

## Анализ информации об осложнениях фармакотерапии и оценка возможности выявления сигнала о нежелательных реакциях при применении препаратов интерферона бета

К. Э. Затолочина<sup>1</sup>, \*И. И. Снегирева<sup>2</sup>, А. С. Казаков<sup>1,2</sup>, В. К. Лепяхин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский университет дружбы народов»,  
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

**Резюме.** Рассеянный склероз является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний людей трудоспособного возраста. Для предотвращения обострений и прогрессирования рассеянного склероза на протяжении последних 20 лет широко применяются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза. Статья посвящена проблемам безопасности терапии рассеянного склероза препаратами интерферона бета. **Цель работы:** анализ информации о нежелательных реакциях, развившихся на фоне применения препаратов интерферона бета, и оценка возможности выявления сигнала о редких нежелательных реакциях на основании данных спонтанной отчетности. Проведен ретроспективный анализ сообщений о нежелательных реакциях, развившихся после применения интерферона бета-1a, интерферона бета-1b. Полученные **результаты** подтверждают известные риски развития нежелательных реакций (общих расстройств и нарушений в месте введения препарата, неврологических нарушений, нарушений со стороны скелетно-мышечной системы и психики) и неэффективности данной группы препаратов. **Выводы:** выявлено недостаточное репортирование о случаях нежелательных реакций при применении препаратов интерферона бета, установлен высокий удельный вес сообщений от фармацевтических компаний. Информация о серьезных нежелательных реакциях при применении интерферона бета-1a присутствовала в 52,9 % поступивших спонтанных сообщений, при применении интерферона бета-1b — в 29,4 %. Все нежелательные реакции были предвиденными. Результаты исследования подтвердили возможность выявления сигналов, связанных с возникновением очень частых, частых, а также нечастых нежелательных реакций, таких как тромбоцитопения. **Ключевые слова:** интерферон бета; нежелательная реакция; рассеянный склероз; сигнал; тромботическая микроангиопатия

**Для цитирования:** Затолочина КЭ, Снегирева ИИ, Казаков АС, Лепяхин ВК. Анализ информации об осложнениях фармакотерапии и оценка возможности выявления сигнала о нежелательных реакциях при применении препаратов интерферона бета. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):84–92. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-84-92>

\***Контактное лицо:** Снегирева Ирина Илларионовна; [SnegirevaII@expmed.ru](mailto:SnegirevaII@expmed.ru)

## Interferon Beta: Analysis of Information on Adverse Reactions and Evaluation of Possibility of Signal Identification

K. E. Zatolochina<sup>1</sup>, \*I. I. Snegireva<sup>2</sup>, A. S. Kazakov<sup>1,2</sup>, V. K. Lepakhin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia,  
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation

<sup>2</sup>Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

**Abstract.** Multiple sclerosis is one of the most common neurological diseases of working age population. The last 20 years widely use drugs that change the course of multiple sclerosis. The article is devoted to the problems of the safety of treatment of multiple sclerosis with interferon beta drugs. **The aim of the study** was to analyze the adverse drug reactions (ADRs) of interferon beta medicines and the assessment of the possibility of identify signals on rare adverse drug reactions based on spontaneous reporting data. A retrospective analysis of reports of ADRs that occur after the use of interferon beta-1a, interferon beta-1b was performed. **The results** confirm the known risks of developing ADRs of this group of drugs: general disorders and administration site conditions, nervous system disorders, musculoskeletal and connective tissue disorders and

psychiatric disorders. Under-reporting of ADR was identified, high level reporting rate from manufacturers was detected. A significant number of received spontaneous reports contained information about serious ADRs (52.9 % — for interferon beta-1a; 29.4 % — for interferon beta-1b). All ADRs corresponded to those specified in the instructions for medical use of drugs. The results of the study confirmed the possibility of identifying signals associated with the occurrence of very common, common, and uncommon ADRs, such as thrombocytopenia.

**Key words:** interferon beta; adverse reaction; multiple sclerosis; signal; thrombotic microangiopathy

**For citation:** Zatolochina KE, Snegireva II, Kazakov AS, Lepakhin VK. Interferon beta: analysis of information on adverse reactions and evaluation of possibility of signal identification. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):84–92. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-84-92>

\*Corresponding author: Irina I. Snegireva; SnegirevaII@expmed.ru

Рассеянный склероз (РС) является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний у людей трудоспособного возраста. В его основе лежат аутоиммунно-воспалительные и нейродегенеративные процессы, ведущие к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы и, как следствие, к инвалидизации и значительному снижению качества жизни больных. С целью предотвращения обострений и прогрессирования РС на протяжении последних 20 лет широко применяются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС)<sup>1</sup>: интерферон бета-1b, интерферон бета-1a, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид, натализумаб, финголимод, алемтузумаб, митоксантрон, окрелизумаб [1].

Вместе с тем терапия препаратами из группы ПИТРС сопряжена с развитием многих нежелательных реакций (НР). К наиболее частым НР препаратов из группы интерферонов относят гриппоподобный синдром и нарушения в месте введения. На фоне терапии интерферонами описаны возникновение частичной обратимой полинейропатии [2] и бессимптомное нарушение функции печени [3, 4]. Сообщалось о возможной связи интерферонотерапии с развитием лейкопении и анемии [5–10]. В то же время предположение о таком неблагоприятном эффекте, как депрессия, не нашло окончательного подтверждения [11–14]. Кроме того, как и любые терапевтические белки, все интерфероны способны стимулировать выработку нейтрализующих антител, что в итоге может приводить к снижению эффективности терапии [15]. Скорость формирования антител варьируется в зависимости от типа интерферона, режима дозирования и продолжительности лечения [16].

В 2014 году Регуляторное агентство Великобритании по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) на основании информации 13 спонтанных сообщений о тромботической микроангиопатии (ТМА), в том числе с летальным исходом, гемолитико-уремическом синдроме и тромботической тромбоцитопенической пурпуре на фоне лечения интерфероном бета опубликовало предостережение о возможной связи ТМА с интерфероном бета<sup>2</sup>. Данные клинические события были отнесены к НР и внесены в инструкции по медицинскому применению препаратов.

Вторичную ТМА на фоне терапии интерферонами относят к редким НР с частотой возникновения от 1/1000 до 1/10 000 [17–19]. При этом тромбоцитопения, которая может быть одним из клинических проявлений ТМА, относится к НР с частотой возникновения от 1/100 до 1/1000<sup>3</sup>.

Исследование случай-контроль, посвященное в том числе оценке риска развития тромбоцитопении на фоне терапии препаратами из группы ПИТРС, показало восьмикратное увеличение риска тромбоцитопении (отношение шансов 8,38; 95 % доверительный интервал 1,01–69,92) у пациентов, получавших высокие дозы интерферона бета, в сравнении с пациентами, не получавшими лечения [20]. В то же время в исследовании J.B. Segal и N.R. Powe было показано, что частота рассеянного склероза у пациентов с иммунной тромбоцитопенией примерно в 25 раз выше, чем в общей популяции [21].

Такая редкая НР на фоне интерферонотерапии, как легочная гипертензия, не имеющая окончательно установленной частоты развития, также была выявлена в постмаркетинговых исследова-

<sup>1</sup> Treatment algorithm for multiple sclerosis disease-modifying therapie. NHS England Reference: 170079ALG. 2018. <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/03/Treatment-Algorithm-for-Multiple-Sclerosis-Disease-Modifying-Therapies-08-03-2019-1.pdf>

Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Рассеянный склероз. М; 2018. <https://www.ructrims.org/edu.html>

<sup>2</sup> Interferon-beta: risk of thrombotic microangiopathy and risk of nephrotic syndrome. 2014. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/interferon-beta-risk-of-thrombotic-microangiopathy-and-risk-of-nephrotic-syndrome>

<sup>3</sup> Interferon Beta-1a. <https://www.drugs.com/ppa/interferon-beta-1a.html>

Interferon Beta-1b. <https://www.drugs.com/ppa/interferon-beta-1b.html>

Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>

ниях и внесена в инструкции по медицинскому применению препаратов<sup>4</sup>. В ретроспективном когортном исследовании по данным базы, объединяющей сведения о медицинском страховании по всем штатам, которое включило 20 113 пациентов с гепатитом С и рассеянным склерозом, получавших препараты интерферона, было установлено, что частота легочной гипертензии у изучаемых категорий больных была в несколько раз выше, чем в общем среди населения США [22].

Считается, что развитие НР в ответ на введение интерферонов, их выраженность и длительность могут зависеть как от особенностей конкретного пациента (нейрохимических, иммунологических), так и от пути введения, дозы, состава препарата (структура молекулы интерферона, вспомогательные вещества) и особенностей технологии производства. В то же время очевидно, что такие редкие НР, как ТМА и легочная гипертензия, возможно выявить только после регистрации лекарственного препарата (ЛП) при его применении в широкой практике.

Необходимо учитывать, что только непрерывное изучение профиля безопасности, в том числе ЛП длительно и широко применяемых, включая как известные, так и неизвестные аспекты, может позволить снизить риски, связанные с применением ЛП для каждого пациента в отдельности и для целевых популяций в целом.

В связи с этим целью работы стал анализ информации о НР, развившихся на фоне применения препаратов интерферона бета системного действия для лечения рассеянного склероза, и оценка возможности выявления сигнала о редких НР на основании данных спонтанной отчетности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ информации, поступившей в Федеральную базу данных спонтанных сообщений о НР за период с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2017 г. Всего поступило и проанализировано 499 первичных сообщений о НР, возникших при применении препаратов интерферона бета. Критерии включения в анализ: наличие среди подозреваемых в развитии НР лекарственных средств интерферона бета-1a, интерферона бета-1b. Из анализа исключены повторные и сообщения-дубликаты, невалидные сообщения. В ходе анализа оценивались динамика поступления сообщений о НР за указанный период, источники информации о НР. Серьезность НР определялась в соответствии с критериями, установленными Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных

средств». Степень достоверности причинно-следственной связи определялась по шкале Наранжо. НР распределялись по системно-органным классам в соответствии с классификацией Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA®. С целью оценки возможности выявления сигнала анализировалась информация из разделов «Описание нежелательной реакции» и «Дополнительная значимая информация» карт-извещений. Оценивалось также наличие или отсутствие информации о ранних клинических признаках ТМА (тромбоцитопения, артериальная гипертензия, нарушение функции почек), результатах лабораторных исследований (тромбоцитопения, анемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, наличие шисточитов в мазке крови).

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

Для предотвращения конфликта интересов торговые наименования препаратов не указывались.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ динамики поступления спонтанных сообщений (СС) о НР при применении интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза показал, что абсолютное число СС о НР или неэффективности интерферонов бета-1a и бета-1b, а также их удельный вес были наибольшими в 2015 г. — 103 СС (39,5 %) и 153 СС (64,3 %) соответственно. В целом отмечена отрицательная динамика поступления сообщений (табл. 1).

Больше половины сообщений поступило от фармацевтических компаний, также информация поступала от медицинских учреждений и Центров по сертификации и контролю качества лекарственных средств в субъектах России (табл. 2).

Наибольший удельный вес составили сообщения с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи (определенная, вероятная, возможная): с подозреваемым препаратом интерферон бета-1a — 180 (68,9 %) СС, препаратом интерферон бета-1b — 170 (71,4 %) СС.

Сообщения о НР при применении интерферона бета-1a в 8,4 % случаев содержали информацию о пациентах старшего школьного возраста, интерферона бета-1b — только о взрослых пациентах либо возраст пациента был неизвестен (табл. 3).

<sup>4</sup> Interferon Beta-1a. <https://www.drugs.com/ppa/interferon-beta-1a.html>

Interferon Beta-1b. <https://www.drugs.com/ppa/interferon-beta-1b.html>

Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>

**Таблица 1.** Динамика поступления спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении интерферонов бета

**Table 1.** Dynamics of spontaneous reporting of interferon beta adverse drug reactions

Год	Количество спонтанных сообщений в год (доля, %)	
	Интерферон бета-1а	Интерферон бета-1b
2015	103 (39,5)	153 (64,3)
2016	82 (31,4)	43 (18,1)
2017	76 (29,1)	42 (17,6)
Всего	261 (100)	238 (100)

**Таблица 2.** Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении интерферонов бета по типу отправителя

**Table 2.** The distribution of spontaneous reporting of interferon beta adverse drug reactions by reporter type

Препарат	Фармацевтическая компания	Медицинское учреждение	Центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств
	Количество спонтанных сообщений (доля, %)		
Интерферон бета-1а	131 (50,2)	36 (13,8)	48 (18,4)
Интерферон бета-1b	148 (62,2)	55 (23,1)	5 (2,1)

**Таблица 3.** Распределение пациентов, получавших препараты интерферона, по возрастным группам

**Table 3.** The age distribution in interferon beta-treated patients

Возрастная группа	Количество спонтанных сообщений о нежелательных реакциях (доля, %)	
	Интерферон бета-1а	Интерферон бета-1b
Старший школьный возраст	22 (8,4)	0
Взрослые	172 (65,9)	232 (97,5)
Неизвестно	67 (25,7)	6 (2,5)
Всего	261 (100)	238 (100)

Анализ по степени серьезности показал, что больше половины поступивших сообщений о НР при применении интерферона бета-1а (52,9 % — 139 СС) и около трети сообщений о НР при применении интерферона бета-1b (29,4 % — 64 СС) касались серьезных НР. Из них наибольший удельный вес пришелся на случаи о клинически значимом событии (интерферон бета-1а — 43,3 %, интерферон бета-1b — 19,7 %).

Анализ клинической картины НР показал, что всего было зарегистрировано 707 НР при применении препаратов интерферона бета, наибольший удельный вес пришелся на общие расстройства и нарушения в месте введения препарата: интерферон бета-1а — 45,7 %, интерферон бета-1b — 53,4 % (табл. 4). Также значительную часть составили случаи неврологических нарушений (интерферон бета-1а — 10,8 %, интерферон бета-1b — 11,0 %), НР со стороны скелетно-мышечной системы (интерферон бета-1а — 7,3 %, интерферон бета-1b — 10,4 %) и случаи нарушений психики (интерферон бета-1а — 4,3 %, интерферон бета-1b — 3,5 %).

Достоверные отличия удельного веса данных о НР при применении интерферонов бета-1а и бета-1b были выявлены в группах общих расстройств и нарушений в месте введения ЛП, нарушений со стороны крови и лимфатической системы, неэффективности препарата и прогрессирования симптомов основного заболевания (табл. 4).

**Интерферон бета-1а.** Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата клинически проявлялись гриппоподобным синдромом (22,4 % от общего количества НР — 83 НР), повышением температуры тела (8,1 % — 30 НР) и такими местными реакциями, как боль (4,2 % — 16 НР), уплотнение (6,2 % — 23 НР), покраснение (2,7 % — 10 НР) и зуд (1,9 % — 7 НР) в месте инъекции.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани были представлены миастенией (4,1 % от общего количества НР — 15 НР), миалгией (1,4 % — 5 НР), болью в конечностях (1,1 % — 4 НР) и мышечной скованностью (0,8 % — 3 НР).



**Таблица 4.** Распределение нежелательных реакций при применении интерферонов бета по системно-органным классам

**Table 4.** Distribution of adverse drug reactions for interferon beta to system organ classes

Вид нарушения	Количество нежелательных реакций от их общего количества на препарат (доля, %)	
	Интерферон бета-1a	Интерферон бета-1b
Общие расстройства и нарушения в месте введения	169 (45,7)*	180 (53,4)*
Неврологические нарушения	40 (10,8)**	37 (11,0)**
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	27 (7,3)**	35 (10,4)**
Нарушения психики	16 (4,3)**	12 (3,5)**
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	8 (2,2)**	14 (4,1)**
Нарушения показателей лабораторных и инструментальных исследований	11 (2,9)**	8 (2,4)**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	10 (2,7)**	11 (3,3)**
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	6 (1,6)**	5 (1,5)**
Нарушения со стороны иммунной системы (реакции гиперчувствительности)	8 (2,2)**	4 (1,2)**
Нарушения со стороны органа зрения	5 (1,4)**	3 (0,9)**
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	4 (1,1)**	3 (0,9)**
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	2 (0,5)**	3 (0,9)**
Нарушения со стороны органов дыхания	2 (0,5)**	6 (1,8)**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	2 (0,5)*	9 (2,6)*
Неэффективность лекарственного препарата	31 (8,5)*	5 (1,5)*
Прогрессирование симптомов основного заболевания	29 (7,8)*	2 (0,6)*
Всего	370 (100)	337 (100)

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p \geq 0,05$  при сравнении удельного веса данных о нежелательных реакциях при применении интерферона бета-1a с удельным весом данных о нежелательных реакциях при применении интерферона бета-1b.

Неврологические нарушения включали головную боль (6,2 % от общего количества НР — 23 НР), головокружение (1,4 % — 5 НР), судороги (0,8 % — 3 НР).

К нарушениям психики были отнесены 11 случаев депрессии (2,9 % от общего количества НР) и 5 случаев расстройства сна (1,4 % от общего количества НР).

В 8,5 % от общего количества НР (31 НР) сообщалось о неэффективности препарата, а 7,8 % от общего количества НР (29 НР) в качестве НР было указано прогрессирование симптомов основного заболевания.

**Интерферон бета-1b.** Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата клинически проявлялись гриппоподобным синдромом (8,4 % от общего количества НР — 24 НР), повышением температуры тела (19,9 % — 67 НР) и следующими реакциями в месте введения: уплотнение (10,4 % — 35 НР), боль (2,4 % — 8 НР), покраснение (6,2 % — 21 НР).

Неврологические нарушения включали головную боль (4,8 % от общего количества НР — 16 НР), головокружение (3,6 % — 12 НР), судороги (2,1 % — 7 НР).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани были представлены артралгией (2,7 % от общего количества НР — 9 НР), миалгией (4,5 % — 16 НР) и слабостью в конечностях (2,7 % — 9 НР).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей были представлены кожной сыпью — 3,3 % (11 НР).

К нарушениям психики отнесены 6 случаев депрессии (1,8 %) и 6 случаев расстройства сна (1,8 %).

Неэффективность препарата была описана в 1,5 % от общего числа НР (5 НР), в 0,6 % (2 НР) указывалось на прогрессирование симптомов основного заболевания.

При оценке информации с целью возможности выявления сигнала о редких НР было установлено, что сведения о ТМА с точной формулировкой

в описании НР («тромботическая микроангиопатия») в сообщениях отсутствовали.

Однако информация о развитии тромбоцитопении, в том числе в сочетании с анемией, при применении интерферона бета-1b содержалась в 4 сообщениях (1,2 % от числа НР, 1,7 % от числа СС), интерферона бета-1a — в одном сообщении (0,3 % от числа НР, 0,4 % от числа СС). Также в одном случае на фоне применения интерферона бета-1b сообщалось о развитии тромбоза (0,3 % от числа НР, 0,4 % от числа СС). Все данные о тромбоцитопении и тромбозе при применении интерферона бета-1b поступили от пациентов. Краткое описание этих случаев представлено ниже.

1. У пациентки (возраст не указан) на фоне терапии рассеянного склероза интерфероном бета-1b наблюдалось (около года) снижение уровня гемоглобина (до 67 г/л), лейкоцитов и тромбоцитов. Препарат интерферон бета-1b был отменен. После отмены препарата отмечено улучшение состояния (по данным клинического анализа крови гемоглобин 102 г/л).

2. У пациентки (возраст не указан) на фоне терапии рассеянного склероза интерфероном бета-1b (длительность терапии — 4,5 года до описанного эпизода) наблюдалось повышение температуры тела до 38,5 °С. По результатам клинического анализа крови выявлены анемия (гемоглобин 81 г/л), тромбоцитопения ( $160 \cdot 10^9/\text{л}$ ), лейкопения ( $3,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Лечащим врачом разовая доза ЛП снижена до 4 000 000 МЕ сроком на 1 месяц, назначена дополнительная фармакотерапия, диета. Состояние больной после предпринятых мер без изменений.

3. У пациента 31 года на фоне терапии интерфероном бета-1b отмечалось повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), снижение гемоглобина и тромбоцитов (значения не указаны). Дополнительная информация отсутствует.

4. У пациентки 38 лет на фоне терапии интерфероном бета-1b (длительность терапии 4 года) отмечались тромбоцитопения и лейкопения (значения не указаны). Терапия отменена на 2 месяца. Состояние больной после предпринятых мер без изменений.

5. У пациентки (возраст не указан) на фоне терапии интерфероном бета-1b появилась отечность правой ноги, окраска кожи двух пальцев приобрела синюшный оттенок. Диагностирован тромбоз, пациентка госпитализирована в хирургическое отделение. Состояние больной после предпринятых мер без изменений, дополнительная информация в сообщении отсутствует.

6. У пациентки 12 лет на фоне терапии рассеянного склероза интерфероном бета-1a отмечено развитие тромбоцитопении, болезненности и инфильтрата в месте введения. Дополнительная информация в сообщении отсутствует.

Информация о развитии легочной гипертензии с точной формулировкой в описании НР («легочная гипертензия») в сообщениях отсутствовала.

## ОБСУЖДЕНИЕ

За исследуемый период в российскую базу данных поступило значительное количество сведений, связанных с безопасностью препаратов интерферона, применяемых в терапии рассеянного склероза, что позволяет при необходимости вырабатывать своевременные административные меры, направленные на повышение эффективности и безопасности препарата.

К сожалению, нам не удалось найти достоверных сведений об уровне потребления препаратов интерферона бета в России. Вместе с тем очевидно, что с учетом эпидемиологии заболевания (в России от 20 до 60 случаев на 100 тысяч человек) и использования препаратов интерферона для первичной терапии («первая линия» ПИТРС) полученные цифры не отражают истинное количество НР, возникающих на фоне интерферонотерапии<sup>5</sup>.

Также необходимо отметить, что направление в регуляторные органы сведений только о серьезных и тяжелых НР (интерферон бета-1a — 52,9 %, интерферон бета-1b — 29,4 %) в рамках срочного репортирования приводит в последующем к значительным трудностям в оценке возможного сигнала, связанного с увеличением частоты несерьезных НР для конкретного препарата.

Проблема недостаточного репортирования о НР, развивающихся на фоне интерферонотерапии, является очень важной, поскольку препараты интерферонов бета-1a и бета-1b, применяемые для терапии рассеянного склероза, входят в перечень лекарственных средств, закупаемых за счет федерального бюджета в рамках государственной программы «7 нозологий». Данный перечень формируется на основании международного непатентованного наименования (МНН) препарата. При этом возможна замена ЛП различных производителей в рамках одного МНН в разные годы, что, в свою очередь, является дополнительным фактором риска развития НР и неэффективности [23].

Известно, что замены биопрепаратов, в том числе интерферонов бета, в рамках одного МНН требуют особых подходов, что показано рядом исследований<sup>6</sup> [24–26]. Подтверждение биоана-

<sup>5</sup> Atlas of MS 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. Multiple Sclerosis International Federation; 2013. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>

<sup>6</sup> What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. Process on corporate responsibility in the field of pharmaceuticals access to medicines in Europe. A Consensus Information Document. European Commission; 2013. [http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars\\_report\\_en.pdf](http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf)

логичности препаратов во многих случаях лишь условно позволяет признать их сопоставимость. Данные об отсутствии клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности биоаналогового ЛП и референтного ЛП требуют дополнительного подтверждения пострегистрационными данными, а также результатами программы фармаконадзора<sup>7</sup>.

Полученные результаты анализа спектра НР показали, что качественно НР соответствовали указанным в инструкциях по медицинскому применению препаратов и относились к предвиденным. Наиболее высокий удельный вес имели такие НР, как гриппоподобный синдром, повышение температуры тела и нарушения в месте введения ЛП.

Высокий удельный вес случаев неэффективности препаратов, а также прогрессирования симптомов основного заболевания, в особенности на фоне терапии интерфероном бета-1a (8,5 и 7,8 % соответственно), могут быть ассоциированы с проявлениями иммуногенности (с образованием нейтрализующих антител). Данные случаи требуют более детального разбора и дальнейшего наблюдения.

Результаты исследования подтвердили возможность выявления сигналов, связанных с возникновением очень частых (развивающихся у 10 % пациентов и более), частых (возникающих у 1–10 % пациентов), а также нечастых (возникающих у 0,1–1 % пациентов) НР, таких как тромбоцитопения. Редкие НР (возникающие у 0,01–0,1 % пациентов) оказались более сложными для идентификации. Однозначно констатировать выявление случаев ТМА оказалось затруднительным, что связано в первую очередь с неполнотой информации в сообщениях и источником сведений (пациенты). К обязательным компонентам ТМА относят микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению и острое поражение почек (изолированное или в сочетании с поражением других органов и систем)<sup>8</sup>. Таким образом, как минимум в трех приведенных случаях (случаи 1, 2 и 3), сочетающих тромбоцитопению и ане-

мию в описании НР, возникает настороженность в отношении возможных проявлений ТМА, однако без дополнительных данных однозначно подтвердить или опровергнуть это не представляется возможным. Неспецифичность клинической картины легочной гипертензии не позволила идентифицировать данную НР ни в одном сообщении.

Результаты исследования отражают профиль безопасности препаратов интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза и подтверждают известные риски развития НР и неэффективности данной группы препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют констатировать недостаточное репортирование о случаях НР и неэффективности при применении препаратов интерферона бета. Выявлен высокий удельный вес сообщений от фармацевтических компаний. Установлен значительный удельный вес серьезных НР. Среди НР преобладали общие расстройства (гриппоподобный синдром, повышение температуры тела) и нарушения в месте введения препарата (уплотнение, боль, покраснение и зуд), а также неврологические нарушения, нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и нарушения психики. На основании полученных результатов подтверждена возможность выявления сигналов, связанных с возникновением очень частых, частых, а также нечастых НР при применении препаратов интерферона бета, таких как тромбоцитопения. Редкие НР оказались более сложными для идентификации.

**Благодарности.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):777–88. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005347>
2. Ekstein D, Linetsky E, Abramsky O, Karussis D. Polyneuropathy associated with interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(3):456–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000171858.82527.4c>
3. Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J. Liver injury associated with the beta-interferons for MS: a comparison between the three products. *Neurology*.

<sup>7</sup> Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta. EMA/CHMP/BMWP/652000/2010. EMA; 2013. [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-interferon-beta\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-interferon-beta_en.pdf)

<sup>8</sup> Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Научное общество нефрологов России; 2014. Нефрология и диализ. 2015;17(3):242–64. <http://www.nephro.ru/content/files/aGUS.pdf>

- 2004;62(4):628–31.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.62.4.628>
4. Francis GS, Grumser Y, Alteri E, Micallef A, O'Brien F, Alsop J, et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon- $\beta$ -1a: incidence and clinical significance. *Drug Saf.* 2003;26(11):815–27.  
<https://doi.org/10.2165/00002018-200326110-00006>
5. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology.* 1995;45(7):1277–85.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.45.7.1277>
6. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* 1996;39(3):285–94.  
<https://doi.org/10.1002/ana.410390304>
7. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon  $\beta$ -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 1998;352(9139):1498–504.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03334-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03334-0)
8. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon- $\beta$ -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon- $\beta$ -1a in relapsing MS. *Neurology.* 2001;56(12):1628–36.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.56.12.1628>
9. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67(7):1242–49.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237641.33768.8d>
10. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:898–904.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431301>
11. Patten SB, Francis G, Metz LM, Lopez-Bresnahan M, Chang P, Curtin F. The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(2):175–81.  
<https://doi.org/10.1191/1352458505ms1144oa>
12. Alba Palé L, León Caballero J, Samsó Buxareu B, Salgado Serrano P, Pérez Solà V. Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon $\beta$  treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;17:138–43.  
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.008>
13. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in multiple sclerosis: epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs.* 2018;32(2):117–33.  
<https://doi.org/10.1007/s40263-018-0489-5>
14. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon- $\beta$  in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther.* 2010;32(11):1871–88.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.10.006>
15. Bertolotto A, Gilli F, Sala A, Capobianco M, Malucchi S, Milano E, et al. Persistent neutralizing antibodies abolish the interferon  $\beta$  bioavailability in MS patients. *Neurology.* 2003;60(4):634–9.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000046662.03894.C5>
16. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Danish Multiple Sclerosis Study Group. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology.* 2005;65(1):33–9.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000166049.51502.6A>
17. Hunt D, Kavanagh D, Drummond I, Weller B, Bellamy C, Overell J, et al. Thrombotic microangiopathy associated with interferon beta. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1270–1.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMc1316118>
18. Olea T, Díaz-Mancebo R, Picazo ML, Martínez-Ara J, Robles A, Selgas R. Thrombotic microangiopathy associated with use of interferon-beta. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2012;5:97–100.  
<https://doi.org/10.2147/IJNRD.S30194>
19. Kavanagh D, McGlasson S, Jury A, Williams J, Scolding N, Bellamy C, et al. Type I interferon causes thrombotic microangiopathy by a dose-dependent toxic effect on the microvasculature. *Blood.* 2016;128(24):2824–33.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-715987>
20. Koudriavtseva T, Plantone D, Renna R, Mandoj C, Giannarelli D, Mainero C. Interferon- $\beta$  therapy and risk of thrombocytopenia in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci.* 2015;36(12):2263–8.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-015-2348-1>
21. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost.* 2006;4(11):2377–83.  
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02147.x>
22. Papani R, Duarte AG, Lin YL, Kuo YF, Sharma G. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon therapy: a population-based study. *Multidiscip Respir Med.* 2017;12:1.  
<https://doi.org/10.1186/s40248-016-0082-z>
23. Снегирева ИИ, Пастернак ЕЮ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Поливанов ВА. Проблема взаимозаменяемости интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2017;5(4):161–9. [Snegireva II, Pasternak EYu, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Polivanov VA. Problems of interchangeability of systemic interferons for treatment of multiple sclerosis. Safety and risk of pharmacotherapy. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2017;5(4):161–9 (In Russ.)]
24. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Безопасность биоло-



- гических препаратов. Сообщение 2. Проблемы безопасности биоподобных препаратов. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(2):78–89. [Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP. The safety of biological preparations. Part 2. Safety issues of biosimilars. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* = *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(2):78–89 (In Russ.)]
25. Хабилов ФА, Бабичева НН, Хайбуллин ТИ, Аверьянова ЛА, Гранатов ЕВ, Ахмедова ГМ. Опыт применения биоаналога интерферона бета-1b для лечения рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2012;112(9):113–22. [Khabirov FA, Babicheva NN, Khaibullin TI, Averyanova LA, Granatov EV, Akhmedova GM. Biosimilar of interferon-beta 1b in the treatment of multiple sclerosis and the own experience in the use of ronbetal. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. Special issues* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues*. 2012;112(9):113–22 (In Russ.)]
26. Tóthfalusi L, Endrénny L, Chow SC. Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. *Eur J Health Econ*. 2014;15(Suppl 1):5–11. <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0589-1>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Затолочина Карина Эдуардовна**, канд. мед. наук. *Karina E. Zatolochina*, Cand. Sci. (Med.).

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0925-0623>

**Снегирева Ирина Илларионовна**, канд. мед. наук. *Irina I. Snegireva*, Cand. Sci. (Med.).

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

**Казаков Александр Сергеевич**, канд. мед. наук. *Alexander S. Kazakov*, Cand. Sci. (Med.).

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

**Лепяхин Владимир Константинович**, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН. *Vladimir K. Lepakhin*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3706-7271>

*Статья поступила 06.03.2019*

*После доработки 03.04.2019*

*Принята к печати 31.05.2019*

*Article was received 6 March 2019*

*Revised 3 April 2019*

*Accepted for publication 31 May 2019*