

DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-10-48-50
© Коллектив авторов, 2018

*И. И. Снегирева, М. А. Дармостукова,
А. С. Казаков, В. К. Лепяхин*

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Министерства здравоохранения РФ, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; e-mail: Snegirevall@expmed.ru

Проведен анализ 499 спонтанных сообщений из российской базы данных за период с 2015 по 2017 гг. с целью оценки профиля безопасности интерферонов. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что данные спонтанных сообщений о развитии нежелательных реакций либо неэффективности препаратов интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза отражают профиль безопасности данной группы препаратов в широкой медицинской практике.

Ключевые слова: интерфероны; спонтанные сообщения; нежелательные реакции; рассеянный склероз.

Известно, что при рассеянном склерозе (РС) иммуномодулирующие препараты имеют доказанную эффективность при их назначении на ранних этапах заболевания [1 – 3].

Риск развития нежелательных реакций (НР) в ответ на введение интерферонов (ИФ), их выраженность и длительность могут зависеть как от нейрохимических и иммунологических особенностей макроорганизма, так и от состава препарата (структура молекулы ИФ, вспомогательные вещества), пути введения, дозы, а также особенностей технологии производства.

Целью нашего исследования стала оценка НР, вызванных применением препаратов ИФ системного действия для лечения РС на основании результатов анализа спонтанных сообщений (СС).

Экспериментальная часть

В анализ включены СС о НР, поступившие в федеральную базу данных спонтанных сообщений о НР за 3 года — с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2017 г.

Критерием включения в анализ являлось наличие среди подозреваемых в развитии НР лекарственных средств ИФ бета-1а, ИФ бета-1b. Из анализа исключены повторные и сообщения-дубликаты, невалидные сообщения. В ходе анализа оценивали динамику поступления сообщений о НР за указанные годы, источники информации о НР.

Для всех анализируемых показателей была выполнена описательная статистика, в зависимости от типа переменной. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Для предотвращения конфликта интересов торговые наименования препаратов не указывались.

Результаты и их обсуждение

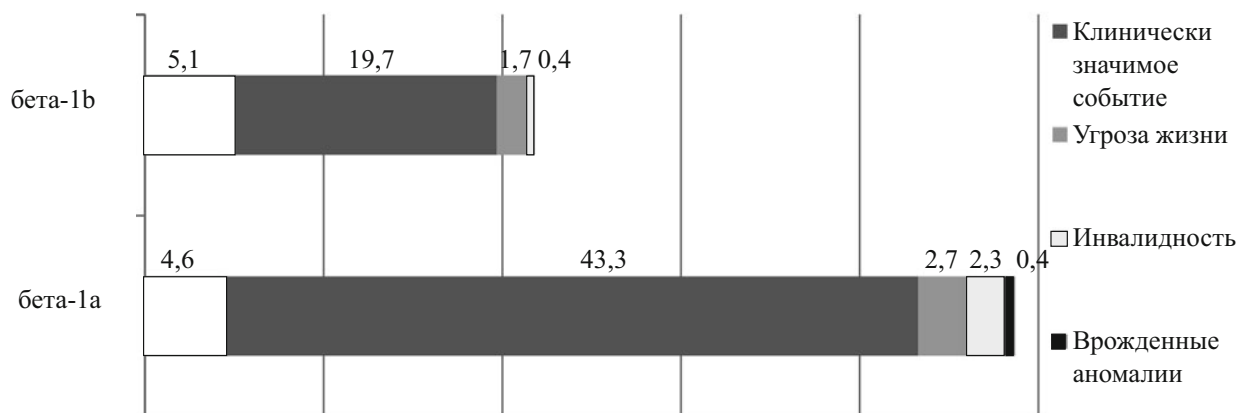
Анализ зависимости между НР и применением ЛП показал, что для всех анализируемых СС наибольший удельный вес составили СС с высокой степенью достоверности связи: определенной, вероятной, возможной. Удельный вес СС с низкой степенью достоверности связи (“сомнительная”) составил 8,4 % ИФ бета-b и 1,9 % ИФ бета-1а (таблица).

Анализ серьезности НР (рисунок) показал, что в СС о НР преобладали случаи серьезных НР, так 52,9 % (139 СС) составили СС о серьезных НР на ИФ бета-1а и 29,4 % (64 СС) составили СС о серьезных НР на ИФ бета-1b.

В структуре распределения СС по степени серьезности преобладали СС, в которых сообщалось о клинически значимом событии.

Неэффективность была описана в 8,5 % от общего количества НР (31 СС). Прогрессирование симптомов основного заболевания было указано в 7,8 % от общего количества НР (29 СС).

Результаты исследования показали, что за период 2015 – 2017 гг. в российскую базу данных поступило 499 СС с информацией о НР, возникших во время лечения рассеянного склероза ИФ бета. Важно отметить, что препараты ИФ бета-1а на ИФ бета-1b, применяемые для терапии РС, входят в перечень лекарственных средств государственной программы “7 нозологий”, и в исследуемую выборку попали препараты, которые применялись в Российской Федерации на данный период времени.



Распределение по степени серьезности НР ИФ.

Больше половины СС были направлены фармацевтическими компаниями. Медицинскими учреждениями было отправлено значительно меньше сообщений (13,8 % СС на ИФ бета-1а и 23,1 % СС на ИФ бета-1б).

В 31,8 % СС на ИФ бета-1а и 10,1 % СС на ИФ бета-1б сообщается о наличии гриппоподобного синдрома (ГПС) в качестве побочного эффекта терапии. ГПС является одной из наиболее частых причин низкой приверженности пациента к лечению (пропуски инъекций, отказ от терапии), а, следовательно, и неэффективности проводимой терапии [4]. Удельный вес поступивших сообщений о ГПС ИФ бета-1а и бета-1б достоверно не отличался ($p = 0,303$). Высокие показатели ГПС не послужили началом формирования новых сигналов о НР в связи с тем, что развитие ГПС является наиболее частым проявлением побочного действия ИФ.

В 23 % СС о НР на ИФ бета-1а и 2,9 % бета-1б содержали в себе информацию, которая позволила отнести данные сообщения к категории с НР, которая представляет “клинически значимое событие”, за счет проявления неэффективности или недостаточности действия ЛП и, как следствие, прогрессирования рассеянного склероза.

Сообщения о неэффективности или недостаточность действия ЛП регистрировали в 8,5 % от общего количества НР при применении ИФ бета-1а, прогрес-

сирование симптомов основного заболевания было указано в 7,8 % от общего количества НР. Неэффективность ИФ бета-1б была описана в 1,5 % от общего количества НР, прогрессирование симптомов основного заболевания было указано в 0,6 % от общего количества НР. Удельный вес сообщений о неэффективности применения ИФ бета-1а статистически достоверно превышает удельный вес сообщений о неэффективности применения ИФ бета-1б ($p < 0,0001$). Одной из возможных причин неэффективности применения ИФ может быть замена ЛП. При ранее проведенном исследовании взаимозаменяемости ИФ было установлено, что для ИФ бета-1а референтный ЛП переносился хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП приводила к развитию НР или неэффективности терапии. Среди сообщений о НР при замене ИФ бета-1б преобладал вид замен, когда воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо, а воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР [5].

Одной из причин прогрессирования симптомов основного заболевания может служить образование нейтрализующих антител (НАТ). Как и многие другие белки, все виды ИФ потенциально иммуногенны. У больных РС НАТ оказывают влияние на эффективность интерферонотерапии. Установлено, что образование НАТ может уменьшить клиническую эффективность препаратов ИФ [6].

Результаты нашего исследования подтверждают возможные риски развития НР и неэффективности при применении препаратов ИФ для лечения РС, которые требуют осуществления тщательного проведения мониторинга безопасности. СС о развитии НР либо о неэффективности препаратов ИФ системного действия для лечения РС отражают профиль безопасности данной группы препаратов в широкой медицинской практике, позволяют, в случае необходимости, вырабатывать своевременные административные решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. В. Быкова, А. Н. Платонова, Н. В. Гольцова и др., *Вопр. совр. педиатрии*, 8(6), 139 – 145(2009).

Степень достоверности причинно-следственной связи между применением ЛП и развитием НР

Степень достоверности	Количество СС		Удельный вес СС	
	ИФ бета-1а (абс.)	%	ИФ бета-1б	%
Определенная	12	4,6	61	25,6
Вероятная	52	19,9	49	20,6
Возможная	116	44,4	60	25,2
Сомнительная	5	1,9	20	8,4
Условная	16	6,1	4	1,7
Неклассифицируемая	8	3,2	5	2,1

2. F. Barkhof, C. Polman, E. Radue, et al., *21th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*, Greece (2005), Abstr. 583.
3. H. Panitch, D. Goodin, G. Francis, et al., *Neurology*, **59**, 1496 – 1506 (2002).
4. Д. С. Касаткин, Н. Н. Спирин, *Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер.: Биология, клиническая медицина*, **13**(1), 30 – 37 (2015).
5. И. И. Снегирева, Е. Ю. Пастернак, К. Э. Затолочина и др., *Безопасность и риск фармакотер.*, **5**(4), 161 – 169 (2017).
6. В. Ю. Лиждвой, Т. П. Оспельникова, С. В. Котов, *Альманах клин. мед.*, **44**(3), 318 – 323 (2016).

Поступила 11.04.18

SAFETY OF THE USE OF SYSTEMIC INTERFERONS FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

I. I. Snegireva, M. A. Darmostukova, A. S. Kazakov, and V. K. Lepakhin

Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127051 Russia

An analysis of 499 spontaneous reports available from the Russian database for a period from 2015 to 2017 was performed in order to assess the safety profile of interferons. The results of this study demonstrated that the data of spontaneous reports on adverse reactions and ineffectiveness of using systemic interferons for the treatment on multiple sclerosis correspond to the safety profile of this group of drugs in a broad medical practice.

Keywords: interferons, spontaneous reports, adverse reactions, multiple sclerosis.