

# Эволюция интерферонотерапии при рассеянном склерозе

Бойко О.В.<sup>1</sup>, Смирнова Н.Ф.<sup>1,2</sup>, Бойко А.Н.<sup>1,2</sup>

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

<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; <sup>2</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В статье приведен обзор эволюции интерферонов  $\beta$  (ИФН $\beta$ ) в лечении рассеянного склероза (РС) от первых высокодозных интерферонов до новейших пегилированных форм. Приведены и обсуждаются результаты базовых исследований. Основными проблемами первых ИФН $\beta$  были: 1) умеренная эффективность при наличии нейтрализующих антител (НАТ; у 20% пролеченных), что приводило к снижению эффективности; 2) плохая переносимость из-за частых инъекций (через день); 3) выраженные местные реакции и гриппоподобный синдром. Пегилирование позволило уменьшить частоту введения до одной инъекции в 14 дней, снизило вероятность образования НАТ до менее 1% среди всех пролеченных. Нежелательным явлением терапии первым препаратом, вводимым подкожно, был выраженный гриппоподобный синдром; отечественный препарат самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a, применяемый внутримышечно, лучше переносится и имеет сходную эффективность.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; лечение; интерфероны  $\beta$ ; пегилированные интерфероны  $\beta$ .

**Контакты:** Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

**Для ссылки:** Бойко ОВ, Смирнова НФ, Бойко АН. Эволюция интерферонотерапии при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):58–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-58-64

## The evolution of interferon therapy in multiple sclerosis

Boyko O.V.<sup>1</sup>, Smirnova N.F.<sup>1,2</sup>, Boyko A.N.<sup>1,2</sup>

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

<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The article reviews the evolution of interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) in the treatment of multiple sclerosis (MS) from the first high-dose interferons to the most recent pegylated forms. The results of pivotal trials are presented and discussed. The main problems of the first IFN- $\beta$  were: 1) moderate efficacy in the presence of neutralizing antibodies (NAB, in 20% of treated patients), leading to a decrease in efficacy, 2) poor tolerability due to frequent injections (every other day), 3) severe local reactions and flu-like syndrome. Pegylation made it possible to extend the duration of administration to one injection every 14 days and to reduce the probability of NAB to less than 1% of all treated patients. The first drug administered subcutaneously had a pronounced flu-like syndrome; the domestic drug SamPEG-IFN- $\beta$ 1a administered intramuscularly was better tolerated with similar efficacy.

**Keywords:** multiple sclerosis; treatment; interferons- $\beta$ ; pegylated interferons- $\beta$ .

**Contact:** Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

**For reference:** Boyko OV, Smirnova NF, Boyko AN. The evolution of interferon therapy in multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(Suppl. 1):58–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-58-64

Интерфероны  $\beta$  (ИФН $\beta$ ) представляют собой семейство цитокинов, участвующих в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета, поэтому они стали привлекательной мишенью для иммуномодулирующей терапии при рассеянном склерозе (РС). Изучение механизма действия ИФН $\beta$  привело к заключению, что его связывание со специфическим рецептором инициирует ряд антипролиферативных и иммуномодулирующих реакций, которые вызывают изменение экспрессии на поверхности клеток антигенов главного комплекса гистосовместимости и костимулирующих молекул. Это, в свою очередь, может приводить к ингибированию активации CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, а также к изменению в балансе цитокинов в сторону уменьшения продукции провоспалительных (Th1- и Th17-цитокинов) и увели-

чения продукции противовоспалительных цитокинов. Было также показано, что ИФН $\beta$  блокирует резистентность Т-лимфоцитов к апоптотическим сигналам. ИФН $\beta$  ингибирует экспрессию молекул адгезии и матриксных металлопротеиназ (ММП), но увеличивает уровень ингибитора ММП (TIMP-1) и, следовательно, Т-клеточную миграцию [1, 2]. Это объясняет быстрое, выраженное и стойкое уменьшение количества активных очагов на МРТ, накапливающих контраст, на фоне курса лечения ИФН $\beta$  [1, 2]. Таким образом, ИФН $\beta$  оказывает плеiotропное действие на периферическую иммунную систему, включая снижение уровней патогенных Th1- и Th17-клеток и увеличение — регуляторных клеток (T<sub>reg</sub>), которые продуцируют интерлейкин 10 (ИЛ10) через сигнальный путь JAK-STAT [3]. Кроме того,

было показано, что ИФН $\beta$  уменьшает уровень CD27<sup>+</sup>В-клеток памяти и увеличивает продукцию ИЛ10 [4, 5]. Наконец, ИФН $\beta$  может понижать регуляцию молекул адгезии, подавляя способность провоспалительных клеток проникать в центральную нервную систему [6].

В данном обзоре не будет обсуждаться низкодозный ИФН- $\beta$ 1a, который вводят внутримышечно (в/м) один раз в неделю в дозе 30 мкг, так как его влияние на частоту обострений незначительно: отмечено незначимое по сравнению с плацебо (ПЛ) снижение частоты обострений — лишь на 18% [7].

Суммарно результаты основных исследований высокодозных препаратов ИФН $\beta$  приведены в табл. 1. Еще в 2000 г. мы показали, что ИФН $\beta$  снижает вероятность перехода ремиттирующего РС (РРС) во вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) [8]. Недавно это было подтверждено на большой выборке пациентов и доказано, что препараты ИФН $\beta$  значимо уменьшают вероятность неблагоприятного перехода РРС во ВПРС [9].

В целом эффективность ИФН $\beta$  оказалась умеренной. Один из возможных механизмов, участвующих в снижении эффективности и формировании резистентности, — про-

дукция нейтрализующих антител (НАТ) к ИФН $\beta$ , варьирующая по частоте при разных лекарственных формах ИФН $\beta$  [10, 11]. При использовании пегилированных ИФН частота НАТ драматично снижается, достигая уровня менее 1% от числа пролеченных [12].

### ИФН- $\beta$ 1b

Первым из разрешенных для лечения РС препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), был ИФН- $\beta$ 1b. Он является продуктом бактериальной культуры (*Escherichia coli*). В отличие от натурального белка, он является негликозилированным, содержит 165 аминокислот, отличаясь по аминокислотной последовательности от природного ИФН $\beta$  человека отсутствием N-концевого метионина и заменой остатка серина в 17-м положении на цистеин.

В самом первом исследовании более чем у 350 больных с РРС, получавших ИФН- $\beta$ 1b в дозе 250 мкг п/к через день на протяжении 2 лет, через 2 года, а затем и при дальнейшем наблюдении в течение 3–5 лет было значимо меньше обострений, чем у больных, получавших ПЛ или препарат в меньшей дозе. Значимо увеличилось время до первого обострения на фоне лечения (т. е. длительность ремиссии),

Таблица 1. Основные характеристики трех базовых исследований высокодозных препаратов ИФН $\beta$  при РРС

Table 1. Main characteristics of the three pivotal trials of high-dose IFN $\beta$  in RMS

| Исследование (продолжительность)          | Первичная конечная точка                          | Вторичные конечные точки   | Доза (утвержденная)   | Значимые клинические изменения   | Побочные эффекты  |
|---|---|--|---|--|---|
| IFN $\beta$ MS Study Group, 1993 (2 года) | Отличия в СЧО, пропорция больных без обострений   | Время до первого обострения, объем очагов на МРТ, тяжесть обострений, изменения в EDSS   | 8,0 MIU (250 мкг) ИФН- $\beta$ 1b п/к через день или ПЛ               | Снижение СЧО в группе ПЛ: 1,27; на фоне 8,0 MIU — 0,84, больше пациентов на фоне 8,0 MIU были без обострений, увеличение времени до первого и второго обострения на фоне 8,0 MIU   | Умеренная преходящая лимфопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, повышение уровней ферментов печени, боль в местах инъекций, гриппоподобный синдром |
| PRISMS, 1998 (2 года)                     | Отличия в СЧО                                     | Время до первого обострения, пропорция больных без обострений, объем очагов на МРТ, тяжесть обострений, изменения в EDSS (ППИ) | ИФН- $\beta$ 1a 44 мкг п/к 3 раза в неделю или ПЛ                     | Снижение СЧО (2,56 в группе ПЛ и 1,73 на фоне 44 мкг), увеличение времени до первого обострения на 5 мес   | Лейкопения, повышение уровней ферментов печени, усиление депрессии, боль в местах инъекций, гриппоподобный синдром  |
| ADVANCE, 2014 (48 нед)                    | Отличия в СЧО                                     | Количество новых и растущих T2-очагов, пропорция больных с обострениями, пропорция больных с ППИ                               | ПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a 125 мкг п/к каждые 2 нед или ПЛ                   | Снижение СЧО (0,397 при ПЛ, 0,256 на фоне лечения препаратом раз в 2 нед), снижение количества больных с обострениями (0,291 при ПЛ, 0,187 — на фоне лечения препаратом)   | Выраженный гриппоподобный синдром, боль в местах инъекций   |
| BCD-054-2                                 | Отличия во времени наступления первого обострения | CUA  | 180 и 240 мкг 1 раз в 2 нед, сравнение с ПЛ и низкодозным ИФН $\beta$ | Значимое отличие в вероятности развития обострения по сравнению с НИБ (ОР 0,39; 95% ДИ 0,203–0,748; $p=0,003$ ), тогда как для дозы 180 мг она имела пограничное значение (ОР 0,54; 95% ДИ 0,297–0,977; $p=0,04$ ), СЧО была значимо ниже в группе 180 мкг ( $p=0,044$ ) и 240 мкг ( $p=0,006$ ) по сравнению с 0,325 в группе НИБ | Умеренные гриппоподобный синдром и местные реакции  |

**Примечание.** СЧО — среднегодовая частота обострений; п/к — подкожно; EDSS (Expanded Disability Status Scale) — Расширенная шкала статуса инвалидизации; ППИ — подтвержденное прогрессирование инвалидизации; ПЭГ-ИФН — пегилированный интерферон; CUA (combined unique active lesions) — совокупная оценка числа новых Gd<sup>+</sup>-очагов, а также новых T2-очагов и увеличившихся T2-очагов; НИБ — в/м низкодозный ИФН- $\beta$ 1a; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

на 50% уменьшилось число больных с выраженными обострениями. Снижение частоты обострений по сравнению с ПЛ составило 31%. Также по сравнению с ПЛ значимо сократилось число госпитализаций, уменьшилось количество дней, проведенных в стационаре, и число курсов глюкокортикоидов для лечения этих больных [13]. На МРТ положительный клинический эффект подтвердился в виде уменьшения количества активных очагов, накапливающих контраст на T1-изображениях, и общего объема очагов на T2-изображениях [14].

В мультицентровом исследовании, проведенном при ВПРС, включавшем 718 пациентов, 360 больных получали ИФН- $\beta$ 1b и 358 — ПЛ на протяжении 2 лет. Динамика необратимой инвалидности была основным критерием оценки эффективности лечения, больные обследовались каждые 3 мес. На фоне терапии значимо меньше больных имели подтвержденный при нескольких обследованиях прирост показателя по шкале инвалидности, что указывает на замедление вторичного прогрессирования заболевания. Относительное уменьшение прогрессирования РС в группе, принимающей ИФН- $\beta$ 1b, составило 20%. Эффективность была выше при наличии обострений, т. е. при ВПРС с обострениями [15].

#### ИФН- $\beta$ 1a, вводимый подкожно

Исследование эффектов высокодозного ИФН- $\beta$ 1a при РС было проведено при участии 560 больных из 22 неврологических клиник разных стран (исследование PRISMS — Prevention of Relapses and Disability by Interferon  $\beta$ -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis Study). На фоне курса ИФН- $\beta$ 1a для дозы 44 мкг 3 раза в неделю отмечено значимое улучшение всех показателей: СЧО уменьшилась на 33%, снизились частота тяжелых обострений, длительность госпитализаций, частота использования глюкокортикоидов, увеличилось количество больных без обострений [16]. Кроме того, отмечены положительные изменения на МРТ, указывающие на существенное снижение активности иммунопатологического процесса. После окончания данного исследования пациентам было предложено продолжить наблюдение в рамках расширенного исследования PRISMS-4 длительностью до 4 лет, а затем посетить клинику для длительного наблюдения [PRISMS LTFU (Long-Term Follow-Up)] через 7–8 лет после начала лечения. В рамках этих исследований были показаны долгосрочная эффективность, удовлетворительные переносимость и безопасность препарата, а также преимущество раннего начала лечения (пациенты группы активного лечения исследования PRISMS-2) в сравнении с более поздним началом активного лечения (первоначальная группа ПЛ) [17–19].

В другом исследовании была показана возможность использования ИФН- $\beta$ 1a п/к при ВПРС с обострениями в первую очередь из-за снижения частоты обострений и выраженности воспалительного процесса (по данным МРТ). В 3-летнем исследовании пациентов с EDSS от 3,0 до 6,5 и с достоверным прогрессированием инвалидизации в течение предшествующих 2 лет получены данные о снижении частоты обострений на 30% (исследование SPECTRIMS). Наиболее отчетливое влияние на замедление прогрессирования инвалидизации отмечено в группе с обострениями — доля пациентов с прогрессированием в конце исследования в этой подгруппе снизилась с 70% (ПЛ) до 57% [20].

#### ПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a

Процесс пегилирования представляет собой присоединение к биологической молекуле (например, белковой) одной или нескольких молекул полиэтиленгликоля (ПЭГ) [21]. Технология пегилирования на протяжении многих лет использовалась в производстве как препаратов, так и пищевых продуктов и косметических средств.


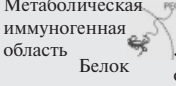
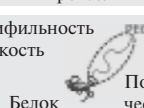
Терапевтическая активность препаратов на основе ИФН- $\beta$ 1a ограничена быстрым всасыванием из подкожных тканей, большим объемом распределения, относительно низкой стабильностью, коротким периодом полувыведения и высокой иммуногенностью. В результате в течение нескольких часов после введения наблюдается быстрое падение концентрации ИФН в плазме крови, и через 24 ч после инъекции он уже не обнаруживается [2, 4]. Для достижения эффективных терапевтических концентраций в плазме крови возникает необходимость частых введений препаратов, что приводит к возникновению дозозависимых побочных эффектов, а также низкой приверженности пациентов терапии. Терапевтическая эффективность ИФН может быть повышена при использовании препаратов пролонгированного действия, в частности ПЭГ-ИФН, в которых нативная молекула белка химически связана с ПЭГ.

Молекулы ПЭГ — водорастворимые полимеры окиси этилена с двумя терминальными гидроксильными группами, при этом молекулы могут иметь различную молекулярную массу и стереохимическую структуру. Один из важнейших ресурсов пегилированных молекул — высокая гидрофильность, формирующая принципиально новые физико-химические свойства измененного пептида. Высокое содержание атомов водорода даже в одной молекуле ПЭГ позволяет ей связываться с несколькими молекулами воды. Подобный эффект влечет за собой формирование «водного облака» вокруг модифицированной молекулы «ПЭГ — белок», за счет чего значительно повышается ее гидродинамический радиус. Этот своеобразный «щит» воды вокруг модифицированной молекулы, с одной стороны, значительно повышает растворимость и биодоступность препарата, а с другой — защищает молекулу от других белков (НАТ, комплемент). ПЭГ-модифицированные пептиды значительно более защищены от опсонизации и активного фагоцитоза клеточными структурами макроорганизма.

Основные преимущества пегилирования отражены в табл. 2. Пегилирование ИФН существенно увеличивает гидродинамический радиус молекулы, что приводит к улучшению фармакокинетики, снижению колебаний концентрации белка в крови, снижению рецептор- и антитело-опосредованного клиренса и протеолиза, повышению периода полужизни молекулы в организме и общему увеличению активности *in vivo* (при снижении активности *in vitro*). Кроме того, пегилирование ИФН может потенциально снизить антигенность и иммуногенность белка, поскольку ПЭГ способен блокировать распознавание антигенных эпитопов в молекуле ИФН со стороны иммунной системы. К тому же пегилирование может способствовать увеличению растворимости и стабильности белков — а данные свойства являются особенно полезными в процессе изготовления готовой лекарственной формы терапевтического белка и при ее хранении. При исследовании пегилированного рекомбинантного человеческого ИФН- $\beta$ 1a было показано, что клиренс данного терапевтического белка снижается в 30 раз в сравнении

Таблица 2. Основные преимущества пегилирования молекул лекарственных средств (на основе [23], с дополнениями и изменениями)

Table 2. Main advantages of pegylation of drug molecules (based on [23], with additions and modifications)

| Эффект пегилирования  | Механизм действия   | Клинические преимущества в результате  |
|---|---|--|
| <b>Увеличение размеров молекул</b><br>Снижается скорость фильтрации в клубочках, тем самым увеличивая период полувыведения                                    |  | <b>Эффективность:</b> того же самого терапевтического эффекта можно добиться при менее частых введениях препарата<br><b>Безопасность/переносимость:</b> требуется меньше доз, что снижает частоту НЯ |
| <b>Защита молекул путем перекрытия их поверхности</b><br>Защита молекул от иммунных механизмов, которые могут разрушить ее (с помощью антител или протеолиза) |  | <b>Эффективность:</b> поскольку препарат в меньшей степени подвержен распаду, требуются меньшие его количества<br><b>Безопасность/переносимость:</b> ниже вероятность иммуногенности/токсичности     |
| <b>Стабилизация молекул</b><br>Повышается химическая стабильность и растворимость препарата, увеличивая его активность в более низких концентрациях           |  | <b>Эффективность:</b> вследствие увеличения активности требуются меньшие количества препарата<br><b>Безопасность/переносимость:</b> требуется меньше доз, что снижает частоту НЯ                     |

Примечание. НЯ — нежелательные явления.

с нативным ИФН- $\beta$ 1a, а время полужизни молекулы в организме возрастает в 13 раз [22, 23].

#### ПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a (Плеgridи)

В 2014 г. опубликованы результаты исследования ADVANCE по изучению эффективности и безопасности ПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a, вводимого п/к каждые 2 нед, по сравнению с ПЛ (препарат Плеgridи, производство компании Biogen, США). СЧО через 48 нед была значительно ниже по сравнению с ПЛ: 0,397 в группе ПЛ против 0,256 в активной группе [24]. Исследование также показало значительно меньший риск прогрессирования инвалидности по сравнению с ПЛ и меньшее количество новых или увеличивающихся поражений на Т2-изображениях при МРТ [24]. Результаты 2-летнего исследования были опубликованы в 2015 г. и подтвердили ранее полученные закономерности [25]. Побочные явления были аналогичны таковым в предыдущих исследованиях ИФН $\beta$ , включая гриппоподобный симптом, реакции в месте инъекции (менее выраженные при редких инъекциях)

и лабораторные аномалии, повышенные уровни печеночных ферментов. Последующее расширенное наблюдение подтвердило долгосрочную эффективность и безопасность препарата [12]. Авторы подчеркивают, что основным недостатком препарата является более тяжелый и длительный гриппоподобный синдром. Затем в США была внедрена в/м форма препарата, обладающая лучшей переносимостью.

#### СамПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a (SamPeg-INF- $\beta$ 1a, или Тенексия)

Новым отечественным препаратом является самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a (SamPeg-INF- $\beta$ 1a, производство компании «Биокад», торговое название Тенексия). Это пегилированный ИФН- $\beta$ 1a, представляющий собой ковалентный конъюгат белка ИФН с одним линейным ПЭГ и молекулярной массой 30 кДа. В качестве основного компонента использован гликозилированный белок с аминокислотной последовательностью, идентичной естественному человеческому белку ИФН- $\beta$ 1a, произведенный с использованием рекомбинантной технологии клетками яичников китайского хомяка (Chinese Hamster Ovary cells).

Основным отличием самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a является конъюгация с молекулой ПЭГ с молекулярной массой 30 кДа. Увеличение молекулярной массы ПЭГ в молекуле ПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a снижает почечный клиренс и увеличивает его период полувыведения, а следовательно, и продолжительность действия пегилированного белка на организм (табл. 3). Результаты фазы I показали высокую безопасность препарата и оптимальные терапевтические дозировки [26].

Исследования II и III фазы имели целью оценку эффективности и безопасности использования самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a в дозах 180 и 240 мкг,

Таблица 3. Основные различия СамПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a («Биокад») и ПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a (Biogen)

Table 3. Main differences between SamPEG-INF- $\beta$ 1a (Biocad) and PEG-INF- $\beta$ 1a (Biogen)

| Показатель         | СамПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a (Тенексия) | ПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a (Плеgridи)                       |
|--------------------|-----------------------------------|--|
| МНН                | Сам-ПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a           | ПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a                                  |
| Доза               | 240 мкг/0,5 мл                    | 125 мкг/0,5 мл                                       |
| Путь введения      | В/м                               | П/к<br>В/м (одобрен FDA в 2020 г., в РФ не доступен) |
| Молекулярная масса | 30 кДа                            | 20 кДа   |

Примечание. FDA (Food and Drug Administration) — Управление по контролю качества продуктов и медикаментов США.



применяемых 1 раз в 2 нед, у пациентов с РРС через год терапии в сравнении с соответствующими показателями у пациентов, получающих в/м низкодозный ИФН- $\beta$ 1a (НИБ).

В исследование включены данные 369 пациентов с РРС из Российской Федерации (27 центров) и из Республики Беларусь (три центра). Пациенты, включенные в группы терапии самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a, в течение 52 нед получали исследуемый препарат в дозах 180 и 240 мкг, чередуя его с целью заслепления терапии с инъекциями ПЛ 1 раз в 2 нед. В группе препарата сравнения участники получали НИБ (Авонекс; Biogen, США) 30 мкг 1 раз в неделю. Пациентам четвертой группы в течение первых 20 нед исследования вводили ПЛ 1 раз в неделю. Все инъекции выполнялись внутримышечно. В течение первых недель всем участникам проводилось титрование препарата до достижения полной дозы к 4-й неделе терапии, далее в полной дозе вплоть до 52-й недели исследования. После окончания основного периода лечения в рамках периода дальнейшего лечения/наблюдения пациенты продолжали получать терапию самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a на протяжении последующих 48 нед. Пациенты, получавшие в рамках основного периода НИБ, после окончания 52 нед терапии переведены в период последующего наблюдения (с 53-й по 56-ю неделю). Для участников, получавших ПЛ, период наблюдения начинался после введения последней дозы ПЛ и продолжался с 21-й по 24-ю неделю исследования [27].

Первичной конечной точкой было время до первого обострения. Оценка долгосрочной эффективности самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a на 104-й неделе проводилась по вторичным конечным точкам, включавшим показатели, связанные с обострениями (СЧО и доля пациентов без подтвержденных обострений); параметры МРТ головного мозга; показатели оценки неврологического дефицита и когнитивных функций по шкалам и тестам, включая шкалу EDSS, конечные точки — динамика показателя и доля пациентов со стойким прогрессированием), Символьно-цифровой тест (Symbol Digit Modalities Test, SDMT), а также тест времени прохождения 7,62 м (25 футов) и тест с 9 отверстиями и стержнями, входящие в состав Комплексной функциональной шкалы рассеянного склероза (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC). Базовые клиничко-демографические показатели в группах были одинаковы. Во всех группах абсолютное большинство составили пациенты, не имеющие опыта приема ПИТРС: 71,79; 71,68; 72,57 и 63,16% в группах 1, 2, 3 и ПЛ соответственно ( $p=0,4104$ ) [27].

Для расчетов использовали МРТ-показатель CUA (combined unique active lesions), который отражает совокупную оценку числа новых Gd<sup>+</sup>-очагов, а также новых T2-очагов и увеличившихся T2-очагов [27].

Всего в исследование было включено 399 пациентов с РРС, из которых два пациента выбыли до первого введения исследуемого препарата. Учитывая, что пациенты из группы ПЛ выбыли после 20-й недели исследования, а пациенты из группы НИБ завершили участие в исследовании после 52 нед, в анализ эффективности и безопасности после 104 нед исследования (100 нед терапии) вошло 227 пациентов: 113 из группы самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a 180 мкг и 114 из группы самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a 240 мкг. Группы были уравновешены по исходным демографическим характеристикам и характеристикам основного заболевания, а также показателям МРТ и неврологическому статусу [27].

В течение первого года в группе самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a 240 мг достигнуто значимое отличие в вероятности развития обострения по сравнению с НИБ (ОР 0,39; 95% ДИ 0,203–0,748;  $p=0,003$ ), тогда как для дозы 180 мг она имела пограничное значение (ОР 0,54; 95% ДИ 0,297–0,977;  $p=0,04$ ). В сравнении с группой НИБ в течение первого года среднегодовая частота обострений была статистически значимо ниже в группе самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a 180 мкг ( $p=0,044$ ) и группе самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a 240 мкг ( $p=0,006$ ) по сравнению с 0,325 в группе НИБ. В течение второго года исследования СЧО составила 0,16 в группе самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a 180 мкг и 0,09 в группе самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a 240 мкг. В обеих группах самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a показатель имел тенденцию к снижению в сравнении с первым годом. Доля пациентов без обострений на момент завершения исследования (104 нед) составила 77,0% (87/113) и 83,3% (95/114) в группах самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a 180 и 240 мкг соответственно, различия не значимы [27].

В течение исследования не было зарегистрировано ни одного случая связанных с терапией серьезных НЯ. Доли пациентов, у которых в течение 2 лет исследования было зарегистрировано хотя бы одно НЯ, составили 90,3% (102/113) в группе самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a 180 мкг и 95,6% (109/114) в группе самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a 240 мкг. Среди наиболее частых зарегистрированных НЯ наблюдали гриппоподобный синдром, местные реакции, изменения лабораторных параметров (снижение числа лимфоцитов, нейтрофилов, лейкоцитов; повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы), а также анемию, повышение уровня тиреотропного гормона, повышение диастолического артериального давления и депрессию. Подавляющее большинство зарегистрированных НЯ были легкой или средней (1–2-й) степени тяжести. Доля связанных с препаратом НЯ 3-й степени тяжести составила 8,9% (10/113) в группе самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a 180 мкг и 14,0% (16/114) в группе самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a 240 мкг [27].

Большинство случаев гриппоподобного синдрома были 1-й и 2-й степени тяжести, за исключением четырех случаев 3-й степени тяжести. В 90% случаев для уменьшения и/или регресса клинических проявлений гриппоподобного синдрома пациентам назначался пероральный прием нестероидных противовоспалительных средств или других лекарственных препаратов, обладающих жаропонижающим и анальгезирующим действием. В общем около 95% всех случаев гриппоподобного синдрома разрешилось без каких-либо негативных последствий к моменту написания отчета, около 5% — продолжались. Длительность проявлений гриппоподобного синдрома менее 7 дней наблюдалась более чем в 85% случаев [26, 27].

Таким образом, была показана клиническая и МРТ-эффективность в/м формы самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a, существенно превышающая таковую ПЛ и НИБ (30 мкг), причем наиболее значимые эффекты наблюдались при дозе 240 мкг. Спектр НЯ был ожидаем для препаратов ИНФ $\beta$  и указывал на хорошую переносимость препарата. Оптимизированный режим дозирования и хорошая переносимость препарата позволили повысить приверженность терапии [28].

Таким образом, в терапии РС внедряются наиболее эффективные и безопасные препараты с хорошей переносимостью. 21 апреля 2023 г. самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a для в/м введения был зарегистрирован в России под торговым наименованием «Тенексия».

1. Kappos L. Interferons in multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2005 Feb;23(1):189-214, vii-viii. doi: 10.1016/j.ncl.2004.10.004
2. Haji Abdolvahab M, Mofrad MR, Schellekens H. Interferon Beta: From Molecular Level to Therapeutic Effects. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2016;326:343-72. doi: 10.1016/bs.ircmb.2016.06.001. Epub 2016 Jul 20.
3. Michalska A, Blaszczyk K, Wesoly J, Bluyssen HAR. A Positive Feedback Amplifier Circuit That Regulates Interferon (IFN)-Stimulated Gene Expression and Controls Type I and Type II IFN Responses. *Front Immunol.* 2018 May 28;9:1135. doi: 10.3389/fimmu.2018.01135
4. Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Recent developments in interferon-based therapies for multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018 Jun;18(6):665-80. doi: 10.1080/14712598.2018.1462793. Epub 2018 Apr 20.
5. De Weerd NA, Samarajiwa SA, Hertzog PJ. Type I interferon receptors: biochemistry and biological functions. *J Biol Chem.* 2007 Jul 13;282(28):20053-7. doi: 10.1074/jbc.R700006200. Epub 2007 May 14.
6. Maimaitijiang G, Watanabe M, Shinoda K, et al. Long-term use of interferon- $\beta$  in multiple sclerosis increases V $\delta$ 1-V $\delta$ 2-V $\gamma$ 9- $\gamma$  $\delta$  T cells that are associated with a better outcome. *J Neuroinflammation.* 2019 Sep 13;16(1):179. doi: 10.1186/s12974-019-1574-5
7. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* 1996 Mar;39(3):285-94. doi: 10.1002/ana.410390304. Erratum in: *Ann Neurol.* 1996 Sep;40(3):480.
8. Paty DW, Boiko AN. Beta-interferons delay the switch from relapsing-remitting to secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2000;54(Suppl. 3):A337. doi: 10.1212/wnl.54.3.337
9. Brown JWL, Coles A, Horakova D, et al.; MSBase Study Group. Association of Initial Disease-Modifying Therapy with Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2019 Jan 15;321(2):175-87. doi: 10.1001/jama.2018.20588
10. Bayas A, Rieckmann P. Managing the adverse effects of interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf.* 2000 Feb;22(2):149-59. doi: 10.2165/00002018-200022020-00006
11. Reder AT, Feng X. How type I interferons work in multiple sclerosis and other diseases: some unexpected mechanisms. *J Interferon Cytokine Res.* 2014 Aug;34(8):589-99. doi: 10.1089/jir.2013.0158
12. Newsome SD, Scott TF, Arnold DL, et al. Long-term outcomes of peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: results from the ADVANCE extension study, ATTAIN. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018 Aug 28;11:1756286418791143. doi: 10.1177/1756286418791143
13. 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 Apr;43(4):655-61. doi: 10.1212/wnl.43.4.655
14. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta 1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 1999 Aug;46(2):197-206. doi: 10.1002/1531-8249(199908)46:2<197::aid-ana9>3.0.co;2-p
15. Molyneux PD, Kappos L, Polman C, et al. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2000 Nov;123(Pt 11):2256-63. doi: 10.1093/brain/123.11.2256
16. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet.* 1998 Nov 7;352(9139):1498-504. Erratum in: *Lancet.* 1999 Feb 20;353(9153):678.
17. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology.* 2001 Jun 26;56(12):1628-36. doi: 10.1212/wnl.56.12.1628. Erratum in: *Neurology.* 2001 Sep 25;57(6):1146.
18. Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J; PRISMS Study Group. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol.* 2005 Aug;12(8):649-56. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01083.x
19. Cohen BA, Rivera VM. PRISMS: the story of a pivotal clinical trial series in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2010 Apr;26(4):827-38. doi: 10.1185/03007991003604018. Erratum in: *Curr Med Res Opin.* 2010 Aug;26(8):1826. Dosage error in article text.
20. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology.* 2001 Jun 12;56(11):1496-504. doi: 10.1212/wnl.56.11.1496
21. Bailon P, Won CY. PEG-modified biopharmaceuticals. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009 Jan;6(1):1-16. doi: 10.1517/17425240802650568
22. Baker DP, Lin EY, Lin K, et al. N-terminal-ly PEGylated human interferon-beta-1a with improved pharmacokinetic properties and *in vivo* efficacy in a melanoma angiogenesis model. *Bioconjug Chem.* 2006 Jan-Feb;17(1):179-88. doi: 10.1021/bc050237q
23. Kang JS, Deluca PP, Lee KC. Emerging PEGylated drugs. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009 Jun;14(2):363-80. doi: 10.1517/14728210902907847
24. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al.; ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014 Jul;13(7):657-65. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7. Epub 2014 Apr 30.
25. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler.* 2015 Jul;21(8):1025-35. doi: 10.1177/1352458514557986. Epub 2014 Nov 28.
26. Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Дудин ВА и др. Новый пегилированный интерферон бета-1a (сампегинтерферон бета-1a, BCD-054) в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10-2):100-9. doi: 10.17116/jnevro201911910100 [Boyko AN, Bakhtiarova 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 psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(10-2):100-9. doi: 10.17116/jnevro201911910100 (In Russ.)].
27. Бойко АН, Бойко ОВ, Бахтиярова КЗ и др. Эффективность и безопасность сампегинтерферона  $\beta$ -1a в лечении ремиттирующего рассеянного склероза: данные 52 недель терапии в рамках 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, Bakhtiarova KZ, et al. Efficacy and safety of sampeginterferon- $\beta$ 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 psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162 (In Russ.)].
28. Бойко АН. Пути повышения приверженности длительной инъекционной терапии при рассеянном склерозе на примере пегилированного интерферона-бета-1a (сампегинтерферон-бета-1a). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(S1):34-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1S-34-37 [Boyko AN. Ways to improve adherence to long-term injection therapy in multiple sclerosis using the example of pegylated interferon- $\beta$ 1a (sampeginterferon- $\beta$ 1a) *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology Neuropsychiatry Psychosomatics.* 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
24.03.2023/19.06.2023/21.06.2023

#### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья спонсируется компанией «Биокад» Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

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

Бойко О.В. <https://orcid.org/0000-0001-7153-5617>  
Смирнова Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-2506-0371>  
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>