата в отношении снижения как частоты обострений, так и скорости прогрессирования заболевания. Более выраженная стабилизация процесса отмечалась в первые 2 года терапии. Данные, полученные при динамическом обследовании с помощью шкал Куртцке, соответствовали результатам дихотомического теста (D-15 тест) ( $p < 0,01$ ).

Как отмечено в предыдущих публикациях, наибольшая эффективность лечения ИФН- $\beta$ -1b

наблюдалась у пациентов с продолжительностью заболевания 2–3 года до начала терапии; при моносимптомном дебюте в виде зрительных, чувствительных, стволовых и пирамидных нарушений; при количестве рецидивов в анамнезе 4 и меньше; в случае низкой активности процесса в дебюте рассеянного склероза (2 обострения и меньше в первые 2 года заболевания). Нейропротективный эффект препарата проявлялся у пациентов с исходно высоким уровнем EDSS ( $\geq 4,5$  балла) [2, 5, 6].

Эффективность терапии ПИТРС II линии натализумабом

Из 11 человек, получавших терапию натализумабом, 6 ранее получали терапию ИФН- $\beta$ -1b и были переведены на натализумаб в связи с резистентностью к лечению. Предшествующей терапии ПИТРС не было у 5 пациентов, препарат им был назначен в связи с агрессивным течением рассеянного склероза. Одна пациентка находилась в исследовании 7 месяцев, за это время было проведено 4 инфузии. Шестеро пациентов получали препарат в течение 1 года, 4 – в течение 2 лет.

До терапии среднегодовая частота обострений во 2-й группе составляла  $2,3 \pm 0,04$ . На фоне лечения количество обострений снизилось до  $0,3 \pm 0,02$  (на 86,9%) через 1 год и до  $0,13 \pm 0,01$  (на 94,34%) через 2 года (рис. 3). За предшествующий началу терапии год единственное обострение зарегистрировано у 1 пациента, повторное – у 6 человек, 3 обострения – у 3, 4 – у 1 пациента. Терапия натализумабом привела к стойкой достоверной стабилизации заболевания (табл. 2). Спустя полгода терапии натализумабом рецидивы отсутствовали у 6 из 11 пациентов (54,5%), через год – у 8 из 10 (80%), через 1,5 года – у 3 из 4 (75%). Наиболее стойкая стабилизация рассеянного склероза (100%) отмечена через 1 год от начала

**Таблица 2.** Динамика количества обострений на фоне терапии натализумабом

Количество обострений	Количество пациентов, абс. (%)				
	до терапии (n = 11)	через 6 месяцев (n = 11)	через 1 год (n = 10)	через 1,5 года (n = 4)	через 2 года (n = 4)
0	0	6 (54,5)	8* (80)	3 (75)	4* (100)
1	1 (9,1)	4 (36,4)	2 (20)	1 (25)	0
2	6 (54,5)	0	0*	0	0*
3	3 (27,3)	1 (9,1)	0	0	0
4	1 (9,1)	0	0	0	0

Статистически значимые различия по сравнению с данными до лечения: \*  $p < 0,001$



терапии, однако в связи с недостаточным количеством наблюдений ( $n=4$ ) различия не достигли уровня статистической значимости. Отметим, что причиной выбывания 1 пациента послужил переход течения заболевания во вторично-прогрессирующее, еще 1 – неэффективность терапии, а 5 пациентов – не медицинские показания.

Во 2-й группе средняя оценка по EDSS составила  $2,63 \pm 1,13$  балла до начала лечения и  $1,83 \pm 1,37$  балла через 2 года терапии. Следовательно, средний показатель степени инвалидизации уменьшился на 0,8 балла, что свидетельствует о выраженном положительном влиянии препарата на прогрессирование заболевания. Что касается ежегодной динамики, за 1-й год лечения 11 пациентов оценка по EDSS увеличилась на 0,22 балла. В течение последующего года наблюдались 4 пациента, средний уровень инвалидизации у них снизился с 1,88 до 1,83 балла (рис. 4).

Таким образом, стабилизирующий эффект натализумаба проявлялся с первых дней приема препарата. Это согласуется с данными, полученными в ходе рандомизированных клинических исследований [11, 12–14].

При анализе динамики нарушений цветовосприятия статистически значимых различий не получено. До лечения дисхроматопсия диагностирована у 10 пациентов в 100% наблюдений (20 из 20 обследованных глаз). Через 2 года лечения натализумабом нарушения цветовосприятия выявлены в 85,7% случаев. Тенденция к снижению выраженности дисхроматопсии на фоне терапии натализумабом подтверждает нейропротективный эффект препарата.

Результаты двухлетнего наблюдения за пациентами, получавшими терапию натализумабом, позволяют говорить об эффективности препарата, что выразилось в уменьшении частоты обострений рассеянного склероза и скорости его прогрессирования. Стойкая стабилизация процесса наблюдалась в течение всего периода терапии, нейропротективный эффект препарата проявился на 2-м году лечения. Данные, полученные при динамическом обследовании с помощью шкал Куртцке, коррелировали с результатами дихотомического теста (D-15 тест). В ранее описанных наблюдениях было отмечено, что стабилизация состояния коррелировала с возрастом дебюта заболевания, исходными значениями EDSS, проявлениями дебюта и частотой обострений в первые 2 года заболевания. Обострения сохранялись у пациентов с ранним дебютом заболевания, а также при исходно

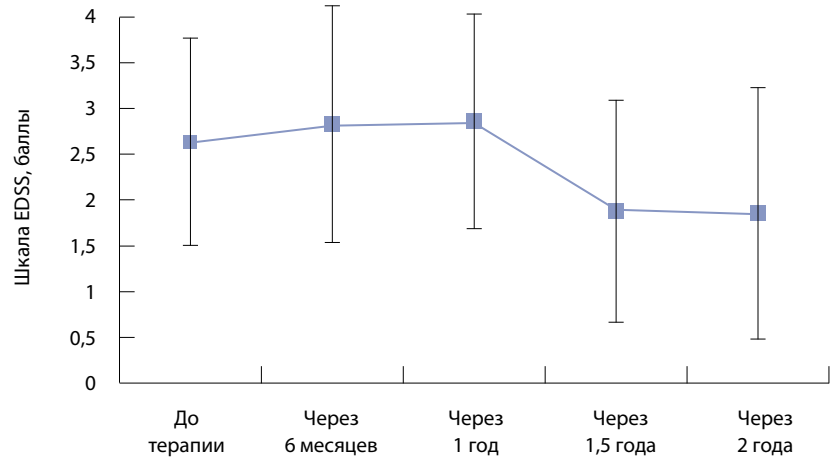


Рис. 4. Динамика показателя степени инвалидизации по шкале EDSS у пациентов, получающих терапию натализумабом; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ )

высоком значении показателя степени инвалидизации по шкале EDSS. Наиболее быстрый и стойкий эффект терапии был достигнут у пациентов с моносимптомным дебютом заболевания и с его более агрессивным началом. У пациентов с длительностью рассеянного склероза более 5 лет отмечалось более выраженное влияние препарата на скорость прогрессирования заболевания [2, 7, 11].

Динамика мониторинга глазного дна на фоне терапии ПИТРС I и II линии

Достоверных различий морфофункциональных характеристик глаза до терапии и на фоне приема ПИТРС не получено (табл. 3), что указывает на замедление прогрессирования заболевания. У пациентов из группы лечения ИФН- $\beta$ -1b наблюдалась тенденция к увеличению выраженности инвалидизации. Это коррелировало с более значимым снижением толщины сетчатки в заднем полюсе глаза. В группе лечения натализумабом существенной динамики показателя степени инвалидизации по шкале EDSS не отмечалось, и состояние архитектоники сетчатки в заднем полюсе глаза существенно не изменялось. В ходе исследования отмечена тенденция к постепенному истончению слоя перипапиллярных волокон, наименее выраженная в группе пациентов, получавших терапию натализумабом, что коррелировало с динамикой показателей по шкале EDSS. Статистически значимого изменения объема макулы в динамике не зафиксировано, получена средняя отрицательная корреляционная связь с выраженностью инвалидизации по шкалам Куртцке.

**Таблица 3.** Динамика показателей оптической когерентной томографии на фоне терапии интерфероном-бета-1b и натализумабом

Показатель	Группа терапии интерфероном-бета-1b	Группа терапии натализумабом
Степень инвалидизации по шкале EDSS, баллы:		
до лечения	2,18 ± 0,25	2,65 ± 0,41
через 2 года терапии	2,35 ± 0,28	2,19 ± 0,41
динамика	↑ 0,17	↓ 0,46
Толщина сетчатки в заднем полюсе глаза, мкм		
до лечения	296,55 ± 4,14	280,667 ± 4,98
через 2 года терапии	295,214 ± 3,42	280,75 ± 6,46
динамика	↓ 1,336 <sup>*</sup>	↑ 0,083 <sup>*,††</sup>
Толщина перипапиллярных нервных волокон, мкм		
до лечения	94,05 ± 4,38	81,1 ± 4,21
через 2 года терапии	91,571 ± 5,42	81 ± 4,8
динамика	↓ 2,479 <sup>††</sup>	↓ 0,1 <sup>*,†</sup>
Объем макулы, мкм <sup>3</sup>		
до лечения	8,64 ± 1,17	8,17 ± 1,41
через 2 года терапии	8,43 ± 0,19	8,2 ± 0,16
динамика	↓ 0,21 <sup>††</sup>	↑ 0,03 <sup>†</sup>

<sup>\*</sup> Статистически значимые различия между группами терапии интерфероном-бета-1b и натализумабом –  $p < 0,01$

<sup>†</sup> Сильная корреляционная связь с показателями EDSS ( $r \geq 0,7$ ,  $p < 0,05$ )

<sup>††</sup> Средняя корреляционная связь с показателями EDSS ( $0,3 \leq r < 0,7$ ,  $p < 0,05$ )

## Заключение

Анализ результатов лечения в группе приема ИФН-β-1b показал: за 3 года среднее количество обострений снизилось более чем на 70%, степень инвалидизации выросла незначительно – на 0,44 балла, что говорит о стабилизации состояния. В группе приема натализумаба результаты лечения были несколько лучше, чем в 1-й группе: натализумаб на 16–22% эффективнее снижал количество рецидивов и в 1,5 раза лучше воздействовал на прогрессирование рассеянного склероза. Количество обострений уменьшилось более чем на 90%, а уровень инвалидизации по шкале EDSS за 2 года наблюдения снизился на 0,8 балла. Полученные данные косвенно свидетельствуют не только о стабилизирующем, но и нейропротективном эффекте обоих

препаратов. Наиболее выраженный клинический эффект наблюдался при использовании ПИТРС II линии, что согласуется с результатами других исследований [8, 11]. Отметим: прямое сравнение эффективности этих двух препаратов по данным нашего исследования является некорректным, поскольку ИФН-β-1b назначали «наивным» пациентам, а натализумаб – нонреспондерам интерферона и пациентам с агрессивным течением рассеянного склероза, то есть исходно больным с более тяжелой картиной заболевания. В этой связи особенно важно, что у пациентов 2-й группы удалось добиться хорошего результата. В период проведенного исследования осуществлялось только качественное определение антител к JC вирусу, в дальнейшем использовали количественное определение, при этом из группы лечения натализумабом пришлось исключить, руководствуясь политикой безопасности, 6 пациентов, имевших индекс антител к JC вирусу выше 1,5.

В результате длительного наблюдения за больными, получающими терапию ПИТРС, основываясь на данных катamnестического наблюдения пациентов, проводимого в Московском областном центре рассеянного склероза, можно высказать следующие рекомендации: терапия ИФН-β-1b эффективна при моносимптомном дебюте, вне зависимости от специфики его проявлений, при более активном течении заболевания (4 рецидива в анамнезе и менее); не отмечено связи между исходной степенью неврологического дефицита и выраженностью терапевтического действия ИФН-β-1b. При лечении натализумабом наиболее стойкий терапевтический эффект можно ожидать у пациентов с моносимптомным дебютом рассеянного склероза, агрессивным течением (5 рецидивов в анамнезе и более).

Двухлетнее мониторирование параметров оптической когерентной томографии у пациентов, получающих ПИТРС, также подтвердило замедление прогрессирования заболевания в обеих группах пациентов и стабилизирующее воздействие ИФН-β-1b и натализумаба на течение рассеянного склероза. Результаты нашего исследования показали целесообразность использования дополнительного нейроофтальмологического тестирования, включающего в себя оптическую когерентную томографию и оценку нарушений цветовосприятия при динамическом мониторинге состояния пациентов. Проведение данных тестов в дополнение к неврологическому осмотру позволяет осуществлять косвенный контроль за процессами нейродегенерации и их динамикой на фоне проводимой терапии [15, 16].

### Конфликт интересов

В статье представлены результаты использования препаратов, производимых АО «Генериум» (Россия) и Biogen Idec Inc. (Великобритания). Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.



## Литература

- Río J, Tintoré M, Nos C, Téllez N, Galán I, Montalban X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol.* 2005;252(7):795–800. doi: 10.1007/s00415-005-0748-5.
- Котов СВ, Якушина ТИ, Лиждвой ВЮ. Длительное сравнительное исследование эффективности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. *Альманах клинической медицины.* 2011;25:37–40.
- Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):662–7.
- Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):655–61.
- Попова ЕВ, Бойко АН, Васильев АВ, Давыдовская МВ, Завалишин ИА, Котов СВ, Кротенкова МВ, Хачанова НВ, Шаранова СН, Щур СГ, Якушина ТИ. Результаты сравнительного клинического исследования российского биоаналога β интерферона 1b (инфибета). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(5):56–61.
- Попова ЕВ, Бойко АН, Васильев АВ, Давыдовская МВ, Завалишин ИА, Котов СВ, Кротенкова МВ, Хачанова НВ, Шаранова СН, Щур СГ, Якушина ТИ. Результаты клинического исследования препарата Инфибета (II–III фаза). *Рекомендации по переводу пациентов с рассеянным склерозом на биоаналоги.* *Consilium medicum.* 2012;14(2):120–5.
- Якушина ТИ, Елисеев ЮВ, Котов СВ. Редкий случай неэффективности терапии натализумабом (Тизабри) у пациентки с рассеянным склерозом и нейтрализующими антителами к препарату. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(2–2):83–6.
- Сидоренко ТВ, Коляк ЕВ, Бойко АН. Натализумаб: новый препарат для лечения рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109(7–2):122–8.
- Rommer PS, Stüve O, Goertsches R, Mix E, Zettl UK. Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis: an overview. *J Neurol.* 2008;255 Suppl 6:28–35. doi: 10.1007/s00415-008-6006-x.
- Stüve O, Gold R, Chan A, Mix E, Zettl U, Kieseier BC. Alpha4-Integrin antagonism with natalizumab: effects and adverse effects. *J Neurol.* 2008;255 Suppl 6:58–65. doi: 10.1007/s00415-008-6011-0.
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, Havrdova E, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009;256(3):405–15. doi: 10.1007/s00415-009-0093-1.
- Rudick RA, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics.* 2008;2(2):189–99.
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, Willmer-Hulme AJ, Dalton CM, Miszkil KA, O'Connor PW; International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2003;348(1):15–23.
- O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA; Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology.* 2004;62(11):2038–43.
- Кучина НВ, Якушина ТИ, Котов СВ, Лапидан ДГ, Андрюхина ОМ, Рябцева АА. Исследование цветового зрения для диагностики и динамического наблюдения при рассеянном склерозе. *Альманах клинической медицины.* 2015;36:47–52. doi: 10.18786/2072-0505-2015-36-47-52.
- Андрюхина ОМ, Рябцева АА, Котов СВ, Якушина ТИ, Кучина НВ. Мониторинг офтальмологических индикаторов у больных рассеянным склерозом. *Альманах клинической медицины.* 2015;36:53–8. doi: 10.18786/2072-0505-2015-36-53-58.
- Río J, Tintoré M, Nos C, Téllez N, Galán I, Montalban X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol.* 2005;252(7):795–800. doi: 10.1007/s00415-005-0748-5.
- Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. Dlitel'noe sravnitel'noe issledovanie effektivnosti preparatov, izmenyayushchikh techenie rasseyannogo skleroza [A long-term comparative study of the efficacy of disease modifying agents for multiple sclerosis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2011;25:37–40 (in Russian).
- Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):662–7.
- Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):655–61.
- Popova EV, Boyko AN, Vasil'ev AV, Davydovskaya MV, Zavalishin IA, Kotov SV, Krotenkova MV, Khachanova NV, Sharanova SN, Shchur SG, Yakushina TI. Rezul'taty klinicheskogo issledovaniya preparata Infibeta (II–III faza). *Rekomendatsii po perevodu patsientov s rasseyannym sklerozom na bioanalogi* [The results of a II/III phase clinical trial of Infibeta. Recommendation on the switching of patients with multiple sclerosis to biosimilar preparations]. *Consilium medicum.* 2012;14(2):120–5 (in Russian).
- Yakushina TI, Eliseev YuV, Kotov SV. Redkiy sluchay neeffektivnosti terapii natalizumabom (Tizabri) u patsientki s rasseyannym sklerozom i neytralizuyushchimi antitelami k preparatu [Rare case of ineffective therapy with natalizumab (tisabri) in a female patient with multiple sclerosis and neutralizing antibodies to the drug]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2013;113(2–2):83–6 (in Russian).
- Sidorenko TV, Kol'yak EV, Boyko AN. Natalizumab: novyy preparat dlya lecheniya rasseyannogo skleroza [Natalizumab: a new agent for multiple sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2009;109(7–2):122–8 (in Russian).
- Rommer PS, Stüve O, Goertsches R, Mix E, Zettl UK. Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis: an overview. *J Neurol.*

## References

- Río J, Tintoré M, Nos C, Téllez N, Galán I, Montalban X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol.* 2005;252(7):795–800. doi: 10.1007/s00415-005-0748-5.
- Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. Dlitel'noe sravnitel'noe issledovanie effektivnosti preparatov, izmenyayushchikh techenie rasseyannogo skleroza [A long-term comparative study of the efficacy of disease modifying agents for multiple sclerosis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2011;25:37–40 (in Russian).
- Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):662–7.
- Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):655–61.
- Popova EV, Boyko AN, Vasil'ev AV, Davydovskaya MV, Zavalishin IA, Kotov SV, Krotenkova MV, Khachanova NV, Sharanova SN, Shchur SG, Yakushina TI. Rezul'taty klinicheskogo issledovaniya preparata Infibeta (II–III faza). *Rekomendatsii po perevodu patsientov s rasseyannym sklerozom na bioanalogi* [The results of a II/III phase clinical trial of Infibeta. Recommendation on the switching of patients with multiple sclerosis to biosimilar preparations]. *Consilium medicum.* 2012;14(2):120–5 (in Russian).
- Yakushina TI, Eliseev YuV, Kotov SV. Redkiy sluchay neeffektivnosti terapii natalizumabom (Tizabri) u patsientki s rasseyannym sklerozom i neytralizuyushchimi antitelami k preparatu [Rare case of ineffective therapy with natalizumab (tisabri) in a female patient with multiple sclerosis and neutralizing antibodies to the drug]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2013;113(2–2):83–6 (in Russian).
- Sidorenko TV, Kol'yak EV, Boyko AN. Natalizumab: novyy preparat dlya lecheniya rasseyannogo skleroza [Natalizumab: a new agent for multiple sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2009;109(7–2):122–8 (in Russian).
- Rommer PS, Stüve O, Goertsches R, Mix E, Zettl UK. Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis: an overview. *J Neurol.*





- 2008;255 Suppl 6:28–35. doi: 10.1007/s00415-008-6006-x.
10. Stüve O, Gold R, Chan A, Mix E, Zettl U, Kieseier BC. Alpha4-Integrin antagonism with natalizumab: effects and adverse effects. *J Neurol.* 2008;255 Suppl 6:58–65. doi: 10.1007/s00415-008-6011-0.
  11. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, Havrdova E, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009;256(3):405–15. doi: 10.1007/s00415-009-0093-1.
  12. Rudick RA, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics.* 2008;2(2):189–99.
  13. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, Willmer-Hulme AJ, Dalton CM, Miszkil KA, O'Connor PW; International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2003;348(1):15–23.
  14. O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA; Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology.* 2004;62(11):2038–43.
  15. Kuchina NV, Yakushina TI, Kotov SV, Lapitan DG, Andryukhina OM, Ryabtseva AA. Issledovanie tsvetovogo zreniya dlya diagnostiki i dinamicheskogo nablyudeniya pri rasseyannom skleroze [Assessment of color vision for diagnosis and dynamic monitoring of multiple sclerosis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2015;36:47–52 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-36-47-52.
  16. Andryukhina OM, Ryabtseva AA, Kotov SV, Yakushina TI, Kuchina NV. Monitoring oftal'mologicheskikh indikatorov u bol'nykh rasseyannym sklerozom [Monitoring of ophthalmological indicators in patients with multiple sclerosis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2015;36:53–8 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-36-53-58.

## A comparative analysis of efficacy of interferon beta 1-b and natalizumab treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

Yakushina T.I.<sup>1</sup> • Kotov S.V.<sup>1</sup> • Yakushin M.A.<sup>1</sup> • Belova Yu.A.<sup>1</sup> • Kuchina N.V.<sup>1</sup> • Andryukhina O.M.<sup>1</sup>

**Background:** Disease modifying drugs for multiple sclerosis have similar indications for use and at the same time, their specifics of the effect on the pathophysiological process. This complicates the choice of an optimal therapy for a given patient. **Aim:** To assess efficacy of treatment for multiple sclerosis with interferon beta-1b (IFN-β-1b) and natalizumab. **Materials and methods:** We performed an open label prospective study in 110 patients with multiple sclerosis who were followed up in the Moscow Regional Center of multiple sclerosis from 2012 to 2015. From those, 99 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (disease modifying drugs naïve) were treated with IFN-β-1b, 11 were non-responders to interferon (1 and more attacks for the previous year of therapy with IFN-β-1b) or had progressive course of multiple sclerosis (more than 2 attacks and an increase in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score by 1 and more within 1 year) and were treated with natalizumab. Analysis of treatment efficacy was performed with consideration of their past history, results of a 3-year neuromonitoring with Kurtzke EDSS and Functional System Scale, neuroophthalmologic testing with Farnsworth dichotomous test, and changes in optical coherent tomography parameters. **Results:** During 3 years of treatment with IFN-β-1b, the mean number of attacks decreased by over 70% (from 1.28±0.7 in the year before treatment to 0.35±0.09 in the

3<sup>rd</sup> year of treatment;  $p < 0.05$ ), whereas the degree of disability assessed by EDSS increased non-significantly by 0.44 ( $p > 0.05$ ). During the follow-up in the natalizumab group, the number of attacks decreased from 2.3±0.04 to 0.13±0.01 ( $p < 0.05$ ), and the degree of disability by EDSS decreased by 0.8 ( $p > 0.05$ ). There was a significant difference between changes in the thickness of peripapillary nervous fibers during 2 years of the follow up, this parameter decreasing by 2.5 mcm in patients treated with IFN-β-1b and by 0.1 mcm in those treated with natalizumab ( $p < 0.01$ ). **Conclusion:** Although the patients from natalizumab group had initial more severe course of multiple sclerosis, both agents were highly effective, with the most prominent clinical effect observed for natalizumab. The results obtained may serve as a basis for recommendation of the 2<sup>nd</sup> line disease modifying drugs for patients with aggressive course of the multiple sclerosis and failure of the 1<sup>st</sup> line disease modifying drugs. Also, we were able to demonstrate the efficacy of neuroophthalmological monitoring in the assessment of disease modifying drugs efficacy. The strict safety policy is essential while using natalizumab.

**Key words:** relapsing-remitting multiple sclerosis, therapy, interferon beta, natalizumab, safety policy, neuroophthalmological monitoring

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-308-316

**Yakushina Tat'yana I.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Neurology<sup>1</sup>

**Kotov Sergey V.** – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

**Yakushin Mikhail A.** – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Belova Yulianna A.** – MD, PhD, Research Fellow, Department of Neurology<sup>1</sup>

**Kuchina Natal'ya V.** – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Andryukhina Olga M.** – MD, Research Fellow, Department of Ophthalmology<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation