

Пути повышения приверженности длительной инъекционной терапии при рассеянном склерозе на примере пегилированного интерферона-бета-1а (сампэгинтерферон-бета-1а)

Бойко А.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²Институт клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Приверженность пациентов терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), во многих случаях определяют эффективность лечения. В обзоре обсуждаются причины низкой приверженности приему ПИТРС, пути ее повышения. Среди наиболее эффективных путей — уменьшение частоты приема препарата при сохранении высокой эффективности. Для иллюстрации обсуждается повышение приверженности лечению препаратами интерферона-β за счет пегилирования. Не теряя при этом в эффективности, сампэгинтерферон бета-1а (самПЭГ-ИФН-β1а) уменьшает частоту местных нежелательных реакций, в том числе за счет уменьшения частоты инъекций, что способствует повышению приверженности проводимому курсу.

Ключевые слова: рассеянный склероз; лечение; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; приверженность; сампэгинтерферон.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН. Пути повышения приверженности длительной инъекционной терапии при рассеянном склерозе на примере пегилированного интерферона-бета-1а (сампэгинтерферон-бета-1а). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022; 14(Прил. 1):34–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-34-37

Ways to improve adherence to long-term injection therapy in multiple sclerosis using the example of pegylated interferon-β1a (sampeginterferon β-1a)

Boyko A.N.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Institute of Clinical Neurology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Patient adherence to therapy with multiple sclerosis disease-modifying treatments (MS DMTs) in many cases determine the effectiveness of therapy. The review discusses the reasons for low adherence to DMTs, ways to increase it. Among the most effective ways is to reduce the frequency of administration of the drug while maintaining its high efficiency. To illustrate this, the increase in adherence to treatment with interferon-β drugs due to pegylation is discussed. Without losing its effectiveness, sampeginterferon beta-1a (samPEG-IFN-β1a) administration reduces the frequency of local adverse reactions, partly due to reducing the frequency of injections, which contributes to higher adherence to the treatment.

Keywords: multiple sclerosis; treatment; multiple sclerosis disease-modifying treatments; adherence to therapy; sampeginterferon.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN. Ways to improve adherence to long-term injection therapy in multiple sclerosis using the example of pegylated interferon-β1a (sampeginterferon β-1a). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022; 14 (Suppl 1):34–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-34-37

Приверженность лечению (adherence), по определению Всемирной организации здравоохранения 2003 г., — это «степень, в которой поведение пациента (прием медикаментов, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни) соответствует согласованным рекомендациям медицинских работников». Это определение подразумевает активное участие пациента, а не только его пассивное согласие. Считается, что низкая приверженность является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического эффекта, су-

щественно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, что приводит к увеличению затрат на лечение.

Многие средства из группы препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), предназначены для длительного введения, приверженность лечению и переносимость/безопасность длительного курса лечения могут существенно влиять на его эффективность. По различным данным, до 25% больных РС могут прекратить

принимать ПИТРС во время первых 6 мес курса [1], уровень необоснованного прекращения курса может достигать 40% через 1 год лечения и 50% через 4 года терапии [2]. Прекращение курса ПИТРС из-за неэффективности или нереалистических ожиданий возникает позже (в среднем к 35-му месяцу курса), в отличие от прекращения из-за побочных эффектов, которые отмечаются ранее (в среднем на 13-й месяц терапии) [3]. По нашим данным, 73% пациентов с рассеянным склерозом (РС) пропускают по крайней мере одну инъекцию ПИТРС во время первых 6 мес терапии [4], «лекарственные каникулы» более часто отмечаются у молодых пациентов при слабой поддержке внутри семьи [4, 5].

Уровень приверженности курсу инъекций препаратов первой линии ПИТРС, таких как β -интерферон (ИФН- β) или глатирамера ацетат (ГА), варьирует от 41 до 88%, причем показатели, как правило, выше в исследованиях с проспективным дизайном, когда пациенты активно наблюдаются, по сравнению с исследованиями ретроспективного характера [4–6]. Для ПИТРС в инъекционной форме средний уровень приверженности выше для редких внутримышечных инъекций низкодозного ИФН- β 1a (69,4%) и подкожных инъекций высокодозного ИФН- β 1a (63,8%), чем для подкожных инъекций ИФН- β 1b (58,4%) и ГА (56,8%) [6]. Было убедительно показано, что чем выше уровень приверженности, тем меньше риск обострений РС, госпитализаций по поводу РС и ниже общая стоимость лечения РС (исключая стоимость препаратов) [4, 7]. Улучшение показателей приверженности к ПИТРС прямо связано с улучшением результатов лечения, по крайней мере за счет снижения частоты обострений [8, 9].

Приверженность терапии ПИТРС рассматривается как совокупность таких понятий, как принятие, упорство и комплаентность. Среди пациентов с РС часто встречается некомплаентность, связанная с забывчивостью больных в отношении дозы или назначенного дня инъекции, либо с желанием устроить «лекарственные каникулы», чтобы скрыть следы аутоинъекций летом при ношении открытой одежды, либо с побочными реакциями на препарат. Препятствиями приверженности лечению могут быть уверенность в себе, самооценка, уровень надежды и степень инвалидизации [4, 5, 7]. Пациенты, самостоятельно принимающие решение о прекращении лечения ПИТРС или временно прекращающие курс («лекарственные каникулы») при отсутствии медицинских показаний, сознательно или неосознанно наносят непоправимый вред своему здоровью, что должно адекватно оцениваться курирующим их медицинским персоналом [7]. Пока недостаточно исследований, позволяющих всесторонне оценить роль всех этих факторов у каждого пациента.

Среди основных **факторов, снижающих приверженность**, надо перечислить следующие:

1. *Связанные с самим больным* — нереалистические ожидания и недостаточная эффективность терапии для коррекции нарушений, индивидуальная переносимость побочных эффектов, параллельные (коморбидные) заболевания, проблемы на работе, инвалидность, поиск «кардинальных» нетрадиционных методов лечения.

2. *Связанные с особенностями течения и клинических проявлений РС* — частые обострения, стойкая инвалидность, когнитивные и поведенческие нарушения, тревога и депрессия,

хроническая усталость, забывчивость, нарушения координации (особенно это касается инъекционных препаратов).

3. *Связанные с препаратом и опытом использования ПИТРС* — неудачи предшествующего лечения, неоптимальная эффективность лечения, отсутствие немедленно-го эффекта (предупреждение обострений и прогрессирования инвалидности при сохранной остаточной симптоматике), длительность терапии, побочные эффекты терапии (переносимость и безопасность), режим введения (таблетки или инъекции, частые или редкие), удобность применения курса.

4. *Связанные с особенностями деятельности медицинских работников и системы здравоохранения* — недостаточность обучения и информации, недостаточное участие пациентов в принятии решений, отсутствие регулярного контроля приверженности, специализированной помощи для РС, информационных систем (в том числе систем удаленного контроля).

5. Наконец, *финансовый аспект* — высокая стоимость препаратов и проблемы с их регулярным бесплатным получением.

Основные задачи по контролю за приверженностью лечению ПИТРС выполняют неврологи и медицинские сестры специализированных центров РС, при их активной работе возможно повысить приверженность курсу на 3-й и 12-й месяц терапии [10]. Внедрение специальных программ по контролю за приверженностью, регулярный мониторинг приверженности могут повысить средний показатель [11], что продемонстрировано, например, при внедрении в США системы Walgreens Connected Care Multiple Sclerosis (CCMS), позволившей резко повысить уровень приверженности терапии в первые 6 мес курса [12].

Основные **методы повышения приверженности** также делятся на пять групп:

1. *Связанные с самим пациентом* — понимание целей терапии, высокая переносимость курса, адекватное лечение коморбидных заболеваний, сохранение работоспособности, постоянная поддержка семьи.

2. *Связанные с РС* — регулярный скрининг и адекватное лечение когнитивных нарушений, хронической усталости, тревоги и депрессии.

3. *Связанные с препаратом* — улучшение формы и режима введения препаратов (менее частый прием, внедрение аутоинъекторов и систем контроля, например электронных систем-логов), повышение переносимости и безопасности курса лечения, более заметный и значимый клинический эффект.

4. *Связанные с особенностями деятельности медицинских работников и системы здравоохранения* — специальные знания и навыки по контролю за приверженностью, регулярный контроль при осмотрах, доступность информации и обучение пациентов, обсуждение плана лечения с пациентом, вовлечение его в принятие решений, специализированная помощь при РС (центры и отделения), создание междисциплинарной команды, внедрение дополнительных устройств и форм препаратов, повышающих приверженность, внедрение системы мониторинга приверженности.

5. *Финансовый аспект* — снижение стоимости препаратов, полное и регулярное покрытие стоимости необходимого лечения.

Было показано, что при РС повышение приверженности на 10% значительно снижает вероятность обращения для консультации или госпитализации (на 19%), сокращает количество дней нетрудоспособности (на 8%) и снижает расходы на лечение (на 5%; во всех случаях $p < 0,01$) [13].

Ведется большая работа по улучшению переносимости и последующего повышения толерантности ПИТРС, особенно инъекционных. Терапия РС с применением ИФН- β используется уже на протяжении более 20 лет и в настоящее время сохраняет свою актуальность в качестве ПИТРС первой линии [13]. Основными недостатками ИФН- β являются необходимость его частого введения и высокая вероятность возникновения таких нежелательных реакций, как гриппоподобный синдром и реакции в месте инъекции, что часто является причиной низкой приверженности пациентов терапии [14]. Одним из путей повышения эффективности лекарственных препаратов (в том числе ИФН) является химическая модификация их молекулы, состоящая не в собственно изменении их структуры, а в физикохимической трансформации, достигаемой соединением нативной молекулы ИФН с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Данный процесс получил название «пегилирование». Подобная химическая модификация адресно направлена на улучшение переносимости, снижение иммуногенности, тогда как увеличение периода полувыведения ПЭГ-ИФН- β 1a существенно сокращает частоту инъекций, что может способствовать более высокой приверженности терапии [14–17]. Изменения фармакокинетических и фармакодинамических свойств пегилированных белков зависят как от массы молекулы ПЭГ, так и от специфических мест связи. В основном более длинные цепи ПЭГ обуславливают большую продолжительность периода полужизни конъюгата «ПЭГ–пептид» и его стабильность [15].

Инновационному отечественному препарату пегилированного ИФН- β 1a (BCD-054, ЗАО «БИОКАД») для лечения РС присвоено собственное международное непатентованное наименование (МНН) — сампэгинтерферон бета-1a (самПЭГ-ИФН- β 1a). Основным отличием самПЭГ-ИФН-

β 1a является конъюгация с молекулой ПЭГ, имеющей молекулярную массу 30 кДа. Увеличение молекулярной массы ПЭГ в молекуле пегилированного ИФН- β 1a снижает почечный клиренс и увеличивает его период полувыведения, а следовательно, и продолжительность действия пегилированного белка на организм [18]. Дополнительным преимуществом самПЭГ-ИФН- β 1a является внутримышечный путь введения препарата, позволяющий снизить частоту развития местных реакций [18].

В рамках международного многоцентрового рандомизированного слепого сравнительного плацебоконтролируемого клинического исследования № BCD-054-2 (NCT02744222) был проведен итоговый анализ после одного года терапии самПЭГ-ИФН- β 1a. Опубликованные данные исследования [19] позволили доказать гипотезу превосходства препарата самПЭГ-ИФН- β 1a в дозе 240 мкг над препаратом низкодозного ИФН- β по клиническому показателю «время до развития первого обострения». Среднегодовая частота обострений, в том числе с подтвержденной активностью по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, в группе самПЭГ-ИФН- β 1a была достоверно ниже по сравнению с соответствующими показателями в группе сравнения (низкодозный ИФН- β 1a). СамПЭГ-ИФН- β 1a имеет профиль безопасности, аналогичный таковому других препаратов ИФН. При сравнении с зарегистрированным пегилированным ИФН для подкожного введения внутримышечный путь введения самПЭГ-ИФН- β 1a сопровождается меньшей частотой формирования нежелательных реакций в месте инъекции (10,5% против 62%) [18, 19]. Частота постинъекционных реакций была значительно меньше, в том числе из-за уменьшения частоты инъекций и внутримышечного пути введения.

Таким образом, применение нового самПЭГ-ИФН- β 1a для внутримышечного введения в дозе 240 мкг приводит к улучшению течения заболевания, а его уникальные фармакокинетические характеристики дают возможность оптимизировать режим введения, что в итоге позволит повысить приверженность лечению ИФН [20].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tremlett HL, Oger J. Ten years of adverse drug reaction reports for the multiple sclerosis immunomodulatory therapies: a Canadian perspective. *Mult Scler*. 2008 Jan;14(1):94–105. doi: 10.1177/1352458507079658. Epub 2007 Sep 19.
2. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, et al. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2008;59(3–4):131–5. doi: 10.1159/000111875. Epub 2007 Nov 30.
3. O'Rourke KET, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Mult Scler*. 2005 Feb;11(1):46–50. doi: 10.1191/1352458505ms11310a
4. Сидоренко ТВ, Бойко АН, Гусев ЕИ. Приверженность к длительному лечению препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2009;109(7–2):107–13.
5. [Sidorenko TV, Boyko AN, Gusev EI. Adherence to long-term treatment with drugs that change the course of multiple sclerosis (DMTs). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(7–2):107–13 (In Russ.)].
6. Попова ЕВ, Новикова КВ, Хачанова НВ и др. Поиск оптимальной патогенетической терапии рассеянного склероза: возможность повысить приверженность больных терапии, не снижая ее эффективности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10–2):48–52. doi: 10.17116/jnevro201711710248-52
7. [Popova EV, Novikova KV, Khachanova NV, et al. The search for optimal decision in the treatment of multiple sclerosis: to improve adherence not reducing the efficacy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(10–2):48–52. doi: 10.17116/jnevro201711710248-52 (In Russ.)].
8. Menzin J, Caon C, Nichols C, et al. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*. Jan-Feb 2013;19(1 Suppl A):S24–40. doi: 10.18553/jmcp.2013.19.s1.S24
9. Boyko AN. Clinical effects and tolerability of high-dose, high-frequency recombinant interferon β -1a in patients with multiple sclerosis: maximizing therapy through long-term adherence. *Expert Opin Biol Ther*. 2010 Apr;10(4):653–66. doi: 10.1517/14712591003702361
10. Cutter G, Veneziano A, Grinspan A, et al. Higher satisfaction and adherence with glatiramer acetate 40 mg/mL TIW vs 20 mg/mL QD in RRMS. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Aug;33:13–21. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.036. Epub 2019 May 9.
11. Cutter G, Veneziano A, Grinspan A, et al. Satisfaction and Adherence With Glatiramer Acetate 40 mg/mL TIW in RRMS After 12

- Months, and the Effect of Switching From 20 mg/mL. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May;40:101957. doi: 10.1016/j.msard.2020.101957. Epub 2020 Jan 20.
10. Di Battista G, Bertolotto A, Gasperini C, et al. Multiple Sclerosis State of the Art (SMART): A Qualitative and Quantitative Analysis of Therapy's Adherence, Hospital Reliability's Perception, and Services Provided Quality. *Mult Scler Int*. 2014;2014:752318. doi: 10.1155/2014/752318. Epub 2014 Aug 26.
11. Freidel M, Ortler S, Fuchs A, et al. Acceptance of the extracare program by Beta interferon-treated patients with multiple sclerosis: results of the explore study. *Neurosci Nurs*. 2015 Feb;47(1):E31-9. doi: 10.1097/JNN.0000000000000100
12. DuChane J, Clark B, Staskon F, et al. Walgreens connected care: impact of managed therapy on adherence to medications used to treat multiple sclerosis and related comorbid conditions. *Int J MS Care*. Mar-Apr 2015; 17(2):57-64. doi: 10.7224/1537-2073.2013-051
13. Yermakov S, Davis M, Calnan M, et al. Impact of increasing adherence to disease-modifying therapies on healthcare resource utilization and direct medical and indirect work loss costs for patients with multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2015;18(9):711-20. doi: 10.3111/13696998.2015.1044276. Epub 2015 Jun 1.
14. Lublin F. History of modern multiple sclerosis therapy. *J Neurol*. 2005 Sep;252 Suppl 3:iii3-iii9. doi: 10.1007/s00415-005-2010-6
15. Reuss R. PEGylated interferon beta-1a in the treatment of multiple sclerosis — an update. *Biologics*. 2013;7:131-8. doi: 10.2147/BTT.S29948. Epub 2013 May 29.
16. Tolley K, Hutchinson M, You X, et al. A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2015 Jun 3;10(6):e0127960. doi: 10.1371/journal.pone.0127960
17. Мельников МВ, Касаткин ДС, Волков АИ, Бойко АН. Пегилированная форма интерферона бета в терапии рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):136-41. doi: 10.17116/jnevro2019119081136
- [Melnikov MV, Kasatkin DS, Volkov AI, Boyko AN. The pegylated form of interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(8):136-41. doi: 10.17116/jnevro2019119081136 (In Russ.)].
18. Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Дудин ВА и др. Новый пегилированный интерферон бета-1а (сампегинтерферон бета-1а, BCD-054) в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):100-9. doi: 10.17116/jnevro2019119102100
- [Boyko AN, Bakhtiyarova KZ, Dudin VA, et al. The new pegylated interferon beta-1a (sampeginterferon beta-1a, BCD-054) in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10):100-9. doi: 10.17116/jnevro2019119102100 (In Russ.)].
19. Бойко АН, Бойко ОВ, Бахтиярова КЗ и др. Эффективность и безопасность сампегинтерферона β-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. doi: 10.17116/jnevro202212201162
- [Boyko AN, Boyko OV, Bakhtiyarova KZ, et al. Efficacy and safety of sampeginterferon β-1a in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: results of 52 weeks of therapy in a randomized, double-blind clinical trial. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162 (In Russ.)].
20. Newsome SD, Scott TF, Arnold DL, et al. Long-term outcomes of peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: results from the ADVANCE extension study, ATAIN. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418791143. doi: 10.1177/1756286418791143

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.04.2022/23.05.2022/27.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биокад» Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Biocad. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>