

Результаты открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности препарата Аксоглатиран® ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) в сравнении с препаратом Копаксон®-Тева (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль) у пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом

Ф.А. Хабиров^{1,2}, Т.И. Хайбуллин^{1,2}, Е.В. Гранатов², Н.Н. Бабичева², Л.А. Аверьянова², С.Р. Шакирзянова²

¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России;
Россия, Республика Татарстан, 420012 Казань, ул. Муштары, 11;

²Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан;
Россия, Республика Татарстан, 420021 Казань, ул. Ватутина, 13

Контакты: Фарит Ахатович Хабиров faritkhabirov@yandex.ru

Цель исследования. Сравнение эффективности и безопасности применения препарата Аксоглатиран® ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) и препарата Копаксон®-Тева (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль) у пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом.

Материалы и методы. Всего в исследование были включены 150 больных рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом, рандомизированных в 2 группы: пациенты 1-й группы ($n = 100$) получали лечение препаратом Аксоглатиран® ФС, пациенты 2-й группы ($n = 50$) – препаратом Копаксон®-Тева. Всем больным осуществляли анализ жизненно важных показателей, физикальный осмотр, неврологический осмотр с оценкой по EDSS (Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации), MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite, комплексная функциональная шкала), магнитно-резонансную томографию головного мозга, лабораторные анализы.

Результаты. Средний возраст ($M \pm SD$) пациентов 1-й группы составил $32,8 \pm 8,7$ года (20–54 года), доля мужчин и женщин – 34 и 66 % соответственно, средний возраст дебюта рассеянного склероза – $27,93 \pm 7,72$ года (11–48 лет). Оценка медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [LQ ; UQ] по шкале EDSS – 2 [1,5; 3,0] балла (1,0–4,5 балла). Во 2-й группе средний возраст пациентов – $35,2 \pm 9,5$ года (18–57 лет), доля мужчин и женщин – 24 и 76 % соответственно, средний возраст дебюта рассеянного склероза – $26,5 \pm 6,9$ года (18–47 лет), оценка по EDSS – 2,25 [1,5; 3,5] балла (1–5 баллов). В 1-й группе исследование в полном объеме завершили 88 (88 %) пациентов, во 2-й – 44 (88 %). Из них 73 (82,95 %) больных 1-й группы и 34 (77,27 %) пациента 2-й группы не имели обострений ($p > 0,05$). В обеих группах прогрессирования по оценкам EDSS и MSFC не отмечено ($p > 0,05$). По данным магнитно-резонансной томографии динамика общего количества T2-очагов, контрастируемых T1-очагов, объема T2-очагов, критерия атрофии по межъядерному показателю в обеих группах была сопоставимой ($p > 0,05$). Профиль безопасности применения препаратов Аксоглатиран® ФС и Копаксон®-Тева был оценен как удовлетворительный в обеих группах: чаще наблюдались местные реакции (57,7 и 63,0 % в 1-й и 2-й группах соответственно).

Выводы. Эффективность, безопасность и переносимость исследуемого препарата Аксоглатиран® ФС сопоставимы с референтным препаратом Копаксон®-Тева у пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом, что позволяет рекомендовать его для внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: Аксоглатиран® ФС, Копаксон®-Тева, рассеянный склероз, эффективность, переносимость, безопасность

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-4-28-36

Results of an open-label comparative randomized clinical trial of Axoglatiran® FS (F-Sintez, Russia) efficiency and safety in comparison with Copaxone®-Teva (Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

F.A. Khabirov^{1,2}, T.I. Khaibullin^{1,2}, E.V. Granatov², N.N. Babicheva², L.A. Aver'yanova², S.R. Shakirzyanova²

¹Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan, Russia;

²Republican Clinical Diagnostic Center for demyelinating diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan;
13 Vatutina St., Kazan 420021, Republic of Tatarstan, Russia

Objective. Comparison of Axoglatiran® FS (F-Sintez, Russia) and Copaxone®-Teva (Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel) efficiency and safety in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

Materials and methods. In the study 150 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis were randomized into 2 groups: patients in the 1st group (n = 100) received treatment with Axoglatiran® FS, patients in the 2nd group (n = 50) received treatment with Copaxone®-Teva. Vital signs of every patient in the study were monitored accompanied by physical examinations, neurological examinations with EDSS (Expanded Disability Status Scale) and MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) evaluations, magnetic resonance imaging of the brain and lab tests.

Results. Mean age (M ± SD) of the patients in the 1st group was 32.8 ± 8.7 years (20–54 years), percentages of men and women were 34 and 66 % respectively, mean age of multiple sclerosis onset was 27.93 ± 7.72 years (11–48 years). Median (Me), lower and upper quartiles estimates [LQ; UQ] on the EDSS scale were 2 [1.5; 3.0] steps (1.0–4.5 steps). In the 2nd group mean age of the patients was 35.2 ± 9.5 years (18–57 years), percentages of men and women were 24 and 76 % respectively, mean age of multiple sclerosis onset was 26.5 ± 6.9 years (18–47 years), EDSS estimates were 2.25 [1.5; 3.5] steps (1–5 steps). In the 1st group 88 (88 %) patients completed the study, in the 2nd group 44 (88 %) patients completed the study. Among them in 73 (82.95 %) patients in the 1st group and 34 (77.27 %) patients in the 2nd group the disease didn't exacerbate (p > 0.05). In both groups no progression according to the EDSS and MSFC scale was observed (p > 0.05). Magnetic resonance imaging data showed that dynamics of the total number of T2 lesions, contrast-enhancing T1 lesions, atrophy degree estimated using internuclear index were comparable in both groups (p > 0.05). Safety profiles of Axoglatiran® FS and Copaxone®-Teva were evaluated as satisfactory in both groups: local reactions were the most common adverse event (57.7 and 63.0 % in the 1st and 2nd groups respectively).

Conclusion. Efficiency, safety and tolerability of Axoglatiran® FS is comparable with the reference medicine Copaxone®-Teva in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. This result allows to recommend the use of Axoglatiran® FS in clinical practice.

Key words: Axoglatiran® FS, Copaxone®-Teva, multiple sclerosis, efficiency, tolerability, safety

Введение

Рассеянный склероз — хроническое заболевание, характеризующееся развитием очагового поражения белого вещества центральной нервной системы [1]. Повреждение и гибель нейронов центральной нервной системы играют важную роль в патогенезе и развитии клинической картины рассеянного склероза [2]. Заболевание распространено преимущественно среди лиц молодого и трудоспособного возраста, являясь одной из главных причин потери трудоспособности в этой возрастной категории и принося значительные экономические и социальные потери [1].

Поэтому остаются актуальными разработка и внедрение препаратов, изменяющих естественное течение рассеянного склероза на более благоприятное. Разработан ряд препаратов, влияющих на компоненты иммунной системы и звенья патогенеза заболевания, снижающих тем самым активность патологического процесса. В рамках этой задачи компанией Тева Фармацевтические Предприятия Лтд. (Израиль) внедрен в клиническую практику препарат Копаксон®-Тева (международное непатентованное название: глатирамера ацетат), состоящий из олигопептидов, синтезированных из 4 аминокислот (L-глутамин, L-лизин, L-аланин, L-тирозин) и по своему строению близких к эпитопу основного белка миелина. Интересно отметить, что изначально препарат с оригинальным названием Кополимер-1 был разработан в целях индуцирования экспериментального аутоиммунного энцефалита у мышей, но по факту, наоборот, повышал резистентность к нему, демонстрируя тем самым иммунное противоэнцефалитическое действие [3].

За последние 40 лет было предложено несколько концепций механизма действия глатирамера ацетата, в том или ином виде получивших свое подтверждение, а именно: смещение иммунного ответа путем изменения секреции Т-клетками цитокинового профиля, генера-

ция супрессорных клеток, расширение функции регуляторных Т-клеток, влияние на антигенпрезентирующие клетки, нейротрофическое обеспечение, опосредованное мозговым нейротрофическим фактором, возможное модулирование функциональных свойств регуляторных В-клеток [4].

Эффективность препарата Копаксон®-Тева была показана в ряде клинических исследований. В частности, по результатам 2-летнего рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового исследования в группе пациентов, получавших терапию Копаксон®-Тева, продемонстрировано уменьшение частоты обострений на 29 % по сравнению с плацебо [5]. На основании накопленных положительных результатов Управление по продуктам и лекарствам (Food and Drug Administration, FDA) в 1996 г. одобрило данный препарат к применению на территории США в качестве лекарственного средства для лечения больных рассеянным склерозом с рецидивирующим ремиттирующим течением. Вскоре его применение было разрешено и в других странах. В последующем было доказано, что Копаксон®-Тева способствует уменьшению количества контрастируемых очагов [6] и замедлению атрофии головного мозга [7] по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Также в процессе длительного наблюдения показано, что у пациентов, получавших лечение препаратом Копаксон®-Тева, нарастание инвалидизации по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации) с течением времени замедляется [8]. Десятилетия спустя после начала применения Копаксон®-Тева было пролечено более миллиона больных рассеянным склерозом, и препарат продемонстрировал свою безопасность в долгосрочных наблюдениях [9].

В России в рамках государственной программы импортозамещения дорогостоящих лекарственных

средств фармацевтическая компания ЗАО «Ф-Синтез» разработала собственный лекарственный препарат Аксоглатиран® ФС (международное непатентованное название: глатирамера ацетат). По результатам всестороннего анализа было доказано, что по химическому составу препарат Аксоглатиран® ФС идентичен Копаксон®-Тева. На доклиническом этапе исследований продемонстрировано, что безопасность и переносимость препарата Аксоглатиран® ФС аналогичны оригинальному лекарственному препарату Копаксон®-Тева.

В соответствии с законодательством России фармацевтической компанией «Ф-Синтез» было проведено клиническое исследование для доказательства аналогичной эффективности и безопасности препарата Аксоглатиран® ФС в сравнении с препаратом Копаксон®-Тева.

Материалы и методы

Открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование проведено на основании разрешения Минздрава России № 529 от 22 ноября 2012 г. Общая продолжительность исследования составила 2 года (с мая 2013 г. по июнь 2015 г.). В ходе исследования все пациенты получали лечение препаратами глатирамера ацетата (Аксоглатиран® ФС или Копаксон®-Тева) на протяжении 12 мес. Пациентов рекрутировали после предварительного подписания информированного согласия на участие.

В клиническое исследование включали пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом (достоверный диагноз в соответствии с диагностическими критериями МакДональда 2005 г.) в возрасте 18–65 лет, имевших до скрининга 1 или 2 обострения в течение предыдущих 12 или 24 мес соответственно или 1 обострение между 12 и 24 мес с документированным наличием как минимум 1 контрастируемого очага по данным МРТ головного мозга. Степень инвалидизации по шкале EDSS была в диапазоне от 0 до 5,5 балла, при этом на протяжении 30 дней до скрининга и в течение периода между визитом скрининга (визит 0) и исходным визитом (визит 1) неврологическая картина была стабильной, без признаков обострения, не проводилась терапия глюкокортикоидами и адреностероидными гормонами. Женщины были вне периода лактации и имели отрицательный тест на беременность. Все пациенты были информированы о необходимости применения эффективных методов контрацепции.

Критериями исключения являлись: первично-прогрессирующий, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, ремиттирующий прогрессирующий тип течения рассеянного склероза, наличие значимой соматической, неврологической и инфекционной патологии, ранее проведенное лечение глатирамера ацетатом, иммуносупрессивными препаратами, иммуномодуляторами. Также в исследование не были включены пациенты, которым

выполнение МРТ невозможно или затруднено, и с повышенной чувствительностью к контрастным веществам.

В клиническое исследование всего были включены 150 больных, рандомизированных в 2 группы: пациенты 1-й группы ($n = 100$) получали препарат Аксоглатиран® ФС, пациенты 2-й группы ($n = 50$) – препарат Копаксон®-Тева. В обеих группах препарат использовался согласно инструкции по применению в виде подкожных инъекций 20 мг (1 мл) 1 раз в день ежедневно в амбулаторных условиях с чередованием стандартных мест инъекций. В случае развития обострения рассеянного склероза больным в стационарных условиях осуществляли пульс-терапию метилпреднизолоном.

Всем пациентам согласно протокольному графику процедур проводили мониторинг жизненно важных показателей (измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений, температуры тела), физикальный и неврологический осмотр, выполняли стандартную электрокардиографию в 12 отведениях, лабораторные исследования, которые включали общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, серологические исследования (только на скрининге) на вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С, сифилис. «Ослепленный» врач-исследователь определял степень инвалидизации по расширенной шкале EDSS и выполнял комплексное исследование функциональных способностей MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite, комплексная функциональная шкала). Пациенты заполняли опросник для оценки общего состояния здоровья. Всем больным осуществляли МРТ головного мозга с контрастированием: в период скрининга минимум за 1 нед до рандомизации, через 6 и 12 мес после рандомизации. Использовали томографы с одинаковой величиной магнитной индукции 1,5 Тл, по стандартному для демиелинизирующих заболеваний протоколу, в 7 последовательностях: Localizer в 3 плоскостях; аксиальные взвешенные изображения (T1-ВИ), T2-ВИ и T2-FLAIR; постконтрастные аксиальные T1-ВИ; сагиттальные T1-ВИ и T2-FLAIR. Для оценки выраженности атрофических изменений головного мозга применяли значение межъядерного показателя [10]. Для его измерения использовали последовательности в зависимости от производителей томографов (Siemens – MPRAGE, GE – 3D FGRE или 3D Fast SPGR, Philips – 3D TFE, Hitachi – MPRAGE, Toshiba – 3D Fast FE). Межъядерный показатель в режиме T1 вычисляли путем деления бикаудатного расстояния на расстояние между сторонами внутренней поверхности черепа на уровне измерения бикаудатного расстояния. Таким образом, чем выше межъядерный показатель, тем более выражена атрофия головного мозга.

Всего по графику было предусмотрено 8 визитов пациентов: визит скрининга (2–3 нед) и 7 визитов в период лечения и после его завершения (12 мес \pm 1 сут).

Оценку эффективности применения исследуемых препаратов осуществляли по основным и дополнительным параметрам. Основным параметром эффективности (первичная контрольная точка) являлась доля пациентов без обострения в течение всего периода исследования (12 мес). Дополнительные параметры эффективности (вторичные контрольные точки) включали: общее количество подтвержденных обострений в течение всего периода исследования, число новых Т2-очагов по сравнению с исходными данными, общее количество контрастируемых очагов по сравнению с исходными данными, анализ объема Т2-очагов, анализ атрофии головного мозга по межъядерному показателю через 12 мес, прогрессирование инвалидизации по шкале EDSS, состояние неврологического статуса по результату функционального теста MSFC. Безопасность получаемого лечения оценивали по показателям жизненно важных функций, физикального осмотра, исследования лабораторных анализов (общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи), стандартной электрокардиографии в 12 отведениях, регистрации нежелательных явлений.

Переносимость применения сравниваемых препаратов определяли посредством расчета доли пациентов (%), которые досрочно прекратили участие в исследовании. При этом учитывали причины досрочного прекращения, в том числе из-за возникновения нежелательных явлений, и время до выбывания.

Степень тяжести нежелательных явлений оценивали по классификации выраженности нежелательных явлений CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.0. Исследователь проводил оценку субъективных, объективных данных и результатов лабораторно-инструментального обследования в целях своевременного обнаружения возможных нежелательных явлений.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили на персональном компьютере с использованием программы Statistica 8.0 для Windows (StatSoft, Inc.) после предварительно подготовленной таблицы первичных данных в приложении Microsoft Excel 2010. Для характеристики количественных переменных с нормальным распределением определяли среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD), 95 % доверительный интервал. Для описания качественных порядковых переменных рассчитывали медиану (Me), нижний и верхний квартили (LQ; UQ), максимальные и минимальные значения. Качественные номинальные переменные охарактеризовывали относительными и абсолютными частотами (долями). Визуальным анализом гистограмм и методом Шапиро–Уилка определяли нормальность распределения изучаемой количественной переменной.

Параметрические статистические методы (парный *t*-критерий) использовали для сравнения количественных переменных с нормальным распределением в свя-

занных и несвязанных группах. Непараметрические статистические методы применяли для сравнения качественных порядковых переменных: для межгруппового сравнения использовали тест Манна–Уитни, для внутригруппового сравнения до и после лечения – тест Вилкоксона. Для сравнения групп по качественным номинальным переменным применяли критерии z , χ^2 , точный критерий Фишера (в случае неприменимости χ^2). Результаты считали статистически значимыми в случае, если значение *p* было меньше 5 % ($p < 0,05$).

Оценку эффективности лечения выполняли по данным, полученным от пациентов, завершивших курс наблюдения по исследуемым препаратам (популяция Per Protocol Set, PPS). Безопасность и переносимость проводимой терапии анализировали по результатам всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу одного из исследуемых препаратов, в том числе вышедших из исследования (популяция Intention to Treat, ITT).

Результаты

Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп. Основные показатели клинико-демографической характеристики групп представлены в табл. 1. В 1-й группе средний возраст пациентов составил $32,8 \pm 8,7$ года (20–54 года), соотношение мужчин и женщин – 34/66 (34 и 66 % соответственно), средний возраст дебюта рассеянного склероза – $27,93 \pm 7,72$ года (11–48 лет). Оценка Me [LQ; UQ] по шкале EDSS составила 2 [1,5; 3,0] балла (1,0–4,5 балла). Во 2-й группе средний возраст больных был $35,2 \pm 9,5$ года (18–57 лет), соотношение мужчин и женщин – 12/38 (24 и 76 % соответственно). При этом средний возраст дебюта рассеянного склероза во 2-й группе составил $26,5 \pm 6,9$ года (18–47 лет), оценка Me [LQ; UQ] по шкале EDSS – 2,25 [1,5; 3,5] балла (1–5 баллов). Таким образом, значимые межгрупповые различия по основным перечисленным показателям отсутствовали ($p > 0,05$).

Доля пациентов, завершивших наблюдение. Участие в исследовании досрочно прекратили 18 (12 %) пациентов (из них 2 случая по причине наступления беременности, которые в последующем завершились рождением здоровых детей): 12 (12 %) больных 1-й группы и 6 (12 %) пациентов 2-й. Летальных исходов в ходе исследования не зафиксировано. Таким образом, полный курс лечения согласно протоколу в 1-й группе завершили 88 больных, во 2-й – 44 пациента.

Доля пациентов без обострения в течение всего периода исследования (12 мес). Число пациентов без обострений в течение 12 мес терапии в 1-й группе составило 73 (82,95 %) из 88 больных, во 2-й – 34 (77,27 %) из 44 больных; 95 % доверительный интервал для данного показателя в 1-й группе – (0,7376; 0,8939), во 2-й – (0,6301; 0,8716). Таким образом, значимых

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование и завершивших полный курс лечения (популяция Per Protocol Set)
Table 1. Baseline values of the patients who were enrolled in the study and completed the treatment course (Per Protocol Set population)

Показатель Measure	Значение Value		p
	1-я группа (n = 88) 1 st group (n = 88)	2-я группа (n = 44) 2 nd group (n = 44)	
Возраст, лет: Age, years: средний (SD) mean (SD) медиана median минимум/максимум minimum/maximum	33,7 (8,72) 32 20/54	35,2 (9,5) 33 18/55	> 0,05
Пол, n (%): Sex, n (%): женщины women мужчины men	56 (63,64) 32 (36,36)	32 (72,73) 12 (27,27)	> 0,05
Возраст дебюта рассеянного склероза, лет: Age of the multiple sclerosis onset, years: средний (SD) mean (SD) медиана median минимум/максимум minimum/maximum	28,42 (7,85) 27 14/48	26,95 (7,19) 26 12/47	> 0,05
EDSS: медиана median нижний/верхний квартиль [LQ; UQ] lower/upper quartile [LQ; UQ] минимум/максимум maximum/minimum	2 [1,5; 3,0] 1,0–4,5	2,25 [1,5; 3,5] 1–5	> 0,05

межгрупповых различий по изучаемому показателю не выявлено ($p > 0,05$).

Общее количество подтвержденных обострений в течение всего периода исследования (12 мес). В обеих группах выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение случаев обострений рассеянного склероза на фоне применения исследуемых препаратов по сравнению с аналогичным периодом (12 мес) до исследования: на 80,56 % в 1-й группе (со 108 до 21 случая) и на 77,78 % во 2-й (с 54 до 12 случаев); при этом межгрупповые различия отсутствовали ($p > 0,05$).

Прогрессирование инвалидизации. В 1-й группе среднее значение оценки по шкале EDSS на визите 1 составило 2 [1,5; 3,0] балла, на визите 7 (12 мес) – 2 [1,5; 3,0] балла. Во 2-й группе среднее значение оценки по шкале EDSS на визите 1 было 2,25 [1,5; 3,5] балла, на визите 7 – 2 [1,5; 3,0] балла. Проведенный анализ не выявил статистически значимых внутригрупповых и межгрупповых различий динамики EDSS ($p > 0,05$) (рис. 1).

Также в обеих группах не наблюдались значимые признаки прогрессирования по данным MSFC ($p > 0,05$). При анализе результатов теста на определение скорости на 25-футовой дорожке (25 FW) получены следующие данные: в 1-й группе – $5,88 \pm 3,24$ и $5,62 \pm 2,53$

на визитах 1 и 7 соответственно; во 2-й группе – $5,16 \pm 1,05$ и $4,99 \pm 0,99$ на визитах 1 и 7 соответственно. Отмечено, что пациенты обеих групп стали проходить дорожку несколько быстрее.

Был выполнен тест на оценку моторной координации. Доминантная рука: на визитах 1 и 7 отмечалось динамическое улучшение в обеих группах. Показатели в 1-й группе на визите 1 – $22,19 \pm 4,15$ с, на визите 7 – $21,78 \pm 4,15$ с; во 2-й группе на визите 1 – $20,97 \pm 3,60$ с, на визите 7 – $20,38 \pm 3,07$ с.

Субдоминантная рука: на визитах 1 и 7 наблюдалось улучшение показателей в обеих группах. Показатели в 1-й группе на визите 1 – $23,28 \pm 4,26$ с, на визите 7 – $22,99 \pm 4,09$ с; во 2-й группе на визите 1 – $21,69 \pm 3,15$ с, на визите 7 – $21,46 \pm 3,40$ с.

Выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика показателя PASAT в обеих группах. Средние значения ($M \pm SD$) в 1-й группе составили $53,6 \pm 5,22$ и $50,08 \pm 7,66$ на визитах 7 и 1 соответственно, во 2-й группе – $52,42 \pm 8,37$ и $51,71 \pm 5,74$. Таким образом, ухудшения когнитивной функции у пациентов в ходе исследования не было.

Соответственно, прогрессирования инвалидизации не наблюдалось ни в одной из групп.

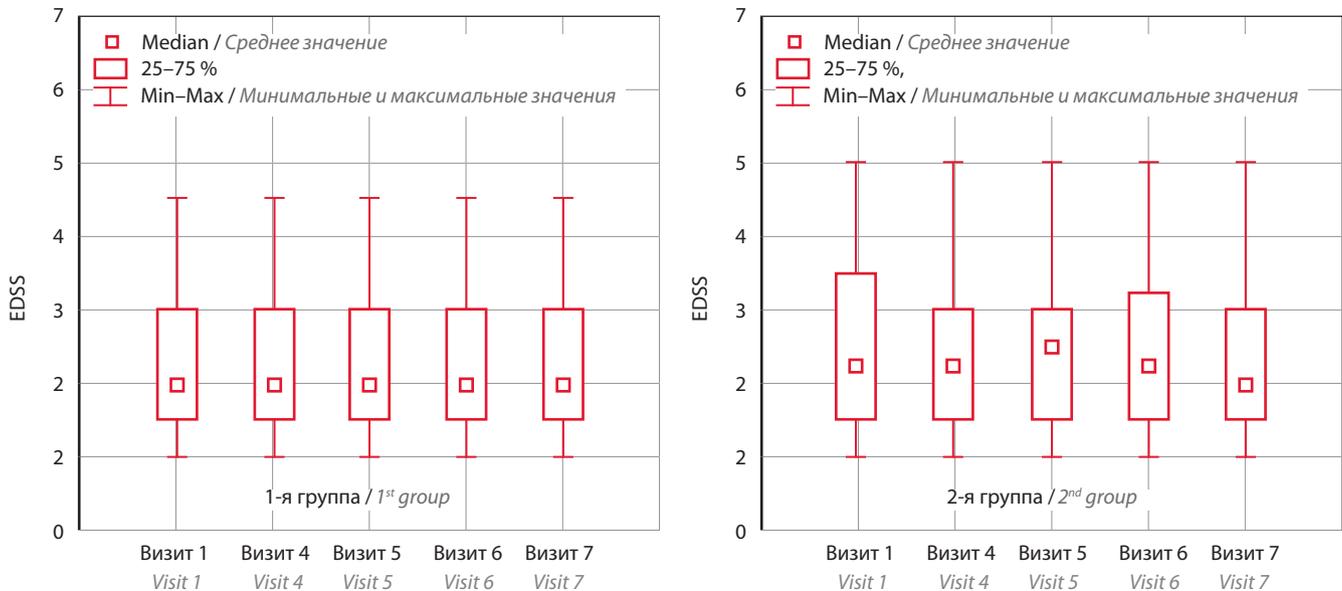


Рис. 1. Динамика оценки медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [LQ; UQ] по шкале EDSS в обеих группах до и после лечения

Fig. 1. Dynamics of the median (Me), lower and upper quartiles [LQ; UQ] estimates upon EDSS values in both groups before and after the treatment

Количество новых T2-очагов через 12 мес по сравнению с исходными данными. Статистически значимых межгрупповых различий по данному критерию не отмечено (t -тест: $p > 0,05$; тест Манна-Уитни: $p > 0,05$). Средние значения ($M \pm SD$) составили $2,727273 \pm 3,981934$ в 1-й группе и $2,818182 \pm 3,907493$ во 2-й.

По критерию «новые патологические очаги, выявленные в T2-взвешенном режиме, через 12 мес по сравнению с исходными данными» обе группы оказались сопоставимы.

Общее количество контрастируемых очагов через 12 мес по сравнению с исходными данными. Динамика контрастируемых очагов в группах представлена на рис. 2. Количество контрастируемых очагов на скрининге в обеих группах было сопоставимо: в 1-й группе среднее значение ($M \pm SD$) составило $1,32 \pm 1,87$, во 2-й – $1,32 \pm 2,1$ ($p > 0,05$). В последующем анализ динамики показателя в обеих группах выявил значимое снижение количества контрастируемых очагов на визите 7 по сравнению с исходными данными: в 1-й группе среднее значение ($M \pm SD$) уменьшилось до $0,5 \pm 1,5$ ($p < 0,05$), во 2-й – до $0,66 \pm 1,57$ ($p < 0,05$). В то же время значимых межгрупповых различий наблюдаемой позитивной динамики количества контрастируемых очагов не выявлено ($p > 0,05$).

Атрофия головного мозга через 12 мес по сравнению с исходными данными. В 1-й группе среднее значение межъядерного показателя ($M \pm SD$) на скрининге составило $0,1033 \pm 0,02217$, во 2-й – $0,09750 \pm 0,02294$; при этом на визите 7 в 1-й группе – $0,103523 \pm 0,022337$, во 2-й – $0,097955 \pm 0,022984$ (рис. 3). Таким образом, значимого прогрессирования атрофии голов-



Рис. 2. Динамика количества контрастируемых очагов по данным магнитно-резонансной томографии в 1-й и 2-й группах до и после лечения: в обеих группах отмечается сопоставимое значимое уменьшение количества контрастируемых очагов без значимой межгрупповой разницы

Fig. 2. Dynamics of the number of contrast-enhancing lesions measured using magnetic resonance imaging in the 1st and 2nd groups before and after the treatment: in both groups the number of contrast-enhancing lesions significantly and comparably decreased without significant intergroup difference

ного мозга в течение 12 мес терапии не отмечено ни в одной из групп ($p > 0,05$).

Анализ объема T2-очагов. В 1-й группе среднее значение объема T2-очагов по данным МРТ на 1 пациента составило $17,91 \pm 15,94$ и $17,88 \pm 16,20$ на визитах 0 и 7 соответственно; во 2-й группе – $17,92 \pm 18,39$ и $17,86 \pm 2,81$ соответственно. Таким образом, по данному критерию отсутствует отрицательная динамика в отношении увеличения объема T2-очагов ($p > 0,05$). В то же время изменение средних значений объема

Таблица 2. Сравнительная оценка нежелательных явлений по органам и системам
 Table 2. Comparative evaluation of the adverse effects

Нежелательные явления Adverse events	1-я группа (n = 142) 1 st group (n = 142)		2-я группа (n = 165) 2 nd group (n = 165)		p (критерий Фишера) p (F-test)	p (χ ² -критерий) p (χ ² -test)
	абс. total	%	абс. total	%		
Местные реакции Local reactions	82	57,7	104	63,0	0,352	0,345
Общие расстройства General disorders	9	6,3	15	9,1	0,402	0,370
Со стороны сердца Heart related	2	1,4	4	2,4	0,690	0,522
Со стороны сосудов Vascular related	1	0,7	1	0,6	> 0,99	0,920
Со стороны печени и желчевыводящих путей Liver and bile-ducts related	3	2,1	2	1,2	0,665	0,534
Со стороны крови и лимфатической системы Blood and lymph system related	1	0,7	2	1,2	> 0,99	0,652
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Skeletal, muscle and connective tissue related	3	2,1	6	3,6	0,513	0,430
Со стороны нервной системы Nervous system related	6	4,2	3	1,8	0,311	0,213
Со стороны половых органов и молочной железы Sex organs and breasts related	2	1,4	2	1,2	> 0,99	0,878
Со стороны почек и мочевыводящих путей Kidneys and urinary tract related	0	0	1	0,6	> 0,99	0,353
Со стороны иммунной системы Immune system related	1	0,7	4	2,4	0,377	0,233
Со стороны кожи и подкожных тканей Skin and subcutaneous tissue related	5	3,5	1	0,6	0,099	0,066
Прочие Other	27	19,0	20	12,1	0,112	0,095

T2-очагов в сторону уменьшения не было статистически значимым ни в одной из групп ($p > 0,05$) (рис. 4).

Профиль безопасности. Нежелательное явление – это любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое развилось или ухудшилось в период проведения клинического исследования лекарственного препарата, независимо от причинной связи с исследуемым препаратом. Таким образом, к нежелательным явлениям могли относиться неблагоприятные и непредвиденные признаки (включая отклонения лабораторных показателей), симптомы и заболевания.

Клинически значимые изменения в состоянии пациента и клинически значимые отклонения в результатах лабораторного и инструментального обследо-

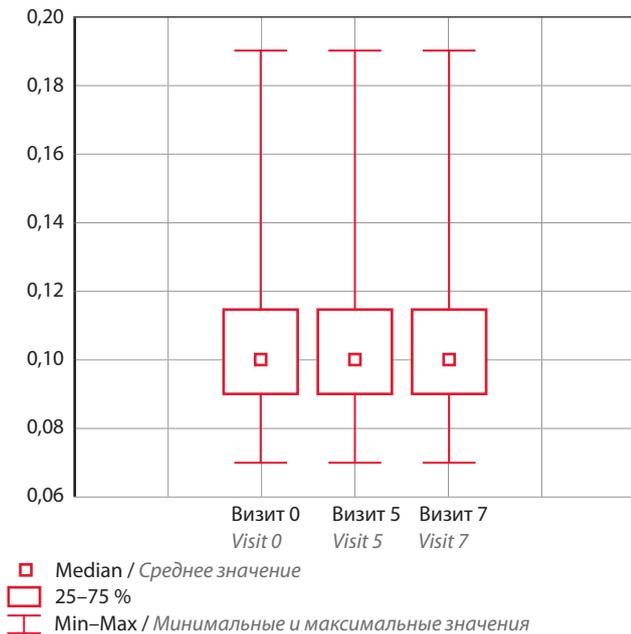
ваний, в том числе потребовавшие терапевтического вмешательства, расценивались исследователем как нежелательные явления, а при наличии критериев серьезности – как серьезные нежелательные явления.

Всего во время исследования было зарегистрировано 307 случаев развития нежелательных явлений.

Сравнительная оценка нежелательных явлений по органам и системам в группах представлена в табл. 2.

В 1-й группе было зарегистрировано 142 случая нежелательных явлений у 51 (51 %) из 100 пациентов, из них 1 случай – серьезное нежелательное явление, 141 – несерьезные; 119 случаев – нежелательные явления легкой степени тяжести, 23 – средней степени.

а Диаграмма размаха / Box and Whisker Plot



б Диаграмма размаха / Box and Whisker Plot

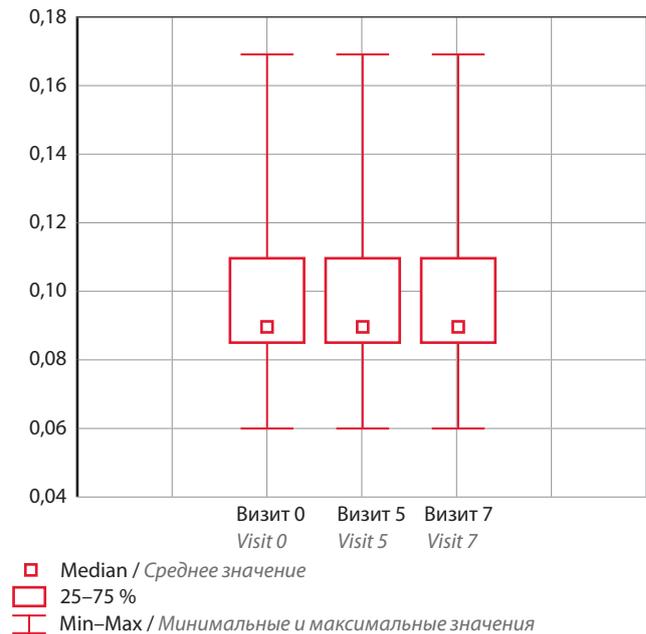


Рис. 3. Динамика межъядерного показателя в 1-й (а) и 2-й (б) группах: в обеих группах существенной динамики не отмечено
Fig. 3. Dynamics of the internuclear index in the 1st (a) and 2nd (b) groups: no significant changes were observed in both groups

Во 2-й группе было зарегистрировано 165 случаев нежелательных явлений у 38 (76 %) из 50 пациентов. Серьезных нежелательных явлений не было. Нежелательные явления легкой степени тяжести – 127 случаев, средней степени – 37, тяжелой степени – 1.

Статистически значимых различий в распределении нежелательных явлений по органам и системам не наблюдалось ($p > 0,05$).

Преобладание местных реакций согласуется с данными литературы. С учетом инъекционного способа применения глатирамера ацетата наиболее частыми нежелательными явлениями были реакции в месте инъекции – гиперемия, зуд, отек, боли, которые могут возникать как в момент введения препарата, так и отсроченно. Указанные реакции в 1-й группе составили 57,7 %, во 2-й – 63 %.

По результатам статистической оценки отклонения показателей лабораторных анализов, жизненно важных функций организма не имеют систематического характера и данные, полученные в 2 группах сравнения, сопоставимы.

Анализ нежелательных явлений, зарегистрированных в исследовании, показал сопоставимость полученных результатов.

Профиль безопасности применения препаратов глатирамера ацетата Аксоглатиран® ФС и Копаксон®-Тева у больных рассеянным склерозом с рецидивирующим ремиттирующим течением в ходе клинического исследования оценен как достаточный.

В ходе исследования не получено каких-либо данных, изменяющих соотношение польза/риск при при-

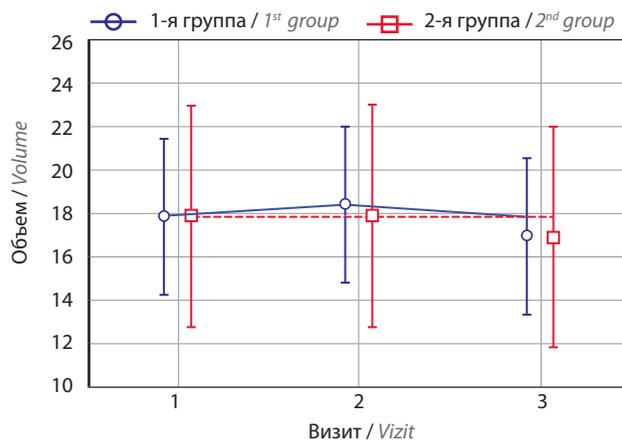


Рис. 4. Графическое изображение анализа (ANOVA GLM) объема T2 очагов (объема демиелинизации головного мозга) для 1-й и 2-й групп (Per Protocol Set)

Fig. 4. Graphic representation of the analysis (ANOVA GLM) of the T2 lesions' volume (brain demyelination volume) in the 1st and 2nd groups (Per Protocol Set)

менении препаратов глатирамера ацетата у больных, включенных в исследование.

В 1-й группе досрочно выбыли из исследования 12 (12 %) пациентов, из них 10 (83,33 %) женщин и 2 (16,67 %) мужчин, во 2-й группе – 6 (12 %) больных, все женщины.

В 1-й группе 1 (1 %) пациент досрочно прекратил участие в исследовании через 253 дня из-за развития нежелательных явлений, во 2-й группе – 2 (4 %) пациента через 10 и 274 дня соответственно.

Выводы

На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что исследуемый препарат Аксоглатиран® ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) обладает не меньшими эффективностью, безопасностью и переносимостью по сравнению с референтным препаратом

Копаксон®-Тева (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль) при его применении у пациентов с рассеянным склерозом с рецидивирующим ремиттирующим течением, что позволяет рекомендовать данный препарат для широкого внедрения в клиническую практику.

Финансирование исследования

Клиническое исследование проведено при непосредственном финансировании ЗАО «Ф-Синтез».

Авторы данной публикации не являются сотрудниками ЗАО «Ф-Синтез».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дун О.А., Шакирова Д.Х., Хабилов Ф.А. и др. Математическое моделирование потребности в препаратах, изменяющих течение рассеянного склероза. Фармация 2012;(2):34–7. [Dun O.A., Shakirova D.Kh., Khabirov F.A. et al. Mathematical modeling of the need in medicines capable of changing the course of multiple sclerosis. Farmatsiya = Farmacy 2012;(2):34–7. (In Russ.)].
2. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М.: Реал Тайм, 2011. 528 с. [Multiple sclerosis. Clinical guidelines. Eds. by: E.I. Gusev, I.A. Zavalishin, A.N. Boyko. Moscow: Real Time, 2011. 528 p. (In Russ.)].
3. Teitelbaum D., Meshorer A., Hirshfeld T. et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. Eur J Immunol 1971;1(4):242–8. DOI: 10.1002/eji.1830010406. PMID: 5157960.
4. Boster A., Bartoszek M.P., O'Connell C. et al. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing – remitting multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord 2011;4(5):319–32. DOI: 10.1177/1756285611422108. PMID: 22010043. PMCID: PMC3187678.
5. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing–remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. Neurology 1995;45(7):1268–76. PMID: 7617181.
6. Filippi M., Rovaris M., Rocca M.A. et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into “black holes”. Neurology 2001;57(4):731–3. PMID: 11524494.
7. Fisher E., Rudick R.A., Cutter G. et al. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. Mult Scler 2000;6(6):373–7. PMID: 11212131.
8. Ford C.C., Johnson K.P., Lisak R.P. et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. Mult Scler 2006;12(3):309–20. PMID: 16764344.
9. Teva Pharmaceutical Industries Ltd (2010) press release: Teva announces Copaxone® reaches one million patient years of experience in the treatment of multiple sclerosis. Ed. by K. Mannix. Available at: http://www.tevapharm.com/pr/2010/pr_922.asp. [Ref list].
10. Каирбекова Е.И., Тотолян Н.А., Макшаков Г.С. и др. Связь атрофии головного мозга и когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом. Практическая медицина 2014;2(78):45–7. [Kairbekova E.I., Totolyan N.A., Makshakov G.S. et al. Relationship between brain atrophy and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine 2014;2(78):45–7. (In Russ.)].