

Актуальная информация по применению пэгинтерферона бета-1а в лечении рассеянного склероза: результаты междисциплинарной комиссии неврологов и дерматологов из Австрии и Германии

Annette Kolb-Mäurer¹, Cord Sunderkötter², Borries Kukowski³, Sven G. Meuth^{4*} от имени экспертной группы

Тезисы

Введение. Интерферон бета (ИФН β) разрешен для лечения рецидивирующего рассеянного склероза (РС) уже больше 20 лет и характеризуется благоприятным соотношением пользы и риска. В июле 2014 г. Европейское медицинское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) одобрило применение пэгинтерферона бета-1а (ПЭГ-ИФН β1а), пегилированного ИФН β1, в форме для подкожного (п/к) введения и дозе 125 мкг 1 раз в 2 недели для лечения взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС (PPPC). В августе 2014 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило препарат для применения при РС. ПЭГ-ИФН β1а отличается более длительным периодом полувыведения и системного воздействия, что обуславливает более низкую частоту введения по сравнению с другими доступными препаратами ИФН при РС. В клиническом исследовании III фазы ADVANCE ПЭГ-ИФН β1а продемонстрировал статистически значимое положительное влияние на клинические исходы и исходы по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) через 1 год терапии по сравнению с плацебо. Более того, в расширенном исследовании ATTAIN была показана устойчивая эффективность длительной терапии ПЭГ-ИФН β1а за период лечения, составивший почти 6 лет.

Основной текст. В июле 2016 г. состоялась встреча междисциплинарной группы экспертов из Германии и Австрии для обсуждения стратегий профилактики и терапии побочных эффектов (ПЭ), связанных с приемом ПЭГ-ИФН β1а и других препаратов ИФН для лечения РС в повседневной клинической практике. Экспертная группа включала специалистов из университетских и частных клиник, неврологов, дерматологов и медицинских сестер, специализирующихся на работе с больными РС. В этой статье приведены рекомендации по наилучшим методам профилактики и терапии нежелательных явлений (НЯ) при применении ПЭГ-ИФН β1а. Наиболее частыми НЯ на фоне ИФН β являются реакции в месте инъекции (РМИ) и гриппоподобные симптомы (ГПС). НЯ отягощают состояние пациентов, приводят к нарушению режима терапии и прекращению лечения. ПЭГ-ИФН β1а демонстрирует улучшенные фармакологические свойства. В клинических исследованиях профиль НЯ ПЭГ-ИФН β1а соответствовал аналогичным показателям при приеме других препаратов ИФН β. Наиболее распространенными НЯ были РМИ легкой или умеренной степени тяжести, ГПС, лихорадка и головная боль. В настоящее время недостаточно данных о причинах развития кожных реакций при подкожном введении ИФН, а подходы к лечению таких НЯ ограничены. В базовых исследованиях описанием и классификацией РМИ занимались преимущественно неврологи, лишь изредка прибегая к консультативной помощи дерматологов.

Заключение. В настоящей работе содержатся основанные на данных литературы и междисциплинарном опыте рекомендации экспертов по профилактике и терапии наиболее значимых НЯ, связанных с приемом ПЭГ-ИФН β1а и других препаратов ИФН β.

Ключевые слова: рассеянный склероз, пэгинтерферон бета-1а, гриппоподобные симптомы, реакции в месте инъекции, лечение.

* Адрес для корреспонденции: sven.meuth@ukmuenster.de

⁴Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, Germany
Подробная информация об авторах представлена в конце статьи



Введение

Интерферон (ИФН) представляет собой гликопротеин с противовирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью. Впервые ИФН описали в 1957 г. [1], и с тех пор препараты ИФН широко применяются во всем мире для лечения разнообразных заболеваний. ИФН альфа (α) был впервые зарегистрирован в 1986 г. для лечения волосатоклеточного лейкоза и позднее в 1991 г. для лечения гепатита не-А и не-В-типа (в настоящее время гепатит С). В середине 1990-х гг. Европейское медицинское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА) одобрило применение препаратов непегилированного ИФН β для лечения рецидивирующего рассеянного склероза (РС) (ИФН $\beta 1b$ для подкожного введения [п/к] был зарегистрирован в 1995 г.; ИФН $\beta 1a$ для внутримышечного введения [в/м] – в 1997 г.; п/к ИФН $\beta 1a$ – в 1998 г.). Поскольку непегилированный ИФН β – это небольшие белки, они быстро выводятся почками или распадаются, это обуславливает необходимость регулярного применения – от 1 раза в неделю до 1 раза в 2 дня. Частые парентеральные введения и НЯ, такие как гриппоподобные симптомы (ГПС) и реакции в месте инъекции (РМИ), влияют на приверженность длительной терапии [2].

Метод пегилирования для модификации биологических препаратов применяется давно. Он представляет собой ковалентное добавление молекулы в целом инертного полиэтиленгликоля (ПЭГ) к большим молекулам лекарственного вещества с целью улучшения их фармакологических свойств. Фрагменты ПЭГ увеличивают молекулярную массу вещества, ингибируют протеолиз и снижают почечную элиминацию, тем самым увеличивая системное воздействие препарата. Таким образом, пегилированные препараты обычно позволяют значительно увеличивать интервалы между введениями, что потенциально ассоциируется с дополнительным преимуществом более стабильного воздействия в динамике. Пегилирование обычно вызывает снижение иммуногенности препарата и уменьшение НЯ, поскольку антигенный эпитоп маскируется от распознавания иммунными клетками и антителами [3,4].

Для применения в клинической практике было зарегистрировано несколько пегилированных препаратов, включая ПЭГ-ИФН альфа ($\alpha 2a$) и ПЭГ-ИФН $\alpha 2b$. Пегилирование молекул ИФН α ($\alpha 2a$, $\beta 2b$) улучшает фармакологические свойства этих белков по сравнению с непегилированными начальными формами, что повышает терапевтическую эффективность (удвоение устойчивого вирусологического ответа [УВО, отсутствие выявляемой вирусной РНК ВГС в крови через 6 месяцев после завершения противовирусной терапии] на фоне ПЭГ-ИФН α по сравнению с ИФН α) и снижение частоты введения препарата без увеличения токсичности терапии [5–7].

С целью получения модифицированной, оптимизированной молекулы ИФН $\beta 1a$ для лечения рассеянного склероза, обеспечивающей профиль безопасности ис-

ходного белка, но при меньшей частоте приема, был разработан ПЭГ-ИФН $\beta 1a$. В июле 2014 г. препарат (125 мкг 1 раз в 2 недели) был зарегистрирован ЕМА для лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (РРС). Исследования I фазы, в которых сравнивали фармакокинетику ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ при подкожном (п/к) введении с ИФН $\beta 1a$ при внутримышечном введении (в/м), показали более длительный период полувыведения и более значительное системное воздействие ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ по сравнению с ИФН $\beta 1a$ [8,9].

Базовое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое (в первый год) исследование III фазы ПЭГ-ИФН β 125 мкг ADVANCE проходило в параллельных группах у пациентов с РРС. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 в группу ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ 1 раз в 2 недели, ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ 1 раз в 4 недели или плацебо. В конце первого года все пациенты, получавшие плацебо, заново прошли рандомизацию и были распределены в группы ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ 1 раз в 2 или 4 недели. Через 1 год в группе ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ 1 раз в 2 недели (одобренный режим введениями) отмечены статистически значимо более высокая клиническая эффективность и эффективность по данным МРТ по сравнению с плацебо. Среднегодовая частота обострений (СЧО) на втором году терапии была ниже аналогичного показателя за первый год. У пациентов, принимавших ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ 1 раз в 2 недели с первого года исследования, отмечена возросшая эффективность лечения на основании уменьшения СЧО и прогрессирования инвалидизации за 12 и 24 недели (по результатам ретроспективного анализа; данные необходимо интерпретировать соответствующе) по сравнению с пациентами, изначально рандомизированными в группу плацебо.

За 2 года терапии большее снижение показателей всех конечных точек наблюдалось при интервале между введениями 2 недели в сравнении с 4 неделями [10]. В расширенном исследовании ATAIN частота обострений в группе ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ 1 раз в 2 недели оставалась низкой на протяжении почти 6 лет [11]. Прямых сравнительных исследований эффективности ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ и непегилированного ИФН β у пациентов с РС не проводилось. Таким образом, имеющиеся данные не позволяют сделать вывод о сравнительной эффективности препаратов.

Профиль безопасности ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ в базовом исследовании ADVANCE был сопоставим с аналогичными показателями непегилированного ИФН β у пациентов с рецидивирующим РС. В целом ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ хорошо переносился, большинство НЯ характеризовались легкой или умеренной степенью тяжести. Наиболее частыми НЯ через год приема были эритема (62% по сравнению с плацебо 7%), ГПС (47% по сравнению с плацебо 13%), лихорадка (45% по сравнению с плацебо 15%) и головная боль (41% по сравнению с плацебо 33%) [12]. Профиль безопасности ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ за 5 лет был сопоставим с профилем безопасности за год в исследовании ADVANCE [20].

В исследовании I фазы COMPARE проводили прямое сравнение экспозиции препаратов, а также оценивали сравнительную безопасность и переносимость однократной инъекции ПЭГ-ИФН β 1a 125 мкг по сравнению с шестью п/к инъекциями ИФН β 1a (по 44 мкг 3 раза в неделю) в течение 2 недель у здоровых добровольцев. Результаты продемонстрировали значительно более высокую общую экспозицию препарата (площадь под кривой, AUC_{0-336} ч составила 60%; $p < 0,0001$) ПЭГ-ИФН β 1a п/к по сравнению с ИФН β 1a п/к. ПЭГ-ИФН β 1a лучше переносился, ассоциировался с меньшей частотой и распространенностью РМИ, головной боли, миалгии и озноба [9].

По результатам исследования ADVANCE РМИ и ГПС при приеме ПЭГ-ИФН β 1a характеризуются в основном легкой или умеренной степенью тяжести (95 и 90% соответственно), они обусловили прекращение лечения менее 1% пациентов, однако эти НЯ отягощают состояние пациентов с РС и существенно влияют на их повседневную активность – более значимо, чем в условиях рандомизированного контролируемого исследования. В связи с этим для обсуждения стратегий профилактики и терапии побочных эффектов (ПЭ), связанных с приемом ПЭГ-ИФН β 1a и других препаратов ИФН при РС в повседневной клинической практике, в июле 2016 г. состоялась встреча группы экспертов, в которую вошли специалисты из университетских и частных клиник, неврологи, дерматологи и медицинские сестры, специа-

лизирующиеся на работе с больными РС. В настоящей работе представлены результаты экспертной оценки безопасности и переносимости ИФН β при РС, а также рекомендации по ведению пациентов в условиях повседневной клинической практики. Особое внимание уделено РМИ (таблица 1).

Основной текст

Профилактика и лечение побочных эффектов терапии ИФН β у пациентов с РС

Рекомендации авторов и участников экспертной группы по стратегии уменьшения рисков развития НЯ описаны ниже. Они основаны на опубликованных данных и кратких характеристиках соответствующих лекарственных средств (Summary of Product Characteristics, SmPC). К настоящему моменту профили побочных эффектов в конкретных популяциях в условиях повседневной клинической практики не изучались в популяционных исследованиях – настоящая работа основывается на доступных данных литературы, опубликованной до декабря 2017 г.¹, личном мнении экспертов или на информации, полученной в ходе общения.

Кожные реакции

Побочные реакции инъекционных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), могут включать как кожные РМИ, так и системные нарушения со стороны кожи. Характер и частота РМИ, вероятно, зависят от типа ИФН (например, ПЭГ-ИФН β 1a, ИФН β 1a или ИФН β 1b), а также способа введения (п/к или в/м). В целом РМИ могут быть представлены эритемой, гематомами, припухлостью, уплотнениями, болью, зудом, экзематозной реакцией, инфекцией, абсцессом, липодистрофией или некрозом (таблица 2, рисунок 1).

Кожные реакции легкой степени тяжести встречаются у 90% пациентов при п/к введении ИФН β (по сравнению с 20% пациентов при в/м введении ИФН β 1a) [13,14]. Более тяжелые кожные реакции, включая инфекции, глубокие язвы или некроз, встречаются реже (1–5%) [14,15]. В целом в/м инъекции вызывают меньше кожных реакций в сравнении с п/к инъекциями, но случаи некроза описаны и при в/м применении ИФН β 1a [14,21].

В исследованиях по выявлению факторов риска предрасположенности к кожным реакциям при введении инъекционных форм препаратов ИФН β не отмечено корреляции с сопутствующим атопическим дерматитом, индексом массы тела, половой принадлежностью или введением с помощью шприц-ручки. Липоатрофия чаще отмечалась у женщин, чем у мужчин [15,16]. В целом РМИ чаще возникают в областях с меньшим объемом подкожной жировой клетчатки [17].

В отличие от местных кожных побочных эффектов, описанных выше, системные иммуноопосредованные и воспалительные побочные эффекты со стороны кожи встречаются редко [15]. Четкая причинно-следственная

Таблица 1. Профилактика и лечение побочных эффектов

Профилактика/лечение кожных реакций

- Во избежание побочных эффектов пациентам необходимо подробно инструктировать по технике проведения инъекций и мерам предосторожности
- Перед инъекцией необходимо согреть раствор с препаратом до комнатной температуры
- Предпринять необходимые меры для предупреждения инфицирования места инъекции
- Менять место инъекции в случае эритемы в месте инъекции
- В качестве противовоспалительного и охлаждающего средства можно использовать холодные компрессы из черного чая
- Для уменьшения красноты и зуда показано местное лечение 5%-ным полидоканолом
- Местно кортикостероиды с соответствующим терапевтическим индексом в случае более тяжелой эритемы и экземы, пальпируемых, инфильтративных образований, например, предникарбат (группа II), мометазон (группа III)
- Для достижения дополнительного противозудного эффекта кремы и мази можно держать в холодильнике с соблюдением соответствующих гигиенических условий

Подходы к лечению ГПС

- Пациентов необходимо информировать о вероятности возникновения и мерах профилактики и лечения ГПС
- Постепенный подбор дозы (ПЭГ) ИФН β в начале лечения в соответствии с инструкцией к препарату достоверно уменьшает симптомы
- Профилактическое и сопутствующее применение противовоспалительных, обезболивающих и/или жаропонижающих препаратов, таких как парацетамол, ибупрофен или напроксен, может предотвратить или уменьшить ГПС
- Оптимальное время для проведения инъекции для каждого пациента необходимо выбирать индивидуально

Таблица 2. Кожные реакции при терапии ПЭГ-ИФН β 1а, ИФН β 1а и 1b соответственно

Частота в соответствии с инструкцией к препарату	п/к ПЭГ-ИФН β 1а [19]	в/м ИФН β 1а [21]	п/к ИФН β 1а [22]	п/к ИФН β 1b [23]
Очень часто $\geq 1/10$	Эритема в месте инъекции, боль в месте инъекции, зуд в месте инъекции		Воспаление в месте инъекции, кожные реакции в месте инъекции	Различные реакции в месте инъекции, потоотделение
Часто $\geq 1/100$, < 1/10	Отек в месте инъекции, ощущение тепла в месте инъекции, гематома в месте инъекции, высыпания в месте инъекции, припухлость в месте инъекции, изменение цвета кожи в месте инъекции, воспаление в месте инъекции	Высыпания, повышенное потоотделение, спутанность сознания, боль в месте инъекции, эритема в месте инъекции, гематома в месте инъекции	Зуд, высыпания, эритематозная сыпь, макулопапулезная сыпь, алоpecia, боль в месте инъекции	Эритема, припухлость, воспаление, боль, абсцесс, кожные реакции, высыпания, крапивница, зуд, алоpecia, некроз в месте инъекции
Нечасто $\geq 1/1000$, < 1/100	Крапивница, реакции гиперчувствительности	Алоpecia, ощущение жжения в месте инъекции	Крапивница, некроз в месте инъекции, инфекции в месте инъекции, повышенное потоотделение	Изменение цвета кожи
Редко $\geq 1/10\ 000$, < 1/1000	Некроз в месте инъекции		Отек Квинке (ангиоотек), мультиформная эритема, эритема, мультиформноподобная кожная реакция, синдром Стивенса–Джонсона, воспаление подкожной клетчатки, анафилактические реакции	
Неизвестно		Ангионевротический отек, зуд, везикулярная сыпь, крапивница, реакции в месте инъекции, воспаление в месте инъекции, воспаление подкожной клетчатки в месте инъекции, некроз в месте инъекции, кровотечение в месте инъекции, анафилактические реакции, реакции гиперчувствительности (ангиоотек, диспноэ, крапивница, уртикарная сыпь, зуд)		Лекарственная системная красная волчанка

связь применения ИФН с большинством зарегистрированных случаев не установлена, поэтому неясно, действительно ли препараты ИФН способствуют развитию иммуноопосредованных НЯ со стороны кожи [15].

В исследовании ADVANCE эритема, боль и зуд были наиболее частыми РМИ при терапии ПЭГ-ИФН β 1а [12]. Среди пациентов с РМИ у 95% отмечалась легкая или умеренная степень тяжести. По данным исследований, приблизительно у 90% пациентов эритема при введении ПЭГ-ИФН β 1а часто развивается не сразу после инъекции, а более чем через 24 часа (примерно через 1–4 дня)

[18]. Зафиксированная длительность РМИ составляла, как правило, более 3 дней и превышала аналогичный показатель у большинства пациентов на терапии не-ПЭГ-ИФН [18]. Однако возникновение эритемы на фоне ПЭГ-ИФН 1а не нарушало привычной ежедневной деятельности пациентов [18]. В базовом исследовании ADVANCE у 1 пациента п/к инъекция ПЭГ-ИФН β 1а вызвала некроз в месте инъекции, который разрешился при применении стандартной терапии. Реакции гиперчувствительности встречались у 16% пациентов, получавших ПЭГ-ИФН β 1а (в сравнении с 14% пациентов, получав-

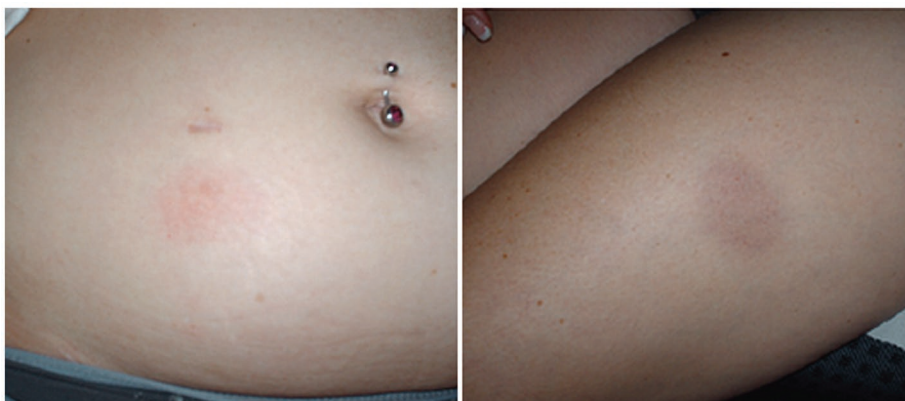


Рисунок 1. Эритема у взрослой пациентки после инъекции ПЭГ-ИФН β 1а. (Фотография опубликована с разрешения эксперта. Согласие пациентки на публикацию получено.)

ших плацебо), серьезные реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек, крапивница) на фоне терапии ПЭГ-ИФН β 1а наблюдались менее чем у 1% пациентов. При проведении терапии антигистаминами и/или кортикостероидами эти НЯ быстро разрешались [19].

В популяции расширенного исследования АТТАИН РМИ реже (43%) наблюдались на 3–6-м году терапии по сравнению с 1–2-м годом (70%). Так, частота эритемы, боли и зуда отчетливо снижалась в ходе расширенного периода по сравнению с двойной слепой фазой [20]. Это наблюдение позволяет сделать вывод, что частота местных реакций уменьшается при увеличении длительности терапии ПЭГ-ИФН β 1а.

Уменьшение риска развития реакций в месте инъекции

Эксперты рекомендуют перед началом терапии проинформировать пациента об аспектах безопасности и переносимости инъекционных препаратов для лечения РС. По данным двух исследований с использованием методики DELPHI [18,24], информирование пациента о возможности возникновения РМИ при п/к введении препарата позволяет эффективно снизить связанное с РМИ беспокойство, особенно при отсроченном возникновении РМИ после введения препарата. Полезно продемонстрировать изображения эритемы на разных стадиях ее возможного развития, так пациент получит представление о том, чего ему следует ожидать. В соответствии с рекомендациями, изложенными в краткой инструкции, для минимизации НЯ со стороны кожи медработники должны обучить пациентов правильной технике самостоятельных подкожных инъекций. В качестве практических мер эксперты не рекомендуют введение холодных растворов (сразу из холодильника) во избежание дискомфорта от инъекции – препарат следует согреть до комнатной температуры перед введением [25]. Не следует вводить препарат в ту область тела, где кожа раздражена, покраснела, присутствуют кровоподтеки, воспаление, татуировки или рубцы. Эксперты согласились с рекомендациями в краткой инструкции о том, что при проведении инъекции важно менять место введения, инъекции не должны производиться в одно и то же место несколько раз подряд [19].

Эксперты сошлись во мнении, что шприц-ручки разного типа удобны в применении и облегчают проведение самостоятельных инъекций. Они делают инъекционное лечение РС менее обременительным, снижают страх перед иглой и позволяют избежать неправильной техники введения. Однако некоторые пациенты до сих пор предпочитают использовать предварительно заполненные шприцы вместо шприц-ручек – по сообщениям некоторых пациентов, при использовании шприцов наблюдается значительно меньше местных реакций со стороны кожи по сравнению с использованием шприц-ручек, вне зависимости от используемого препарата ИФН β (личное наблюдение). Неуверенное и прерывистое введение пре-

парата с помощью шприц-ручки, если пациент боится вводить препарат самостоятельно, может случайно привести к внутривенному, а не подкожному введению. При случайной внутривенной инъекции (например, из-за беспокойства пациента) нежелательные РМИ со стороны кожи могут усилиться. Альтернативой для тех пациентов, которые хотят самостоятельно контролировать процесс введения препарата и склонны прервать лечение, может служить предварительно заполненный шприц.

Программы поддержки пациентов с участием медицинских сестер, специализирующихся на работе с больными РС, или другого квалифицированного медицинского персонала способствуют непрерывному обучению и обуславливают определенные подтвержденные преимущества в лечении [26]. Эксперты рекомендуют пользоваться преимуществами специальных программ поддержки или прибегать к помощи медсестер, специализирующихся на работе с больными РС. Ежедневная поддержка пациентов оказывает сильное положительное психологическое влияние на некоторых из них. Более того, пациенты получают информацию по поддержанию здоровья кожи и учатся отличать признаки и симптомы РМИ или по крайней мере получают в рамках программ поддержки доступ к специализированному медицинскому персоналу.

Эритема, зуд, отеки и боль

Боль в месте инъекции, покраснение, отеки и зуд можно уменьшить с помощью теплого компресса перед инъекцией и холодного компресса – после инъекции в течение 5 минут. Эксперты не рекомендуют использовать для охлаждения пакеты со льдом, поскольку это может привести к локальным обморожениям. Ткани можно расслабить согревающими процедурами или легким поверхностным массажем для улучшения абсорбции препарата, профилактики воспаления и улучшения циркуляции, чтобы препарат легче расходил из области введения. В базовом исследовании изучали, могут ли теплые и холодные компрессы уменьшить эритему в месте инъекции ПЭГ-ИФН β 1а [27]. Теоретически как теплое, так и холодное воздействие улучшает переносимость инъекций ИФН. Теплые компрессы перед инъекцией усиливают местный кровоток и способствуют быстрой системной абсорбции, тогда как холодные компрессы после инъекции уменьшают покраснение кожи, отек и болезненные ощущения, часто сопровождающие подкожные инъекции.

В инструкции к соответствующим препаратам, о чем сообщалось ранее, перед введением препарата рекомендуется продезинфицировать место инъекции (например, с помощью спиртовых салфеток), а затем дать ему высохнуть [25].

Эксперты-дерматологи рекомендуют использовать компрессы с черным чаем, которые при правильном применении также оказывают противовоспалительный эффект. Залитый кипятком черный чай без вкусовых

добавок необходимо настаивать не менее 20 минут, затем охладить до нужной температуры (например, в холодильнике с соблюдением мер гигиены) и приложить к соответствующему участку кожи. Для компресса рекомендуется использовать однослойную льняную ткань.

Для уменьшения зуда и покраснения эксперты-дерматологи рекомендуют применять полидоканол – местный анестетик и алкил-полигликолевый эфир с противозудным эффектом, который применяется при состояниях кожи, сопровождающихся зудом, например при экземе [27,28]. При возникновении реакций со стороны кожи после подкожных инъекций эксперты-дерматологи рекомендуют использовать 5%-ный полидоканол – отдельно или в составе других препаратов. Наносить по мере необходимости до 5–10 раз в день.

Местное применение антигистаминных препаратов (например, диметидин малеат), с другой стороны, может привести к обезвоживанию кожи и вызвать аллергические реакции [29]; в связи с этим их применение не рекомендовано экспертами для уменьшения кожных РМИ. При выраженном зуде следует применять пероральные антигистаминные препараты; в течение дня – без седативного эффекта (например, дезлоратадин), вечером можно использовать препараты с седативным эффектом (например, клемастин).

Препараты на основе арники могут вызывать контактные дерматиты (аллергии), обусловленные наличием в их составе растительных соединений сесквитерпеновых лактонов, которые также могут обладать некоторыми противовоспалительными свойствами [32]. Таким образом, препараты арники – наименее подходящая опция и эксперты-дерматологи не рекомендуют их применение при развитии постинъекционных местных реакций со стороны кожи.

Было показано, что применение крема с витамином К в области инъекции непегилированного ПЭГ-ИФН уменьшает местные реакции [31].

Тяжелые кожные реакции, сыпь и экзема

В случае развития тяжелых кожных реакций, сыпи и экземопоподобных поражений эксперты-дерматологи рекомендуют в течение 2–3 дней после инъекции применять более сильные местные глюкокортикостероиды 2–4-го классов (например, предникарбат, мометазон или клобетазол) с благоприятным терапевтическим индексом (даже на большой площади при необходимости). Кроме того, после нанесения указанных выше глюкокортикостероидов пораженный участок можно закрыть на ночь окклюзионной повязкой из полиэтилена или другого водонепроницаемого материала. В результате активное вещество проникнет в более глубокие слои кожи. Этот метод также можно применять и у пациентов с рецидивирующими кожными реакциями.

Местные препараты на основе гидрокортизона обычно неэффективны для лечения воспаления и уменьшения эритемы в месте инъекции.

Кожные инфекции или некроз

Тяжелые кожные реакции, такие как глубокие язвы, инфекции или некроз, редки и, по данным литературы, чаще наблюдаются при лечении ИФН β 1b [14].

Патогенез изъязвлений кожи и некроза до конца не изучен. По мнению экспертов, случайное введение препарата в более глубокие слои кожи, например в область около артерии или в артерию, потенциально может привести к тяжелому спазму сосудов (медикаментозная эмболия кожи). Кроме того, повреждение (прокол) сосудов, кровоснабжающих артериальную стенку, может вызвать тромботическую окклюзию. В таких случаях пациенты, как правило, жалуются на сильную боль, возникающую сразу после инъекции, через несколько часов возникает некроз, который может потребовать хирургического лечения или антибиотикотерапии в случае инфицирования.

Одной из возможных причин некроза может быть иммунокомплексный васкулит – ранее сообщалось о связи между появлением нейтрализующих антител к ИФН β при подкожном введении и некротизирующим поражением кожи [30], однако при истинном иммунокомплексном васкулите на пораженных участках тела присутствует пальпируемая ретиформная пурпура.

Поствоспалительная гиперпигментация

Иногда в местах инъекции ПЭГ-ИФН β 1a появляются гиперпигментированные участки. Пациентам с таким типом кожной реакции, то есть с поствоспалительной гиперпигментацией, следует избегать воздействия прямых солнечных лучей и УФ-излучения на пораженную кожу. Гиперпигментация исчезает через несколько месяцев или лет или сохраняется на участках, где в результате воздействия препарата развился более тяжелый местный воспалительный процесс (личное наблюдение).

Гриппоподобные симптомы (ГПС)

ГПС представлены различными комбинациями лихорадки, миалгии, головной боли, астении, утомляемости и озноба и являются наиболее распространенными НЯ при терапии ИФН β . Сочетания симптомов и их тяжесть у разных пациентов значительно отличаются. В базовых клинических исследованиях было показано, что частота НЯ на фоне терапии ИФН β варьирует от 40 до 61% [10,12,33–35]. Профиль безопасности ПЭГ-ИФН β 1a, по данным клинических исследований и клинической практики после регистрации препарата, был сопоставим с профилями безопасности непегилированного ИФН для лечения рецидивирующего РС (личные наблюдения). По распространенности ГПС уступают только РМИ и включают гриппоподобное состояние, лихорадку, головную боль, миалгию, озноб, астению и артралгию. В исследовании ADVANCE после 1 года терапии гриппоподобное состояние отмечено у 47% пациентов, получавших ПЭГ-ИФН β 1a, и у 13% пациентов, получавших плацебо [10,12]. У 90% пациентов с ГПС при приеме

ПЭГ-ИФН β 1a в дозе 125 мкг 1 раз в 2 недели эти НЯ были легкой или умеренной степени, ни одно из них не было расценено как серьезное. Менее 1% пациентов, получавших ПЭГ-ИФН β 1a в исследовании ADVANCE, прекратили терапию из-за ГПС через 1 год [19].

Развитие ГПС более вероятно в начале терапии ИФН β . При продолжении терапии тяжесть и частота снижаются: в популяции расширенного исследования ATTAIN ГПС реже отмечались в период 3–6 лет терапии (43%) по сравнению с 1–2-м годом (53%). В частности, в расширенной фазе исследования лихорадка присутствовала только у 24% пациентов по сравнению с 50% в двойную слепую фазу [20].

ГПС при приеме непегилированного ИФН β , как правило, возникают вскоре после инъекции, в период от 2 до 6 часов после введения препарата и обычно разрешаются в течение 24 часов [17].

При переключении с терапии ИФН β на ПЭГ-ИФН β 1a среднее время до начала ГПС после инъекции ПЭГ-ИФН β 1a составляло 10 часов (межквартильный диапазон 7–16 часов), а средняя продолжительность – 17 часов (межквартильный диапазон 12–22 часа) [19]. При инъекциях ПЭГ-ИФН β 1a 1 раз в 2 недели частота ГПС через год снижалась из-за уменьшения числа инъекций по сравнению с терапией непегилированным ИФН β .

Как сообщалось ранее, начальный этап терапии ИФН – наиболее важный период, в течение которого формируется отношение пациентов к продолжению терапии [17]. В этой связи крайне важно принимать меры для профилактики и облегчения НЯ, вызванных лечением, таких как ГПС, на начальном этапе терапии. Эксперты подчеркивают важность специальных программ поддержки пациентов или роль медицинских сестер, специализирующихся на работе с больными РС, для профилактики потенциальных ГПС. По мнению экспертов, важную роль для предотвращения и терапии ГПС играет обучение пациентов медсестрами или специализированным медицинским персоналом в рамках программ поддержки.

Подбор дозы и сопутствующая профилактическая терапия

Развитие ГПС связано с индукцией ИФН β секреции цитокинов и медиаторов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерферона гамма и простагландинов. Подробная стратегия по лечению ГПС при РС включает нефармакологический и фармакологический подходы [24].

Доказательные данные в отношении наиболее подходящего времени суток для введения ИФН β отсутствуют – в базовых исследованиях эффективности, проходивших в 1990-х гг., сведения по этому вопросу не собирали. Согласительный документ, опубликованный в 1996 г. [36], рекомендует введение ИФН β в вечернее время перед сном, что позволяет пациенту «проспать» симптомы и не испытывать их в течение дня. С другой стороны, утренние инъекции могут качественно улучшить связанные с

ИФН β ГПС и сон [37]. Однако в связи с тем, что медиана развития ГПС после введения ПЭГ-ИФН β 1a составляет 10 часов и значительно отличается у разных пациентов (межквартильный диапазон 7–16 часов), эксперты пришли к выводу, что время инъекций ПЭГ-ИФН β 1a 1 раз в 2 недели должно определяться индивидуально [19].

Более того, эксперты поддержали рекомендацию из инструкции по применению препарата о том, что профилактический прием сопутствующих противовоспалительных, обезболивающих и/или жаропонижающих препаратов, таких как парацетамол, ибупрофен или напроксен, может предотвратить или уменьшить ГПС, иногда возникающие при терапии ИФН [19].

Эксперты пришли к единому мнению, что постепенный подбор дозы ИФН β в начале лечения в соответствии с инструкцией к препарату [19] способствует значительному уменьшению симптоматики.

Психические расстройства – депрессии

Распространенность психических расстройств у больных РС растет [38]. Частота случаев клинической депрессии в течение жизни у этих больных превышает аналогичный показатель в общей популяции (36–54% по сравнению 16,2%) при двукратной, по оценкам, частоте самоубийств [39].

Взаимосвязь между депрессивными состояниями и терапией основного заболевания, в частности с применением ИФН β , остается неуточненной [41,43]. По данным некоторых авторов, применение ИФН β не вызывает значительного увеличения случаев депрессии по сравнению с контрольными группами [38–40], однако, по данным других авторов, у пациентов, получавших ИФН, наблюдается более высокая частота депрессии [42–46].

В исследовании ADVANCE частота депрессий в течение первого года исследования у пациентов группы ПЭГ-ИФН β 1a и группы плацебо не различалась. Общая частота депрессии или суицидальных мыслей составила 8% в группах ПЭГ-ИФН β 1a и плацебо [19]. Тяжелые случаи депрессии и суицидальных мыслей встречались нечасто (< 1%) в обеих группах.

Продолжаются споры о взаимосвязи депрессии с терапией ИФН β , поскольку симптомы депрессии в целом чаще отмечаются у пациентов с РС. В терапевтических рекомендациях Немецкой ассоциации неврологов (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, DGN) указана необходимость тщательного наблюдения за пациентами и раннего назначения антидепрессивных препаратов. В инструкции ко всем препаратам ИФН β включено предупреждение об увеличении частоты депрессии у пациентов с РС в целом и при терапии препаратами ИФН β . Таким образом, все препараты ИФН β и ПЭГ-ИФН β 1a следует с осторожностью применять у пациентов с РС и депрессивными расстройствами в анамнезе. Все препараты ИФН β противопоказаны пациентам с тяжелыми депрессиями и/или суицидальными мыслями [19–23]. Эксперты поддерживают эту рекомендацию.

Отклонения лабораторных показателей

Применение ИФН может приводить к отклонениям лабораторных показателей. Наиболее часто при начале терапии ИФН β наблюдаются лимфопения, нейтропения, лейкопения и повышение печеночных трансаминаз [17,47].

Гематологические нежелательные явления

Гематологические НЯ на фоне ИФН β , как правило, отличаются легкой степенью тяжести, транзиторным течением и самоограниченностью. Считается, что механизм, лежащий в основе этих явлений, связан с костным мозгом [48,49].

Здоровые участники исследования I фазы ($n = 69$) получали однократную дозу ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ (63, 125, 188 мкг; п/к или в/м) или ИФН $\beta 1a$ (30 мкг в/м) [8]. В период наблюдения субпопуляции лимфоцитов (Т-клеток, клеток CD4+ и CD8+, В-клеток, НК-клеток) временно уменьшались на фоне обоих исследуемых препаратов. Наименьшие уровни наблюдались через 12 часов после инъекции непегилированного ИФН $\beta 1a$ (снижение от 15 до 92%) и между 12 и 24 часами после инъекции ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ (снижение от 9 до 92%). После инъекции ИФН $\beta 1a$ число клеток возвращалось к исходным уровням через 36 часов. В группе ПЭГ-ИФН $\beta 1a$ исходные показатели восстанавливались через 7 дней после инъекции, за исключением В-клеток, которые восстанавливались медленнее, частичное восстановление отмечалось через 28 дней после введения.

Нежелательные явления со стороны печени

У пациентов, получающих терапию ИФН β , отмечены отклонения показателей печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы [АЛТ], аспартатаминотрансфераз [АСТ] и уровня билирубина [49; Fls Бетаферон; Плегриди]). В пострегистрационных исследованиях ИФН β сообщалось о повышенных уровнях печеночных ферментов в сыворотке крови, гепатите, аутоиммунном гепатите и печеночной недостаточности. В некоторых случаях эти реакции возникали при приеме сопутствующих препаратов (например, ибупрофена, напроксена,

индометацина), прием которых был ассоциирован с повреждением печени.

Мониторинг состояния печени рекомендован наряду с проведением других необходимых лабораторных анализов (до начала терапии, регулярно в период терапии и периодически впоследствии при отсутствии клинических симптомов).

Влияние на функцию щитовидной железы

При приеме препаратов ИФН β отмечались аутоиммунные состояния и нарушения функции щитовидной железы, такие как гипотиреоз и гипертиреоз. По данным литературы, в целом частота нарушений функции щитовидной железы составляет 6,2%, при этом гипотиреоз встречается чаще (3,9%) по сравнению с гипертиреозом (2,3%) [50]. Заболевания щитовидной железы чаще наблюдаются у пациентов, ранее получавших лечение по поводу аутоиммунных состояний. С наибольшей вероятностью возникновение заболеваний щитовидной железы при терапии ИФН 1-го типа обусловлено аутоиммунными реакциями или нарушением функции иммунной системы, у пациентов с гипотиреозом неаутоиммунного генеза можно предположить наличие прямого ингибирующего воздействия на тироциты [50].

У пациентов с нарушением функции щитовидной железы в анамнезе или по клиническим показаниям необходимы регулярные исследования функции щитовидной железы.

Эксперты рекомендуют придерживаться алгоритма мониторинга, описанного в инструкции по применению препарата и местных руководствах [51,52]. В дополнение к лабораторным тестам, которые обычно требуются для наблюдения за пациентами с РС, перед началом терапии рекомендуется регулярно выполнять общий анализ крови с определением формулы, числа тромбоцитов, а также биохимический анализ крови с определением уровня печеночных ферментов (например, АСТ, АЛТ), функцию почек и щитовидной железы необходимо оценивать 1 раз в три месяца в течение первого года терапии ИФН, а затем с периодичностью 1–2 раза в год при отсутствии клинических симптомов (таблица 3) [51,52]. Пациентам с

Таблица 3. Лабораторный и МРТ-мониторинг пациентов на терапии ИФН β , по данным Немецкого общества специалистов по рассеянному склерозу (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose, KKNMS) [52]

	До начала терапии ИФН	В процессе терапии ИФН		
		Через 1 месяц лечения	Ежеквартально в течение первого года лечения	Через год после начала: каждые 6–12 месяцев или по клиническим показаниям
Полный развернутый анализ крови с формулой и числом тромбоцитов	×	×	×	×
Печеночные пробы (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин)	×	×	×	×
Функция почек (креатинин, клиренса креатинина/рСКФ)				
Воспаление и инфекции (анализ мочи)	×	×	×	×
ТТГ		периодически		
Тест на беременность	×			
МРТ	×	ежегодно		

миелосупрессией может потребоваться более интенсивный мониторинг полного анализа крови, включая определение формулы и числа тромбоцитов.

Выводы

В июле 2014 г. ПЭГ-ИФН β 1a, первый пегилированный ИФН β 1a, был одобрен ЕМА для лечения взрослых пациентов с РРРС. Терапия ИФН β при РС применяется уже более 20 лет и зарекомендовала себя как эффективный и безопасный метод лечения.

ПЭГ-ИФН β 1a может применяться с расширенным интервалом между введениями – 2 недели – при этом его профиль безопасности и переносимости в основном сопоставим с профилем безопасности и переносимости непегилированного ПЭГ-ИФН β . Расширенный интервал между введениями способствует приверженности лечению и соблюдению режима терапии.

Наиболее частыми НЯ являются эритема легкой или умеренной степени в месте инъекции и ГПС, хотя второе встречается реже. ГПС обычно возникают через 10 часов после инъекции, тогда как ГПС после инъекции непегилированного ПЭГ-ИФН, как правило, развиваются в течение 6–8 часов. Разработаны методы профилактики и лечения ПЭ при терапии ИФН β ; для снижения риска развития ГПС необходим подбор дозы в начале терапии, профилактическое сопутствующее применение противовоспалительных, обезболивающих и/или жаропонижающих средств, а также индивидуальный подбор времени для инъекции. Для профилактики РМИ необходимо соблюдать правильную технику самостоятельных инъекций, избегать введения препарата в одно и то же место несколько раз подряд, согреть раствор до комнатной температуры, охлаждать место введения после инъекции, а также применять местные препараты для профилактики РМИ.

Эксперты подчеркивают, что информирование пациентов перед началом лечения (как ранее не получавших лечения, так и пациентов, переведенных с другой терапии) о симптомах и методах профилактики потенциальных НЯ, таких как ГПС и РМИ, крайне важно, поскольку позволяет избежать разочарования от лечения, помогает пациентам четко соблюдать назначения и придерживаться схемы лечения, что в конечном итоге улучшает результаты терапии. Эксперты единодушны во мнении, что при терапии ИФН необходимо мониторить состояние пациентов согласно кратким инструкциям к препаратам и местным руководствам.

Огромное положительное психологическое влияние оказывает рутинная помощь пациентам со стороны медицинского персонала, специализирующегося на работе с больными РС, и наблюдение в рамках специализированных программ поддержки.

В целом накоплен более чем 20-летний опыт применения ИФН и данные по безопасности и эффективности у пациентов с РРРС. ПЭГ-ИФН β 1a требует меньшей ча-

стоты инъекций, следовательно, предоставляет новые возможности лечения РРРС при известном соотношении риска и пользы.

Примечания

¹¹Литературный поиск осуществлялся по базе данных PubMed с использованием поисковых терминов «interferon(s)» («интерферон(ы)»), «multiple sclerosis» («рассеянный склероз»), «MS» («РС»), «flu-like» («гриппоподобный») и «FLS» («ГПС»).

Сокращения

DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) – Немецкая ассоциация неврологов; EMA (European Medicines Agency) – Европейское медицинское агентство по лекарственным средствам; FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов; KKNMS (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose) – Немецкое общество специалистов по рассеянному склерозу; NK (Natural killer) – естественные киллеры; HCV – вирус гепатита С; SmPC (Summary of Product Characteristics) – краткая характеристика лекарственных средств; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; в/м – внутримышечно; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ГПС – гриппоподобные симптомы; ИФН – интерферон; НЯ – нежелательные явления; МИ – место инъекции; мкг – микрограмм; ППП – программа поддержки пациентов; п/к – подкожно; РС – рецидивирующий рассеянный склероз; РРРС – рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз; УВО – устойчивый вирусологический ответ, отсутствие вирусной HCV РНК в крови через 6 месяцев после завершения антивирусной терапии; ЧГФ – частота гломерулярной фильтрации.

Благодарности

Авторы признательны всем участникам консультативного совета (Annette Kolb-Maeurer, Cord Sunderkoetter, Borries Kukowski, Sven G. Meuth, Stefan Beisert, Gereon Nelles, Herbert Schreiber, Fritz Leutmezer, Til Menge, Christoph Lassek, Matthias Freidel и Tanja Stirnweiß) за обсуждения и вклад. Также авторы благодарят Christine Winterstein за редакторскую помощь в подготовке статьи.

Вклад авторов

АКМ участвовал в создании (кожные заболевания), проверке рукописи и одобрении окончательного варианта. ВК участвовал в создании (непегилированный интерферон бета), проверке рукописи и одобрении окончательного варианта. СС участвовал в создании (пегилированный интерферон бета), проверке рукописи и одобрении финального варианта. SM участвовал в создании (пегилированный интерферон бета), проверке рукописи и одобрении окончательного варианта.

Финансирование

Заседание консультативного совета было поддержано неограниченным грантом от Biogen GmbH. Компания Biogen про-

финансировала услуги медицинского писателя при создании рукописи. Biogen была предоставлена возможность просмотреть рукопись и оставить отзыв.

Доступ к данным и материалам

Не требуется.

Этические разрешения и согласие на участие

Не требуется.

Разрешение на публикацию

Не требуется.

Конфликт интересов

АКМ – гонорары за лекции и расходы на путешествия для посещения конгрессов от компании Biogen.

ВК – гонорары за лекции и расходы на путешествия для посещения конгрессов от компаний Biogen, Genzyme, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis и Teva.

CS – гонорары за лекции и расходы на путешествия для посещения конгрессов от компании Biogen.

SGM – гонорары за лекции, расходы на путешествия для посещения конгрессов, а также финансовую поддержку на проведение исследований от компаний Almirall, Bayer Health Care, Biogen, Diamed, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Novo Nordisk, ONO Pharma, Roche, Sanofi-Aventis и Teva.

Информация об авторах

¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg, Бюрецбург, Германия.

² Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale) und Abteilung für translationale Dermatoinfektologie, Röntgenstraße 21, 48149 Мюнстер, Германия.

³ Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis, Groner-Tor-Straße 3, 37073 Гёттинген, Германия.

⁴ Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Мюнстер, Германия.

Получена: 21 июля 2017 г. Принята: 31 мая 2019 г.

Опубликована онлайн: 15 июня 2019 г.

Список литературы

- Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. the interferon. *Proc R Soc London Ser B, Biol Sci.* 1957;147:258–67 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13465720>. Accessed 2 Apr 2017.
- Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, et al. The global adherence project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011;18:69–77. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03110.x>.
- Hartung H-P. Interferon β -1a for multiple sclerosis: old drug, new clothes. *Lancet Neurol.* 2014;13:638–9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70100-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70100-0).
- Baker DP, Pepinsky RB, Brickelmaier M, Gronke RS, Hu X, Olivier K, et al. PEGylated interferon beta-1a: meeting an unmet medical need in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Interf Cytokine Res.* 2010;30:777–85. <https://doi.org/10.1089/jir.2010.0092>.
- Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E, Ph D. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis.* 2003;23(Suppl 1):23–8. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41631>.
- Zeuzem S, Feinman VR, Heathcote J, Ming-Yang L, Gane D, O'grady J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 2000;343:1666–72.
- Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2001;34:395–403.
- Hu X, Miller L, Richman S, Hitchman S, Glick G, Liu S, et al. A novel PEGylated interferon Beta-1a for multiple sclerosis: safety, pharmacology, and biology. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:798–808. <https://doi.org/10.1177/0091270011407068>.
- Hu X, Shang S, Nestorov I, Hasan J, Seddighzadeh A, Dawson K, et al. COMPARE: pharmacokinetic profiles of subcutaneous peginterferon beta-1a and subcutaneous interferon beta-1a over 2 weeks in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82:380–8. <https://doi.org/10.1111/bcp.12968>.
- Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko AA, Pelletier J, Liu S, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler.* 2015;21:1025–35. <https://doi.org/10.1177/1352458514557986>.
- Fiore D et al. ADVANCE phase 3 extension study (ATTAIN): Peginterferon beta-1a 125 mcg every 2 weeks demonstrated sustained efficacy in RMS patients treated up to 5 years. *AAN* 2016; P4.010.
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014;13:657–65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7).
- Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab HYP versus interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2015;373:1418–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501481>.
- Balak DM, Hengstman GJ, Cakmak A, Thio HB. Cutaneous adverse events associated with disease-modifying treatment in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler J.* 2012;18:1705–17. <https://doi.org/10.1177/1352458512438239>.
- Kolb-Mäurer A, Goebeler M, Mäurer M. Cutaneous adverse events associated with interferon- β treatment of multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2015;16:14951–60. <https://doi.org/10.3390/ijms160714951>.
- Buttmann M, Goebeler M, Toksoy A, Schmid S, Graf W, Berberich-Siebelt F, et al. Subcutaneous interferon- β injections in patients with multiple sclerosis initiate inflammatory skin reactions by local chemokine induction. *J Neuroimmunol.* 2005;168:175–82. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.07.011>.
- Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology.* 1999;53:1622. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.8.1622>.
- Hendin B, Huang D, Wray S, Naismith RT, Rosenblatt S, Zambrano J, et al. Subcutaneous peginterferon β -1a injection-site reaction experience and mitigation: Delphi analysis of the ALLOW study. *Neurodegener Dis Manag.* 2017;7:39–47. <https://doi.org/10.2217/nmt-2016-0032>.
- Plegridy®, Summary of Product Characteristics. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140718129034/anx_129034_en.pdf. Accessed 3 Apr 2017.
- Cui Y et al. ADVANCE phase 3 extension study (ATTAIN): Peginterferon beta-1a safety and tolerability remain favorable in RMS patients with up to 5 years of treatment. *AAN* 2016; P5.403.
- Avonex®, Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_en.pdf Accessed 25 Apr 2019.
- Rebif®, Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf. Accessed 3 Apr 2017.
- Betaferon®, Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf. Accessed 3 Apr 2017.

- 24 Halper J, Centonze D, Newsome SD, Huang D, Robertson C, You X, et al. Management strategies for flu-like symptoms and injection-site reactions associated with Peginterferon Beta-1a. *Int J MS Care*. 2016;18:211–8. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2015-042>.
- 25 Frohman EM, Brannon K, Alexander S, Sims D, Phillips JT, O'Leary S, et al. Disease modifying agent related skin reactions in multiple sclerosis: prevention, assessment, and management. *Mult Scler*. 2004;10:302–7. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1002oa>.
- 26 Katsarava Z, Ehlken B, Limmroth V, Taipale K, Patel SN, Niemczyk G, et al. Adherence and cost in multiple sclerosis patients treated with IM IFN beta-1a: impact of the CARE patient management program. *BMC Neurol*. 2015;15:170. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0426-x>.
- 27 A Pilot Study of Warm and Cold Compress to Reduce Injection Site Erythema Due to Peginterferon-beta-1a in MS - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02490943?term=peginterferon+beta-1a&rank=11>. Accessed 2 Apr 2017.
- 28 Hawro T, Fluhr JW, Mengeaud V, Redoulès D, Church MK, Maurer M, et al. Polidocanol inhibits cowhage - but not histamine-induced itch in humans. *Exp Dermatol*. 2014;23:922–3. <https://doi.org/10.1111/exd.12555>.
- 29 Leroy A, Baeck M, Tennstedt D. Contact dermatitis and secondary systemic allergy to dimethindene maleate. *Contact Dermatit*. 2011;64:170–1. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01830.x>.
- 30 Jocher A, Nist G, Weiss JM, Wetzl D, Merfort I, Jakob T, et al. Allergenic potential of Arnica-containing formulations in Arnica-allergic patients. *Contact Dermatit*. 2009;61:304–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01638.x>.
- 31 Lanzillo R, Moccia M, Carotenuto A, Vacchiano V, Satelliti B, Panetta V, Brescia Morra V. Vitamin K cream reduces reactions at the injection site in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta - VIKING study. *Mult Scler*. 2015;21:1215–6.
- 32 Casoni F, Merelli E, Bedin R, Martella A, Cesinaro A, Bertolotto A. Necrotizing skin lesions and NABs development in a multiple sclerosis patient treated with IFNbeta 1b. *Mult Scler*. 2003;9:420–3. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms933sr>.
- 33 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;39:285–94. <https://doi.org/10.1002/ana.410390304>.
- 34 Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1995;45:1277–85 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617182>. Accessed 4 Sep 2016.
- 35 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;56:1628–36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11425926>. Accessed 14 Dec 2016.
- 36 Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BG, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology*. 1996;46:12–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8559358>. Accessed 2 Apr 2017.
- 37 Nadjar Y, Coutelas E, Prouteau P, Panzer F, Paquet D, Saint-Val C, et al. Injection of interferon-beta in the morning decreases flu-like syndrome in many patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113:316–22. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.12.013>.
- 38 Goldman Consensus Group. The Goldman consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11:328–37.
- 39 Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D, Mohr DC, Patten SB, et al. Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the guideline development Subcommittee of the American Academy of neurology. *Neurology*. 2014;82:174–81. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000013>.
- 40 Feinstein A. Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. *Mult Scler J*. 2000;6:343–8. <https://doi.org/10.1177/13524585000600509>.
- 41 Schippling S, O'Connor P, Knappertz V, Pohl C, Bogumil T, Suarez G, et al. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. *J Neurol*. 2016;263:1418–26.
- 42 Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garré JB. Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry*. 2006;21:186–93.
- 43 Goëb JL, Cailleau A, Lainé P, Etcharry-Bouyx F, Maugin D, Duverger P, et al. Acute delirium, delusion, and depression during IFN-beta-1a therapy for multiple sclerosis: a case report. *Clin Neuropharmacol*. 26:5–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12567157>. Accessed 2 Apr 2017.
- 44 Pandya R, Patten S. Depression in multiple sclerosis associated with interferon beta-1a (Rebif). *Can J Psychiatr*. 2002;47:686. <https://doi.org/10.1177/070674370204700720>.
- 45 Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Picconi O, et al. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGNitive impairment in MULTiple sclerosis) study. *Mult Scler*. 2011;17:991–1001. <https://doi.org/10.1177/1352458511401943>.
- 46 de Jong H, Kingwell E, Shirani A, et al. Evaluating the safety of b-interferons in MS. *Neurology*. 2017;88:2310–20.
- 47 Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug Saf*. 1994;10:115–50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7516663>. Accessed 19 Feb 2017.
- 48 Rieckmann P, O'Connor P, Francis GS, Wetherill G, Alteri E. Haematological effects of interferon-beta-1a (Rebif) therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf*. 2004;27:745–56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15350158>. Accessed 19 Feb 2017.
- 49 Tremlett H, Oger J. Hepatic injury, liver monitoring and the beta-interferons for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004;251:1297–303. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0619-5>.
- 50 Monzani F, Caraccio N, Dardano A, Ferrannini E. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med*. 2004;3:199–210. <https://doi.org/10.1007/s10238-004-0026-3>.
- 51 Klotz L, Berthele A, Brück W, Chan A, Flachenecker P, Gold R, et al. Monitoring von Blutparametern unter verlaufsmodifizierender MS-Therapie. *Nervenarzt*. 2016;87:645–59. <https://doi.org/10.1007/s00115-016-0077-1>.
- 52 Qualitätshandbuch Multiple Sklerose. http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2016/12/KKNMS_Handbuch_Gesamtausgabe_verknuepft_20160914_webfrei.pdf. Accessed 17 Dec 2016.

**Вы готовы опубликовать результаты исследования?
Отправляя рукопись в BMC, вы получаете следующие преимущества:**

- быстрая и удобная онлайн-подача
- экспертное рецензирование специалистами в вашей области знаний
- публикация в короткие сроки после одобрения материала
- поддержка в отношении данных исследования
- возможность опубликовать статью в режиме «золотого» открытого доступа, что способствует расширению профессиональных связей и увеличению цитируемости
- максимальная доступность публикации: более 100 миллионов просмотров в год

Исследования вместе с BMC не останавливаются!

Узнайте подробности по адресу:
biomedcentral.com/submissions



Электронный репринт данной статьи распространяется при поддержке ООО «Джонсон и Джонсон».

ООО «Джонсон & Джонсон»
121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Тел.: +7 495 755-83-57
Эл. почта: drugsafety@its.jnj.com