

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

**Анализ неудовлетворенных
потребностей системы здравоохранения
в Российской Федерации**

*Под редакцией
доктора медицинских наук, профессора
В.В. ОМЕЛЬЯНОВСКОГО*

Москва
2020

АВТОРЫ

Руководитель Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза, врач-невролог, президент Медицинской ассоциации врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний, к. м. н.

Е.П. Евдошенко

Главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Т.С. Тепцова

Заместитель генерального директора ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

И.А. Железнякова

Начальник отдела развития и внешних коммуникаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к. м. н.

Н.З. Мусина

Главный специалист отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Э.М. Муртазина

Главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.В. Никитина

Заместитель начальника отдела методического обеспечения способов оплаты медицинской помощи ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

М.Л. Лазарева

Главный специалист отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.Е. Шабашов

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	7
Глава 1. Обзор эпидемиологии всех форм рассеянного склероза, в том числе вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в Российской Федерации	10
Глава 2. Анализ нормативно-правовых актов, регулирующих организацию оказания медицинской помощи пациентам с рассеянным склерозом на всех этапах ее оказания	24
Глава 3. Обзор источников финансового обеспечения лечения пациентов с рассеянным склерозом	32
Глава 4. Обзор существующих методов диагностики и терапии рассеянного склероза в Российской Федерации	43
Глава 5. Обзор рынка лекарственных препаратов, применяемых в текущей клинической практике для лечения всех форм рассеянного склероза.....	59
Глава 6. Обзор существующих подходов к назначению и подбору режима терапии лекарственных препаратов при рассеянном склерозе	70
Глава 7. Анализ данных о клинической эффективности и безопасности методов терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	93
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	95

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CDP	– Confirmed Disability Progression (подтвержденное прогрессирующее инвалидизации)
EDSS	– Expanded Disability Status Scale (расширенная шкала инвалидизации)
FDA	– Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США)
NEDA	– No Evidence of Disease Activity (отсутствие признаков активности заболевания)
ВМП	– высокотехнологичная медицинская помощь
ВПРС	– вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
ЕГИСЗ	– единая государственная информационная система здравоохранения
КЗ	– коэффициент относительной затратоемкости
КСГ	– клинико-статистическая группа
МАВРС	– Медицинская Ассоциация врачей и центров рассеянного склероза
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НПРС	– Национальная платформа рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний
НЯ	– нежелательные явления
НСИ	– нормативно-справочная информация
ОМС	– обязательное медицинское страхование
ОРЭМ	– острый рассеянный энцефаломиелит
ПИРС	– препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
ПМЛ	– прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
ППИ	– подтвержденное прогрессирующее заболевание
ППРС	– первично-прогрессирующий рассеянный склероз

РЕГИСЗ	– региональная единая государственная информационная система здравоохранения
РРС	– ремиттирующий рассеянный склероз
РС	– рассеянный склероз
СЧО	– среднегодовая частота обострений
ФОМС	– фонд обязательного медицинского страхования
ФС	– функциональные системы, шкала функциональных систем Куртцке
ЦНС	– центральная нервная система

ПРЕДИСЛОВИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому поражению центральной нервной системы (ЦНС), аксонопатии, что, в свою очередь, приводит к различным нарушениям, включая изменения когнитивных функций [1].

В Российской Федерации в 2017 году было зафиксировано 6809 случаев с впервые в жизни установленным РС, при этом в 1,8% случаев заболевание было выявлено у детей и в 98,2% случаев – у взрослого населения, в том числе у трудоспособного – в 83,7% случаев [2, 3]. На конец 2017 года, по данным статистического сборника Министерства здравоохранения РФ 2017 года, на учете находились 80 515 пациентов, заболеваемость в стандартизованных показателях составила 54,8 случая на 100 тысяч населения, а прирост пациентов в 2017 году по сравнению с 2016 годом составил 3,34% [4]. Стоит отметить, что данный сборник имеет определенные ограничения и не включает участников клинических исследований, а также пациентов, получающих медицинскую помощь в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС). По распространенности среди неврологических заболеваний РС занимает четвертое место после инсультов, эпилепсии и паркинсонизма, а в молодом возрасте – второе место после эпилепсии [5, 6]. Средний возраст дебюта заболевания – 30 лет, соотношение женщин и мужчин 3:1. Ранее считалось, что 50% пациентов утрачивают возможность самостоятельно ходить через 15 лет после начала заболевания, а в настоящее время средняя продолжительность заболевания составляет 20 лет и более. РС является частой причиной инвалидизации пациентов, при этом она связана, прежде всего, с нарушением двигательной функции, зрения, координации, а также тазовых функций [7, 8].

В дебюте в 80–90% случаев РС характеризуется ремитирующим течением, то есть эпизоды обострения (наличия острой/подострой очаговой неврологической симптоматики) сменяются периодами ремиссии. У 8–10% пациентов заболевание изначально

но имеет прогрессирующее течение. Именно прогрессирующие формы РС вносят основной вклад в инвалидизацию пациента в молодом и трудоспособном возрасте, являясь причиной колоссальных социально-экономических потерь для системы здравоохранения [9].

Считается, что при должном наблюдении и ведении пациентов не все ремиттирующие пациенты перейдут в форму вторично-прогрессирующего РС (ВПРС) [10]. Классический переход из ремиттирующего течения в прогрессирующее происходит в виде появления независимого прогрессирования инвалидизации, уменьшения количества обострений [1].

Одной из актуальных и сложных проблем РС является его терапия, в частности, вторично-прогрессирующего типа течения. В настоящее время в качестве терапии РС назначаются препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), которые снижают частоту и тяжесть обострений, замедляют темпы прогрессирования неврологического дефицита, а также отсрочивают развитие когнитивных нарушений. Большинство данных препаратов показано для терапии ремиттирующего РС, часть — для терапии первично-прогрессирующего РС. Некоторые ПИТРС показаны для пациентов с ВПРС с обострениями. Однако на сегодняшний день в РФ не зарегистрированы препараты, которые были бы показаны для лечения всех типов вторично-прогрессирующего РС, в частности ВПРС без обострений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». Всероссийское общество неврологов, Российское общество нейрорадиологов, Медицинская Ассоциация врачей и центров рассеянного склероза, Российский комитет исследователей РС. 2020 г. 162 с. [Электронный ресурс]. URL: https://centrems.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRF.pdf (дата обращения 07.09.2020).
2. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть I. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Москва, 2018. 140 с.
3. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть III. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Москва, 2018. 160 с.
4. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть II. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Москва, 2018. 142 с.
5. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. В 2 т.; под ред. И. А. Завалишина, М. А. Пирадова, А. Н. Бойко и др. М.: Здоровье человека, 2014. 400 с.
6. *Бисага Г. Н.* Рассеянный склероз: от морфологии к патогенезу. СПб., 2015. 104 с.
7. *Confavreux C., Vukusic S.* Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*, 2006; 129(3), 595–605.
8. *Ульянова О. В., Куташов В. А., Дутова Т. И.* Рассеянный склероз – актуальная неврологическая проблема XXI века. Молодой ученый. 2016. № 15. С. 558–567.
9. *Хабиров Ф. А., Хайбуллин Т. И., Гранатов Е. В.* и др. «Прогрессирующие формы рассеянного склероза». Практическая медицина. 2018. № 10. С. 39–42.
10. *Vukusic S., Confavreux C.* Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2003. Feb 15; 206(2): 135–7.

Глава 1. ОБЗОР ЭПИДЕМИОЛОГИИ ВСЕХ ФОРМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, В ТОМ ЧИСЛЕ ВТОРИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В соответствии с официальными статистическими данными Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава РФ заболеваемость рассеянным склерозом (РС) в России на 2017 г. составила 80 515 человек или 54,8 на 100 000 населения. При этом по сравнению с 2016 годом отмечен рост заболеваемости на 3,3%. Доля пациентов с установленным впервые в жизни диагнозом среди всех пациентов на 2017 год составила 8,5% [1].

Всего взрослых пациентов с диагнозом РС в РФ на 2017 год зарегистрировано 80 005 человек или 99,4% от всех зарегистрированных случаев заболевания, что говорит о преобладании взрослых пациентов среди всех пациентов с РС. При этом доля детей в возрасте до 14 лет с данным диагнозом составляет 0,2%, а доля детей в возрасте от 15 до 17 лет – 0,4% (табл. 1.1) [1–10].

В структуре заболеваемости РС в РФ отмечен рост для популяции взрослых пациентов в 2017 году по сравнению с 2016 годом, в том числе для пациентов старшего трудоспособного возраста. Для детской популяции пациентов отмечен спад заболеваемости.

По данным региона Ростова-на-Дону, распространенность РС в 2018 году (данные на 01.01.2018) составила 55,02 случая на 100 000 населения, что практически в 2 раза достоверно превышает распространенность в 2006 году (данные на 15.12.2006), – 26,3 случая на 100 000. 73,6% больных РС в этом регионе – женщины. Заболеваемость РС в 2017 году составила 1,6 случая на 100 000, что достоверно выше по сравнению с 2006 годом (0,3 случая на 100 000). Смертность от РС в Ростове-на-Дону в 2017 году составила 0,62 случая на 100 000 населения [11].

По данным региона Уфы на 01.01.2018 г. на учете в Республиканском центре РС состояли 527 пациентов – жителей Уфы [12]. Уровень инвалидности вследствие РС на 01.01.2018 г. – 2,3 случая на 10 000 населения. Средний возраст инвалидов – 47,3 ± 11,6 года, возраст появления первых симптомов заболевания –

30 ± 10,4 года, средний показатель по шкале EDSS – 5,3 ± 1 балла, продолжительность заболевания до достижения инвалидности – 9,8 ± 8,2 года. Доли I, II и III групп инвалидности сопоставимы (по 30%), 61,5% больных имеют стойкие нарушения жизнедеятельности выраженной степени, а 26% инвалидов нуждаются в постоянном постороннем уходе [13].

Таблица 1.1

Общая заболеваемость рассеянным склерозом в Российской Федерации

Популяция	Абсолютное значение		На 100 000 всего населения	
	2016 г.	2017 г.	2016 г.	2017 г.
Всего зарегистрировано пациентов	77 911	80 515	53,1	54,8
Всего зарегистрировано пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни	6 755	6 809	4,6	4,6
Всего зарегистрировано взрослых пациентов	77 355	80 005	65,9	68,2
Всего зарегистрировано взрослых пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни	6 611	6 684	5,6	5,7
Всего зарегистрировано детей (0–14 лет)	203	160	0,80	0,63
Всего зарегистрировано детей (0–14 лет) с диагнозом, установленным впервые в жизни	52	38	0,21	0,15
Всего зарегистрировано детей (15–17 лет)	353	350	8,8	8,7
Всего зарегистрировано детей (15–17 лет) с диагнозом, установленным впервые в жизни	92	87	2,3	2,2
Всего зарегистрировано пациентов старше трудоспособного возраста	18 300	18 968	50,4	51,7
Всего зарегистрировано пациентов старше трудоспособного возраста с диагнозом, установленным впервые в жизни	1 129	1 089	3,1	3,0

Согласно данным эпидемиологического исследования РС в регионе Уфа, в котором оценивалась инвалидность у пациентов с РС, на 01.01.2018 г. ремиттирующее течение РС наблюдалось у 21 (15%) пациента, которые впервые были признаны инвалидами. Всего впервые признаны инвалидами вследствие РС за 2011–2017 гг. 141 пациент (1,3 на 10 000 населения), основная часть (85%) имеет прогрессирующий тип течения заболевания, в том числе: первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС) – 5 (3,5%) пациентов и вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) – 115 (81,5%) пациентов [13].

По данным региона Тюменской области, показатели распространенности и заболеваемости РС в 2017 году (на декабрь 2017 года) составили 43 и 3,99 случая на 100 000 населения соответственно. При этом в 2017 году у 59 из 173 впервые обратившихся пациентов был выявлен диагноз РС (34%). Всего пациентов, наблюдавшихся с установленным диагнозом РС, в 2017 году было 637 человек. Соотношение мужчин и женщин с достоверным диагнозом РС в среднем составило 1 : 2,4 [14].

По данным региона Тюменской области, среди пациентов с РС в 68,6% случаев течение заболевания носило ремиттирующий характер. Среди больных РС только у 5,2% больных отмечалось первично-прогрессирующее течение РС, в 26,2% случаев течение заболевания носило вторично-прогрессирующий характер [14].

По данным региона Алтайского края, распространенность РС в 2017 году составила 56,3 случая на 100 000 населения, заболеваемость РС составила в среднем $2,6 \pm 0,5$ случая на 100 000 населения [15]. Соотношение женщин и мужчин – 2 : 3. На 01.01.2018 г. зарегистрировано 86 пациентов с дебютом РС в возрасте до 18 лет (6,5% от всех больных РС), из них мужчин – 26 (30,2%), женщин – 60 (69,8%). Средний возраст дебюта педиатрического РС составил $14,7 \pm 3,1$ года [15].

По данным региона Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, распространенность РС в 2018 году (на 01.01.2018) составила 45,9 случая на 100 000 населения. Стоит отметить, что заболеваемость РС в данном регионе имеет неуклонную тенденцию к росту: от 2,6 (01.01.2008) до 3,22 (01.01.2018) на 100 000 населения. При этом распространенность заболевания у городских жителей Югры составила 28,6, в то время как среди жителей сельского населения – 103,6. Распространенность РС среди женщин составила 60,6 случая на 100 000 населения, среди мужчин – 30,9 случая на 100 000 населения [16]. В регионе выявлено преобладание ремиттирующего типа течения заболевания, причем среди

больных ремиттирующим РС преобладают женщины, у которых течение болезни более доброкачественное, чем у мужчин [16].

По данным региона Республики Ингушетия, распространенность РС в 2017 году (на 01.01.2017) составила 13,1 случая на 100 000 населения, заболеваемость РС – 0,63 на 100 000 населения. При этом усредненная распространенность РС среди городского населения оказалась значительно выше (22,3 на 100 000 населения), чем среди сельского (6,3 на 100 000 населения). Из 62 пациентов с достоверным диагнозом РС 39 (62,9%) составили женщины. Средний возраст больных $45,2 \pm 1,4$ года, средний возраст дебюта – 34 ± 2 года (минимальный – 17 лет, максимальный – 54 года) [17].

По результатам эпидемиологического исследования, проводимого в Оренбургской области [18], в начале 2018 года были зарегистрированы 137 (54,7% женщин и 45,3% мужчин) пациентов с ППРС, что составляет 10% от всех пациентов с РС. Средний возраст дебюта – 29,8 года, до 18 лет болезнь проявилась у 1,55% пациентов, в 18–45 лет – у 87,6%, в 45–65 лет – у 10,85%. Средний стаж болезни – 14,8 года: менее пяти лет – у 3,6% пациентов, 5–10 лет – у 20,4%, 10–15 лет – у 27,7%, 15–20 лет – у 17,5%, более 20 лет – у 30,8% пациентов. При этом срок уточнения диагноза ППРС у 55,5% составил менее года; у 6,6% пациентов – 2 года, у 18,2% – 2–5 лет, у 19,7% пациентов – более пяти лет. При последнем визите к неврологу Центра РС Оренбургской области 41,6% пациентов с ППРС имели до 6–8 баллов по шкале EDSS, 3,6% – менее 3 баллов, 10,2% – 3–4 балла, 29,3% – 4–6 баллов, 15,3% пациентов – более 8 баллов. Менее чем за год 3 балла по шкале EDSS достигли 16,05% пациентов, за 1–3 года – 29,9%, за 3–5 лет – 12,4%, за 5–10 лет – 11,6%, за 10–25 лет – 2,2% пациентов. Менее чем за год достигли 6 баллов по шкале EDSS 2,9% пациентов, в течение 1–3 лет – 8%, 3–5 лет – 16%, 5–10 лет – 7,3%, 10–15 лет – 4,4%. По результатам эпидемиологического исследования, проводимого в Оренбургской области, ППРС несколько чаще наблюдается у женщин – соотношение женщин и мужчин 1,2:1, при этом 73,7% из них проживают в центральной и восточной зонах области. У 89% пациентов РС дебютировал в возрасте до 45 лет. У 58,9% пациентов с ППРС диагноз был установлен в течение года, инвалидизация менее 6 баллов по EDSS имела место у 40,3% пациентов, 6–8 баллов – у 59,7% пациентов. В течение первого года болезни 17,5% пациентов достигли 3 баллов по EDSS. Менее чем за 10 лет 3 балла по EDSS выявлялась у 74,9% пациентов, а инвалидизация 6 баллов по EDSS возникла за пять

лет у 29,13% пациентов. В Оренбургской области 36,88% пациентов с ППРС достигли 6 баллов по EDSS менее чем за 10 лет. Трудоспособными оказались 17,5% пациентов, при этом инвалидность наблюдалась у 82,5% [18].

В 2017 году был разработан и внедрен регистр демиелинизирующих заболеваний ЦНС [19]. По состоянию на 23.05.2018 г. в Регистр были внесены данные 1188 пациентов с РС из 49 субъектов РФ: 810 (68,2%) женщин и 378 (31,8%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $38,6 \pm 11,6$ года. Пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС) было 1019 (85,8%), с ППРС – 23 (1,9%), с ВПРС – 146 (12,3%), в том числе выделена форма ВПРС с обострениями – 71 (6%). В ходе анализа данных было отмечено, что медиана времени, проходящего от дебюта заболевания до постановки диагноза РС, составляет один год. Однако, несмотря на современные методы обследования, приблизительно у 1/4 пациентов на постановку диагноза уходит более пяти лет, а у 10% – более 10 лет. Медиана времени, проходящего от момента постановки диагноза РС до начала терапии ПИТРС, составила три месяца. Стоит отметить, что у 10% пациентов время до начала терапии ПИТРС превысило три года [19].

Одной из основных проблем существовавших регистров были неструктурированные данные, их валидность и достоверность, оторванность от реальной клинической практики, интеграция, а также легальность получаемых данных, невозможность их постоянного обновления и доступность.

Учитывая существующие проблемы и высокую потребность в создании регистра и системы данных из реальной клинической практики, в 2018 году некоммерческая профессиональная Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза (МАВРС) инициировала запуск Национальной платформы рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний (НПРС). Основная идея НПРС заключается в получении первичных структурированных данных прямо во время оказания медицинской помощи пациентам, в интеграции данных с региональными и федеральными информационными системами (региональной единой государственной информационной системой здравоохранения (РЕГИСЗ), с единой государственной информационной системой здравоохранения (ЕГИСЗ)), в создании единых справочников нормативно-справочной информации (НСИ) и так далее. НПРС построена на базе медицинской платформы Aim2Me, что позволяет использовать все необходимые возможности современных медицинских информационных систем и узкопрофильных научных программ.

По состоянию на август 2020 года участниками НПРС являются более 35 регионов РФ. Более 18 000 пациентов с демиелинизирующими заболеваниями и рассеянным склерозом включены в НПРС. В настоящее время активно продолжается интеграция и развитие данной программы.

Распространенность РРС и ВПРС, по данным НПРС, медицинской организации ГБУЗ ГКБ № 31 «Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний», представлена в табл. 1.2.

Таблица 1.2

Распространенность рассеянного склероза в регионе Санкт-Петербург по данным НПРС

Год	Ремиттирующий рассеянный склероз		Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз	
	количество пациентов	распространенность на 100 000	количество пациентов	распространенность на 100 000
2017	2547	48,22	297	5,62
2018	2864	53,51	313	5,85
2019	3022	56,13	314	5,83

По данным НПРС Санкт-Петербурга на 2019 год, было зарегистрировано 3022 пациента с РРС, средний возраст которых – 36,18 лет. Распространенность РРС – 56,13 случаев на 100 000 населения, что выше по сравнению с 2017 и 2018 годами. Доля женщин среди пациентов с РРС составила 68,99%, доля мужчин – 31,01%. С установленным типом течения ВПРС было зарегистрировано 314 пациента, средний возраст которых – 49,74 лет. Распространенность ВПРС на 2019 год составила 5,83 случая на 100 000 населения, что выше по сравнению с 2017 и 2018 годами. Доля женщин среди пациентов с ВПРС 69,75%, доля мужчин – 30,25%.

Заболеваемость РРС и ВПРС в регионе Санкт-Петербург, по данным НПРС, медицинской организации ГБУЗ ГКБ № 31 «Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний» представлены в табл. 1.3.

По данным НПРС Санкт-Петербурга, на 2019 год было зарегистрировано 215 новых случаев РРС. Заболеваемость РРС составила 3,99 случаев на 100 000 населения, что ниже по сравнению с 2017 и 2018 годами. Данный факт объясняется тем, что инфор-

мация о количестве новых пациентов с РРС была представлена за 10 месяцев 2019 года, поэтому действительное количество новых случаев РРС в 2019 году может отличаться. Отмечается, что в 74,98% случаев группа инвалидности не была присвоена, 1,42, 8,77 и 14,69% пациентов зарегистрированы как инвалиды I, II и III групп соответственно. В 2019 году было зарегистрировано 7 новых случаев ВПРС, заболеваемость ВПРС составила 0,13 на 100 000 населения, что ниже по сравнению с 2017 и 2018 годами. Только в 18,79% случаев ВПРС пациентам не была присвоена группа инвалидности, 21,97, 43,31 и 15,92% пациентов зарегистрированы как инвалиды I, II и III групп соответственно.

Таблица 1.3

Заболеваемость рассеянным склерозом в регионе Санкт-Петербург по данным НПРС

Год	Ремиттирующий рассеянный склероз		Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз	
	количество новых пациентов	заболеваемость на 100 000	количество новых пациентов	заболеваемость на 100 000
2017	395	7,48	15	0,28
2018	400	7,47	19	0,36
2019	215*	3,99	7	0,13

*Данные представлены за 10 месяцев 2019 года

Распределение пациентов по критерию подтвержденного прогрессирования инвалидизации, по данным НПРС в Санкт-Петербурге для пациентов с РРС и ВПРС, представлено в табл. 1.4. Подтвержденное прогрессирование инвалидизации (англ. Confirmed Disability Progression, CDP) было определено как стойкое нарастание неврологических нарушений (по шкале EDSS) по сравнению с исходным уровнем, вне периода обострений и не связанное с перенесенным ранее обострением. Подтвержденное прогрессирование выставляется, когда у пациента сохраняется или увеличивается балл EDSS по сравнению с датой первого зафиксированного нарастания неврологических нарушений минимум через шесть месяцев, при условии отсутствия обострений в период измерения. Значимым нарастанием неврологических нарушений является увеличение EDSS на $\geq 1,5$ балла при исходном балле EDSS = 0, на $\geq 1,0$ балл для пациентов с исходным EDSS = 1,0–5,5 баллов, или $\geq 0,5$ балла для пациентов с исходным уровнем EDSS $\geq 6,0$. Для определения факта прогрессии у пациента и подтверждения

неврологического дефицита был применен алгоритм – он представляет собой SQL-функцию, которая производит расчет групп прогрессии по всей переданной истории измерения EDSS у пациента. Под группами прогрессии подразумевается следующее:

– группа DP (Disability Progression) – пациенты с прогрессированием неврологического дефицита, согласно критериям прогрессирования;

– группа CDP – пациенты с подтвержденным прогрессированием неврологического дефицита. Значение CDP введено с целью исключения флюктуации значений EDSS;

– группа STABLE (Disability Stable) – пациенты с зафиксированной стабилизацией степени инвалидизации. По данным НПС Санкт-Петербурга, на 2018 год было зарегистрировано 1916 пациентов с РС без прогрессирования заболевания. При этом было зафиксировано 165 пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации. Количество пациентов с ВПС с ранее подтвержденным прогрессированием инвалидизации составило 285, что выше по сравнению с предыдущим годом (в 2017 году таких пациентов было 277).

Таблица 1.4

Распределение пациентов по критерию подтвержденного прогрессирования инвалидизации в регионе Санкт-Петербург, по данным НПС

Год	Количество пациентов с РС*			Количество пациентов с ВПС**
	Без прогрессии	CDP*** подтвержден (≥12 нед.)	(DP**** и DP + CDP <12 нед.)	CDP ранее подтвержден
2017	1702	99	77 и 33	277
2018	1916	126	69 и 39	285

*РС – ремиттирующий рассеянный склероз

**ВПС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

***CDP – пациенты с подтвержденным прогрессированием инвалидизации

****DP – пациенты с прогрессированием инвалидизации, согласно критериям прогрессирования

Распределение пациентов по количеству обострений в год (включая обострения, внесенные ретроспективно, если не было амбулаторных приемов за рассматриваемый год), по данным НПС в Санкт-Петербурге, для пациентов с РС и ВПС пред-

ставлено в табл. 1.5.

По данным НПРС Санкт-Петербурга, на 2019 год было зарегистрировано 2393 пациента с РРС с отсутствием обострений в течение года. У 489 пациентов с РРС наблюдалось одно обострение в год, у 125 пациентов – два обострения в год, у 25 пациентов – три и более обострений в год. Пациентов с ВПРС с отсутствием обострений в 2019 году было зарегистрировано 296, одно обострение в год наблюдалось у 17 пациентов, два обострения в год – у 2-х пациентов. При этом три и более обострений в год у пациентов с ВПРС в 2019 году зарегистрировано не было.

Таким образом, по результатам анализа эпидемиологии РС в РФ можно сделать следующие выводы:

– РС относится к числу наиболее распространенных хронических прогрессирующих заболеваний ЦНС с дебютом в молодом возрасте и является частой причиной инвалидизации.

– Отмечается увеличение распространенности РС в регионах РФ.

– Усредненная распространенность РС среди городского населения оказалась значительно выше, чем среди сельского, что, вероятно, связано с менее благоприятными экологическими условиями.

– Средний возраст дебюта педиатрического РС составил $14,7 \pm 3,1$ года. Наиболее часто (80,2%) РС дебютировал в старшем школьном возрасте, соответствующем периоду полового созревания (с 12 до 18 лет).

– Средний возраст взрослых пациентов с РС составил 45 ± 4 года, средний возраст дебюта – 34 ± 4 года.

– Случаи РС чаще зафиксированы среди женщин, чем среди мужчин.

Таблица 1.5

Распределение пациентов по количеству обострений в год в регионе Санкт-Петербург, по данным НПРС

Год	0 обострений		1 обострение		2 обострения		3 и более обострений	
	РРС*	ВПРС**	РРС	ВПРС	РРС	ВПРС	РРС	ВПРС
2017	1862	267	659	28	169	7	26	0
2018	2228	291	539	18	112	4	32	0
2019	2393	296	489	17	125	2	25	0

*РРС – ремиттирующий рассеянный склероз

**ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

Стоит отметить, что нередко ремиттирующее течение РС переходит в ВПРС в виде нарастания тяжести заболевания на фоне обострений и периодов стабилизаций. В настоящее время медицинским сообществом в РФ приняты единые критерии диагностики вторично-прогрессирующего типа РС, они отражены в проекте клинических рекомендаций по рассеянному склерозу, направленному в Министерство здравоохранения РФ [20]. С учетом того, что ранее не было единого подхода к критериям оценки прогрессирования, реальная картина распространенности ВПРС в РФ может отличаться и будет гармонизироваться с 2020 года.

Схожая картина распространенности ВПРС наблюдается и в зарубежных странах. Так, в систематическом обзоре Khurana V. et al., (2018) [21] была оценена распространенность диагностированного ВПРС в Северной и Южной Америке (США, Канада, Аргентина, Бразилия и Венесуэла) и в пяти странах Европы (Великобритания, Германия, Италия, Франция и Испания). Чаще всего у пациентов диагноз ВПРС был поставлен на основании решения неврологов, а также критериев Макдональда или Люблина [22, 23]. В Северной и Южной Америке и странах Европы доля пациентов с диагностированным ВПРС варьировала от 12 до 39%. При этом при наличии данных из нескольких публикаций по одной и той же стране наблюдались различия в полученной доле пациентов с диагнозом ВПРС: США 20,0–33,3%; Бразилия 2,5–21,8%; Великобритания 37,2–41,5%; Германия 7,5–34,0%; Италия 21,6–28,2%; Испания 8,7–23,9%.

Авторы отмечают, что ни в одной из включенных в систематический обзор публикаций не было представлено конкретных данных о распространенности диагностированного ВПРС, а потому распространенность пациентов с диагнозом ВПРС была оценена на основе данных, имеющихся в публикациях. Таким образом, предполагаемая распространенность диагностированного ВПРС в целом варьировалась от 1 до 58 на 100 000 населения. При наличии данных из нескольких публикаций по одной и той же стране наблюдались различия в полученной распространенности диагностированного ВПРС: США 27,0–45,0 на 100 000; Бразилия 0,4–2,6 на 100 000; Великобритания 40,9–74,6 на 100 000; Германия 13,1–50,6 на 100 000; Италия 19,4–33,0 на 100 000; Испания 2,8–16,7 на 100 000 [21].

Систематический обзор Khurana V. et al., 2018 [21] выявил ограниченные эпидемиологические данные для ВПРС в Северной и Южной Америке и 5 странах Европы. На основании

включенных публикаций в данных странах наблюдается широкий разброс доли пациентов с диагнозом ВПРС. Ни в одной из имеющихся работ не было заявленных данных о распространенности диагностированного ВПРС, оценка проводилась на основе имеющихся данных включенных исследований, а также из других источников. Наблюдаемые различия в распространенности диагностированного ВПРС в разных странах указывают на действительные различия в распространенности ВПРС или различия в ведении пациентов, где лечащий врач мог задержать постановку диагноза ВПРС. Другие причины различий в полученной распространенности диагностированного ВПРС между странами, а также внутри стран могут включать различия в структуре и продолжительности исследований, а также критерии, используемые для определения ВПРС.

Таким образом, в настоящее время существует недостаток эпидемиологических данных для РС, в частности для ВПРС. Также опубликованные эпидемиологические данные для РС в настоящее время охватывают не все регионы РФ. Для более полной картины эпидемиологической ситуации в стране необходимо дальнейшее проведение эпидемиологических исследований в субъектах РФ, а также активное участие медицинских организаций в ведении НПРС и объединении данных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть II. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Москва, 2018. 142 с.

2. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть I. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Москва, 2018. 140 с.

3. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть III. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Москва, 2018. 160 с.

4. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть IV. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Москва, 2018. 160 с.

5. Заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2017 году. Статистические материалы. Часть V. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Москва, 2018. 144 с.

6. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2017 году. Статистические материалы. Часть VI. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Москва, 2018. 144 с.

7. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2017 году. Статистические материалы. Часть VII. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Москва, 2018. 183 с.

8. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2017 году. Статистические материалы. Часть VIII. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Москва, 2018. 195 с.

9. Заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2017 году. Статистические материалы. Часть IX. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Москва, 2018. 148 с.

10. Общая заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2017 году. Статистические материалы. Часть X. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Москва, 2018. 148 с.

11. *Гончарова З.А., Погребнова Ю.Ю., Долгий Б.А.* Динамика эпидемиологических показателей рассеянного склероза в Ростове-на-Дону. Материалы 3-го Всероссийского конгресса с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания». Журнал неврологии и психиатрии. 2018. № 8. Вып. 2. С. 135.

12. *Иванова Е.В., Шарафутдинова Л.Р., Галиуллин Т.Р., Бахтиярова К.З.* Экономический ущерб от рассеянного склероза в Уфе. Материалы 3-го Всероссийского конгресса с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания». Журнал неврологии и психиатрии. 2018. № 8. Вып. 2. С. 139–140.

13. *Иванова Е.В., Шарафутдинова Л.Р., Заплахова О.В.* и др. Инвалидность у больных рассеянным склерозом в Уфе. Материалы 3-го Всероссийского конгресса с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания». Журнал неврологии и психиатрии. 2018. № 8. Вып. 2. С. 139.

14. *Сиверцева С.А., Приленская А.М., Кандава Н.С.* и др. Современное состояние эпидемиологии рассеянного склероза в Тюменской области. Материалы 3-го Всероссийского конгресса с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания». Журнал неврологии и психиатрии. 2018. № 8. Вып. 2. С. 157.

15. *Смагина И.В., Ельчанинова Е.Ю., Ельчанинова С.А.* Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза в Алтайском крае (проспективное исследование за 2009–2017 гг.). Материалы 3-го Всероссийского конгресса с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания». Журнал неврологии и психиатрии. 2018. № 8. Вып. 2. С. 159.

16. *Соколова А.А., Дыдымов Н.А.* Эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Материалы 3-го Всероссийского конгресса с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания». Журнал неврологии и психиатрии. 2018. № 8. Вып. 2. С. 160.

17. *Ужахов Р.М., Гончарова З.А.* Эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза в Республике Ингушетия. Материалы 3-го Всероссийского конгресса с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания». Журнал неврологии и психиатрии. 2018. № 8. Вып. 2. С. 165.

18. *Вельмейкин С.Б., Ямпольская-Гостева И.А., Кроткова Н.В.* и др. Медико-социальный портрет больных первично-прогрессирующим рассеянным склерозом в Оренбургской области. Материалы 3-го Всероссийского конгресса с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания». Журнал неврологии и психиатрии. 2018. № 8. Вып. 2. С. 134.

19. *Кочергин И.А., Захарова М.Н.* Опыт применения электронных баз данных для мониторинга пациентов с рассеянным склерозом. Материалы 3-го Всероссийского конгресса с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания». Журнал неврологии и психиатрии. 2018. № 8. Вып. 2. С. 145.

20. Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». Всероссийское общество неврологов, Российское общество нейрорадиологов, Медицинская Ассоциация врачей и центров рассеянного склероза, Российский комитет исследователей РС. 2020 г. 162 с. [Электронный ресурс]. URL: https://centrems.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRF.pdf (дата обращения 07.09.2020).

21. *Khurana V, Sharma H, Medin J, Adlard N.* Estimated prevalence of secondary progressive multiple sclerosis in the USA and Europe: results from a systematic literature search (P2.380). Neurology. 2018;

90 (15 Supplement).

22. *Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A.* et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014. Jul 15; 83(3): 278–286. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014. May 28.

23. *Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B.* et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann. Neurol*. 2011; 69: 292–302.

Глава 2. АНАЛИЗ НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫХ АКТОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ОРГАНИЗАЦИЮ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ НА ВСЕХ ЭТАПАХ ЕЕ ОКАЗАНИЯ

В настоящий момент в России действует ряд федеральных законов и подзаконных нормативно-правовых актов, содержащих разделы, регулирующие некоторые аспекты оказания медицинской помощи пациентам с РС.

Согласно подпункту 21 пункта 2 статьи 14 главы 3 федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организация обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных РС, относится к полномочиям федеральных органов государственной власти [1]. В пункте 7 статьи 44 главы 5 этого же закона указывается, что организация обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных РС, осуществляется в порядке, установленном Правительством Российской Федерации и по перечню лекарственных препаратов, утверждаемому Правительством Российской Федерации.

Порядок, о котором говорится в законе № 323-ФЗ, – это Правила организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, РС, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей. Они утверждены Постановлением Правительства Российской Федерации от 26 ноября 2018 г. № 1416 и вступили в силу 1 января 2019 года [2]. Правила устанавливают, что источник финансирования организации обеспечения больных лекарственными препаратами – бюджетные ассигнования, предусмотренные в федеральном бюджете Министерству здравоохранения Российской Федерации. Указано, что право больного на обеспечение лекарственными препаратами возникает со дня включения сведений о нем в региональный сегмент Федерального регистра лиц, больных РС. После включения больного в регистр назначение и отпуск ему или его законному представителю лекарственных препаратов осуществляется в срок, не превышающий 20 рабочих дней со дня включения. Кроме того,

данные правила описывают методику определения объемов поставки медикаментов и процедуры, непосредственно связанных с обеспечением больных лекарственными препаратами. В дополнение к этому Постановление Правительства Российской Федерации от 26 ноября 2018 г. № 1416 утверждает Правила формирования Федерального регистра лиц, больных РС. В них отмечено, что Федеральный регистр, являющийся федеральной информационной системой, состоящей из региональных сегментов, создается в следующих целях:

- обеспечение лекарственными препаратами, включенными в утвержденный Правительством Российской Федерации перечень лекарственных препаратов, больных за счет бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- мониторинг движения и учета больных на основании сведений, представляемых органами государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья;
- эффективное планирование и расходование финансовых средств, направляемых на закупку необходимых лекарственных препаратов для обеспечения ими больных по месту жительства или месту пребывания.

Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, РС, а также лиц после трансплантации органов и тканей, на который указано в пункте 7 статьи 44 главы 5 ФЗ № 323-ФЗ, приведен в приложении № 3 к Распоряжению Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р [3]. В соответствии с этим перечнем пациенты с РС обеспечиваются следующими препаратами:

- интерфероны:
 - интерферон бета-1a;
 - интерферон бета-1b;
 - пэгинтерферон бета-1a;
- иммуностимуляторы:
 - глатирамера ацетат;
- селективные иммунодепрессанты:
 - алемтузумаб;
 - натализумаб;
 - терифлуноמיד.

Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», устанавливающий, в том числе и порядок создания, развития, ввода в эксплуатацию и вывода из эксплуатации системы мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения, в части 12 статьи 67 главы 14, содержит указание на то, что Правительство Российской Федерации вправе установить особенности внедрения системы мониторинга движения лекарственных препаратов, включая сроки ее внедрения, в отношении лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных РС [4]. Эти особенности установлены Постановлением Правительства Российской Федерации от 14 декабря 2018 г. № 1557 [5]. В нем указано, что юридические лица и индивидуальные предприниматели, являющиеся субъектами обращения лекарственных средств, предназначенных для лечения лиц, больных РС, должны были зарегистрироваться в системе мониторинга движения лекарственных препаратов с 1 июля 2019 года по 8 июля 2019 года. Им следует вносить в систему мониторинга сведения о лекарственных препаратах и обо всех операциях, производимых с лекарственными препаратами, начиная с 1 октября 2019 года. Производители лекарственных препаратов и держатели (владельцы) регистрационных удостоверений лекарственных препаратов с 1 октября 2019 года обеспечивают нанесение средств идентификации лекарственного препарата на первичную упаковку лекарственного препарата.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. № 871 были утверждены действующие в настоящее время правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [6]. Лекарственные препараты, предназначенные для обеспечения лиц, больных РС, в данных правилах отнесены к перечню дорогостоящих лекарственных препаратов. Он формируется по международным непатентованным наименованиям этих лекарственных препаратов (при отсутствии таких наименований – по группировочным или химическим наименованиям) в пределах объемов бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете на соответствующий финансовый год. Лекарственные препараты этого перечня должны соответствовать следующим критериям:

- лекарственный препарат зарегистрирован в установленном порядке в Российской Федерации;
- лекарственный препарат входит в перечень важнейших

- лекарственных препаратов;
- лекарственный препарат имеет преимущество по сравнению с другими лекарственными препаратами при лечении лиц, больных РС.

В правилах особо оговорено, что включение лекарственного препарата в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов не должно приводить к увеличению объемов бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете на соответствующий финансовый год. Кроме того, оговорены и условия исключения лекарственных препаратов из данного перечня. Перечень дорогостоящих лекарственных препаратов должен формироваться не реже одного раза в три года. Правила детально описывают процедуры формирования и изменения перечней лекарственных препаратов.

Федеральным законом «О федеральном бюджете на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» предусмотрены ежегодные межбюджетные трансферты на финансовое обеспечение расходов на организационные мероприятия, связанные с обеспечением лиц лекарственными препаратами, предназначенными для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, РС, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, а также после трансплантации органов и (или) тканей в размере 400 950 тысяч рублей [7].

Тремя приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации – от 20 декабря 2012 г. № 1085н, от 24.12.2012 г. № 1542н и от 24.12.2012 г. № 1534н, утверждены три стандарта медицинской помощи пациентам с рассеянным склерозом: Стандарт специализированной медицинской помощи при первом клиническом проявлении рассеянного склероза (клинически изолированном синдроме), Стандарт первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии и Стандарт первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе (диагностика) соответственно [8–10]. Стандарты содержат следующие перечни:

- медицинские мероприятия для диагностики рассеянного склероза;
- медицинские услуги для лечения заболевания и контроля за лечением;
- лекарственные препараты, зарегистрированные на территории Российской Федерации, с указанием средних

- суточных и курсовых доз;
- виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания.

Следует отметить, что 1 января 2019 года вступил в силу федеральный закон от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона “Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации” и Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” по вопросам клинических рекомендаций» [11]. В соответствии с положениями закона с 01.01.2020 года медицинская помощь организуется и оказывается на основе клинических рекомендаций. В свою очередь, на основе этих клинических рекомендаций, разработанных, одобренных и утвержденных в соответствии с данным законом, разрабатываются стандарты медицинской помощи. В настоящий момент в рубрикаторе клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ нет клинических рекомендаций по лечению больных РС. В Федеральной электронной медицинской библиотеке размещены лишь федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с РС, разработанные союзом педиатров России и утвержденные 14 февраля 2015 года [12].

Эти клинические рекомендации являются недействующими, так как в соответствии с федеральным законом № 489-ФЗ они должны пересматриваться не реже одного раза в 3 года. Медицинские профессиональные некоммерческие организации имеют возможность разработать актуальные клинические рекомендации по ведению пациентов с РС. Эти клинические руководства после прохождения в установленном порядке процедур одобрения и утверждения послужат основой для организации и оказания медицинской помощи пациентам с РС. Так, Всероссийским обществом неврологов, Российским обществом нейрорадиологов, Медицинской Ассоциацией врачей и центров РС, Российским комитетом исследователей РС [13] разработаны клинические рекомендации «Рассеянный склероз» 2020 года, однако пока они не утверждены Научно-практическим советом Минздрава России.

Таким образом, вопросы оказания медицинской помощи пациентам с РС отражены в трех федеральных законах и целом ряде подзаконных нормативно-правовых актов. В рубрикаторе Министерства здравоохранения Российской Федерации в настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с РС, но они обязательно будут сформированы и появятся в доступе не позднее 1 января

2022 года. В эти же сроки на основе клинических рекомендаций будут подготовлены соответствующие стандарты оказания медицинской помощи пациентам с РС.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 29.05.2019 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 31.01.2019 г.) [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения 17.11.2019).

2. Постановление правительства Российской Федерации от 26 ноября 2018 г. №1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитикоуремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства РФ» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=311869&dst=1000000001&date=17.11.2019> (дата обращения 17.11.2019).

3. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [Электронный ресурс]. URL: <http://government.ru/docs/all/124156/> (дата обращения 17.11.2019).

4. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 02.08.2019 г.) «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]. URL: <http://government.ru/docs/all/99466/> (дата обращения 17.11.2019).

5. Постановление Правительства РФ от 14.12.2018 г. №1557 «Об особенностях внедрения системы мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения» [Электронный ресурс]. URL: <http://government.ru/docs/all/120078/> (дата обращения 17.11.2019).

6. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 г. № 871 (ред. от 20.11.2018 г.) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [Электронный ресурс]. URL: <http://government.ru/docs/all/120078/>

gu/docs/all/92734/ (дата обращения 18.11.2019).

7. Приложение 10 «Ведомственная структура расходов федерального бюджета на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» к Федеральному закону от 29.11.2018 г. № 459-ФЗ (ред. от 18.07.2019 г.) «О федеральном бюджете на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» [Электронный ресурс]. URL: <http://government.ru/docs/all/119884/> (дата обращения 18.11.2019).

8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1085н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первом клиническом проявлении рассеянного склероза (клинически изолированном синдроме)» [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8934-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-20-dekabrya-2012-g-1085n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoschi-pri-pervom-klinicheskom-proyavlenii-rasseyannogo-skleroza-klinicheski-izolirovannom-sindrome> (дата обращения 18.11.2019).

9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1542н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии» [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8360-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1542n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-rasseyannom-skleroze-v-stadii-remissii> (дата обращения 18.11.2019).

10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1534н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе (диагностика)» [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8358-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1534n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-rasseyannom-skleroze-diaagnostika> (дата обращения 18.11.2019).

11. Федеральный закон от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона “Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации” и Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” по вопросам клинических рекомендаций».

12. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с рассеянным склерозом (Национальные клинические рекомендации). Союз педиатров России, 2015. Федеральная электронная медицинская библиотека [Электронный ресурс]. URL: <http://femb.ru/> (дата обращения 18.11.2019).

13. Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». Всероссийский

ское общество неврологов, Российское общество нейрорадиологов, Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза, Российский комитет исследователей РС. 2020 г. 162 с. [Электронный ресурс]. URL: https://centrems.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRF.pdf (дата обращения 07.09.2020).

Глава 3. ОБЗОР ИСТОЧНИКОВ ФИНАНСОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Источниками финансового обеспечения лечения пациентов с рассеянным склерозом в настоящее время являются:

- средства ОМС в рамках оказания медицинской помощи, включенной в базовую программу ОМС;
- средства бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС), федерального бюджета и бюджетов субъектов Российской Федерации при оказании медицинской помощи по видам высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), не включенным в базовую программу ОМС;
- средства федерального бюджета в части оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации;
- средства федерального бюджета на обеспечение необходимыми лекарственными препаратами в рамках оказания государственной социальной помощи отдельным категориям граждан в виде набора социальных услуг в соответствии с Федеральным законом от 17.07.1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи»;
- средства федерального бюджета в рамках лекарственного обеспечения лиц, больных рассеянным склерозом, по Перечню лекарственных препаратов, утвержденному Распоряжением Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. № 2406-р;
- средства бюджетов субъектов Российской Федерации в рамках обеспечения лекарственными препаратами в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия в соответствии с законодательством Российской Федерации отпускаются по рецептам врачей бесплатно.

Далее будут рассмотрены особенности финансирования в разрезе вышеуказанных источников.

В соответствии с частью 6 статьи 35 Федерального закона от

29.11.2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» [1] в рамках базовой программы ОМС оказываются первичная медико-санитарная помощь, включая профилактическую помощь, скорая медицинская помощь (за исключением санитарно-авиационной эвакуации, осуществляемой воздушными судами), специализированная медицинская помощь, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь. При этом указанные виды медицинской помощи оказываются в рамках базовой программы ОМС в следующих случаях:

- 1) инфекционные и паразитарные болезни, за исключением заболеваний, передаваемых половым путем, туберкулеза, ВИЧ-инфекции и синдрома приобретенного иммунодефицита;
- 2) новообразования;
- 3) болезни эндокринной системы;
- 4) расстройства питания и нарушения обмена веществ;
- 5) болезни нервной системы;
- 6) болезни крови, кроветворных органов;
- 7) отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм;
- 8) болезни глаза и его придаточного аппарата;
- 9) болезни уха и сосцевидного отростка;
- 10) болезни системы кровообращения;
- 11) болезни органов дыхания;
- 12) болезни органов пищеварения;
- 13) болезни мочеполовой системы;
- 14) болезни кожи и подкожной клетчатки;
- 15) болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани;
- 16) травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин;
- 17) врожденные аномалии (пороки развития);
- 18) деформации и хромосомные нарушения;
- 19) беременность, роды, послеродовой период и аборт;
- 20) отдельные состояния, возникающие у детей в перинатальный период.

Таким образом, учитывая, что рассеянный склероз относится к болезням нервной системы, оказание первичной медико-санитарной, скорой (за исключением санитарно-авиационной эвакуации, осуществляемой воздушными судами) и специализированной медицинской помощи при рассеянном склерозе осуществляется в рамках базовой программы ОМС.

Оплата медицинской помощи в рамках оказания специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в ус-

ловиях дневного стационара в части базовой программы ОМС осуществляется в соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год [2] (далее – Программа государственных гарантий) за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы (КСГ) заболеваний) и за прерванный случай оказания медицинской помощи.

Подходы к оплате по КСГ на федеральном уровне, в том числе перечень групп и коэффициенты относительной затратоемкости (КЗ), определяются Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования, направляемыми совместным письмом Минздрава России и ФОМС. Так, в 2020 году действуют Методические рекомендации, направленные письмом от 12.12.2019 г. Минздрава России № 11-7/и/2-11779 и ФОМС № 17033/26-2/и (в редакции письма от 07.04.2020 г.) [3]. Расшифровка КСГ содержится в отдельных файлах, которые направляются в дополнение к Методическим рекомендациям письмом ФОМС. В настоящее время актуальные расшифровки КСГ направлены в субъекты Российской Федерации письмом ФОМС от 21.02.2020 г. № 2493/26-1/и [4].

В текущей модели КСГ для оплаты случаев лечения пациентов с рассеянным склерозом предусмотрены КСГ как в стационарных условиях, так и в условиях дневного стационара. Так, диагноз «Рассеянный склероз» (код по МКБ-10 – G35) является классификационным критерием для трех КСГ круглосуточного стационара и для трех КСГ дневного стационара.

Во-первых, в модели КСГ предусмотрены группы, сформированные только по коду диагноза: в круглосуточном стационаре – st15.004 «Демиелинизирующие болезни нервной системы» (КЗ – 1,33), в дневном стационаре – ds15.001 «Болезни нервной системы, хромосомные аномалии» (КЗ – 0,98). Во-вторых, в случае применения при рассеянном склерозе лекарственных препаратов группы иммуноглобулинов применяется КСГ «Комплексное лечение с применением препаратов иммуноглобулина» (КСГ st36.001 в стационарных условиях с КЗ, равным 4,32, и КСГ ds36.001 в условиях дневного стационара с КЗ в размере 7,86). В-третьих, для случаев назначения ботулинического токсина при рассеянном склерозе предусмотрена КСГ «Неврологические заболевания, лечение с применением ботулотоксина (уровень1)» (КСГ st15.008 в стационарных условиях с КЗ в размере 1,61 и КСГ ds15.002 в условиях дневного стационара с КЗ в размере 1,75).

Отдельные методы лечения рассеянного склероза включены также в утвержденный Программой государственных гарантий перечень видов ВМП, не включенных в базовую программу ОМС. В профиле медицинской помощи «Нейрохирургия» для пациентов со спастическими, болевыми синдромами, двигательными и тазовыми нарушениями как проявлениями энцефалопатий и миелопатий различного генеза, в частности, рассеянного склероза, предусмотрено пять хирургических методов лечения в рамках двух видов ВМП.

Так, в рамках вида ВМП «Имплантация временных электродов для нейростимуляции спинного мозга. Микрохирургические и стереотаксические деструктивные операции на головном и спинном мозге и спинномозговых нервах, в том числе селективная ризотомия, для лечения эпилепсии, гиперкинезов и миелопатий различного генеза», включенного в группу № 12 со средним нормативом финансовых затрат на случай госпитализации в размере 404 708 руб., предусмотрено три метода лечения: двухуровневое проведение эпидуральных электродов с применением малоинвазивного инструментария под нейровизуализационным контролем; селективная невротомия, селективная дорзальная ризотомия; стереотаксическая деструкция подкорковых структур.

В рамках вида ВМП «Имплантация, в том числе стереотаксическая, внутримозговых, эпидуральных и периферийных электродов, включая тестовые, нейростимуляторов и помп на постоянных источниках тока и их замена для нейростимуляции головного и спинного мозга, периферических нервов», включенного в группу № 16 со средним нормативом финансовых затрат на случай госпитализации в размере 1 439 549 руб., предусмотрено еще два метода лечения: имплантация, в том числе стереотаксическая, внутримозговых и эпидуральных электродов и постоянных нейростимуляторов на постоянных источниках тока и их замена, и имплантация помпы для хронического интратекального введения лекарственных препаратов в спинномозговую жидкость и ее замена.

Кроме того, для детей с ремиттирующим, с частыми обострениями или прогрессирующим рассеянным склерозом в рамках профиля «Педиатрия» предусмотрено три терапевтических метода лечения:

- 1) поликомпонентное иммуномодулирующее лечение нервно-мышечных, врожденных, дегенеративных, демиелинизирующих и митохондриальных заболеваний центральной нервной системы иммунобиологическими и генно-инженерными лекарственными препаратами, на основе комп-

- лекса иммунобиологических и молекулярно-генетических методов диагностики под контролем лабораторных и инструментальных методов, включая иммунологические, биохимические, цитохимические методы, а также методы визуализации (рентгенологические, ультразвуковые методы и радиоизотопное сканирование);
- 2) поликомпонентное лечение нервно-мышечных, врожденных, дегенеративных и демиелинизирующих и митохондриальных заболеваний центральной нервной системы мегадозами кортикостероидов, цитостатическими лекарственными препаратами, а также методами экстракорпорального воздействия на кровь под контролем комплекса нейровизуализационных и нейрофункциональных методов обследования, определения уровня сывороточных и тканевых маркеров активности патологического процесса;
 - 3) комплексное лечение тяжелых двигательных нарушений при спастических формах детского церебрального паралича, врожденных, включая перинатальные, нейродегенеративных, нервно-мышечных и демиелинизирующих заболеваниях с применением методов физиотерапии (в том числе аппаратной криотерапии, стимуляционных токов в движении, основанных на принципе биологической обратной связи), кинезотерапии, роботизированной механотерапии и (или) ботулинотерапии под контролем комплекса нейровизуализационных и (или) нейрофункциональных методов обследования.

Указанные методы лечения включены в вид ВМП «Поликомпонентное лечение рассеянного склероза, оптикомиелита Девика, нейродегенеративных нервно-мышечных заболеваний, спастических форм детского церебрального паралича, митохондриальных энцефаломиопатий с применением химиотерапевтических, генно-инженерных биологических лекарственных препаратов, методов экстракорпорального воздействия на кровь и с использованием прикладной кинезотерапии» в группе № 37 со средним нормативом финансовых затрат на случай госпитализации в размере 220 296 руб.

При этом в соответствии с Программой финансовое обеспечение ВМП, не включенное в базовую программу ОМС, может осуществляться за счет следующих источников:

- бюджетных ассигнований бюджета ФОМС (в части финансового обеспечения ВМП, оказываемой федеральными государственными учреждениями и медицинскими организациями частной системы здравоохранения,

- включенными в перечни, утверждаемые Минздравом России);
- бюджетных ассигнований бюджетов субъектов Российской Федерации (в случае оказания ВМП в медицинских организациях, подведомственных исполнительным органам государственной власти субъектов Российской Федерации);
 - бюджетных ассигнований федерального бюджета (в целях софинансирования расходов субъектов Российской Федерации на оказание ВМП медицинскими организациями, подведомственными исполнительным органам государственной власти субъектов Российской Федерации).

Стоит также отметить, что в 2018–2020 годах осуществляется реализация протокола клинической апробации «Оказание специализированной медицинской помощи в рамках клинической апробации больным рассеянным склерозом путем применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДИТ + аутоТГСК)» (сумма финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по каждому протоколу клинической апробации составляет 2047 313,06 руб.) [5]. При этом в соответствии с частью 5.1 статьи 83 Федерального закона № 323-ФЗ [6] финансовое обеспечение оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации осуществляется за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета, предусмотренных на указанные цели.

В соответствии с частью 2 статьи 80 Федерального закона № 323-ФЗ обеспечение граждан лекарственными препаратами, включенными в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», осуществляется при оказании в рамках Программы государственных гарантий первичной медико-санитарной помощи в условиях дневного стационара и в неотложной форме, специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, скорой медицинской помощи, в том числе скорой специализированной, паллиативной медицинской помощи в стационарных условиях, условиях дневного стационара и при посещениях на дому.

Также пациенты с рассеянным склерозом обеспечиваются лекарственными препаратами в амбулаторных условиях за счет средств федерального и регионального бюджетов.

В соответствии с частью 7 статьи 44 Федерального закона № 323-ФЗ лица с рассеянным склерозом обеспечиваются лекарственными препаратами по перечню лекарственных препаратов, утверждаемому Правительством Российской Федерации. Так, в перечень лекарственных препаратов, которыми обеспечиваются больные рассеянным склерозом, в соответствии с Распоряжением Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. № 2406-р [7], входят три лекарственных препарата из группы интерферонов (интерферон бета-1а, интерферон бета-1b, пэгинтерферон бета-1а), один лекарственный препарат из группы других иммуностимуляторов (глатирамера ацетат), а также три лекарственных препарата из группы селективных иммунодепрессантов (алемтузумаб, натализумаб, терифлуномид). При этом согласно части 9.2 статьи 83 Федерального закона № 323-ФЗ лекарственное обеспечение лиц с рассеянным склерозом по указанному перечню осуществляется за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета.

Кроме того, в соответствии с Федеральным законом от 17.07.1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» [8] (далее – Федеральный закон № 178-ФЗ) отдельные категории граждан, в том числе инвалиды, дети-инвалиды, участники Великой Отечественной войны и др., имеют право на обеспечение необходимыми лекарственными препаратами в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг. При этом перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе препаратов, которыми обеспечиваются соответствующие категории граждан и которые назначаются по решению врачебных комиссий медицинских организаций, утверждается Правительством Российской Федерации. Так, соответствующий перечень на 2020 год утвержден приложением № 2 к Распоряжению Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. № 2406-р [7].

В соответствии со статьей 4.1 Федерального закона № 178-ФЗ осуществление закупок и организация обеспечения отдельных категорий граждан соответствующими лекарственными препаратами являются полномочиями Российской Федерации, переданными для осуществления органам государственной власти субъектов Российской Федерации, и средства на их осуществление предусматриваются в виде субвенций из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации.

Таким образом, пациенты, относящиеся к категориям граждан, имеющих право на обеспечение необходимыми лекарственными препаратами в соответствии с Федеральным законом

№ 178-ФЗ, могут обеспечиваться лекарственными препаратами по установленному Правительством Российской Федерации перечню.

Лица с рассеянным склерозом, не относящиеся к категориям граждан, имеющим право на обеспечение необходимыми лекарственными препаратами в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, обеспечиваются лекарственными препаратами для лечения данного заболевания за счет средств региональных бюджетов, так как рассеянный склероз входит в перечень категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия отпускаются по рецептам врачей бесплатно, в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [9] (далее – Постановление Правительства РФ № 890). Согласно Постановлению Правительства РФ № 890 лица с рассеянным склерозом обеспечиваются всеми лекарственными средствами, необходимыми для лечения данного заболевания.

При этом в соответствии с частью 2 статьи 81 Федерального закона № 323-ФЗ перечни конкретных лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, утверждаются на региональном уровне в рамках территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Однако стоит отметить, что в соответствии с Программой государственных гарантий указанный перечень лекарственных препаратов в территориальной программе должен быть сформирован в объеме не менее объема перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвержденного Распоряжением Правительства Российской Федерации на соответствующий год (за исключением лекарственных препаратов, используемых исключительно в стационарных условиях).

Таким образом, финансирование лечения пациентов с рассеянным склерозом, в том числе обеспечение лекарственными препаратами, осуществляется за счет различных источников: средств ОМС, бюджета ФОМС, федерального бюджета и регионального бюджета. Оказание медицинской помощи лицам с рассеян-

ным склерозом осуществляется как в рамках базовой программы ОМС, так и в рамках ВМП, не включенной в базовую программу ОМС, по отдельным методам лечения, а также в рамках клинической апробации.

В амбулаторных условиях обеспечение лекарственными препаратами лиц с рассеянным склерозом осуществляется следующим образом: отдельными лекарственными препаратами из групп интерферонов, других иммуностимуляторов, а также селективных иммунодепрессантов по утвержденному Правительством Российской Федерации перечню за счет средств федерального бюджета. Также за счет средств федерального бюджета лекарственными препаратами по утвержденному в приложении 2 к Распоряжению Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. № 2406-р перечню обеспечиваются лица с рассеянным склерозом, имеющие право на обеспечение лекарственными препаратами в соответствии с Федеральным законом от 17.07.1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи». Пациенты с рассеянным склерозом, не относящиеся к категориям граждан, имеющие право на обеспечение необходимыми лекарственными препаратами в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, обеспечиваются лекарственными препаратами по рецептам врачей бесплатно в соответствии с утвержденными на региональном уровне перечнями лекарственных препаратов за счет средств бюджета субъекта Российской Федерации.

Важно также отметить, что с 2018 года произошли изменения в политике финансирования здравоохранения. В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 в целях формирования тарифов на оплату медицинской помощи должны использоваться клинические рекомендации и протоколы лечения [10]. Однако в настоящее время клинических рекомендаций по рассеянному склерозу, одобренных Научно-практическим советом, созданным Минздравом России, и утвержденных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями в соответствии со статьей 37 Федерального закона № 323-ФЗ, нет. В связи с этим подход к формированию тарифов на оплату медицинской помощи на основе клинических рекомендаций для случаев лечения рассеянного склероза не реализован.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Федеральный закон от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ (ред. от 01.04.2020 г.) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».

2. Постановление Правительства Российской Федерации от 07.12.2019 г. № 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов».

3. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11-7/и/2-11779, Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 17033/26-2/и от 12.12.2019 г. (ред. от 07.04.2020 г.) «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

4. Письмо Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 21.02.2020 г. № 2493/26-1/и «О дополнении к Методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

5. Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации [Электронный ресурс]. URL: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/039/178/original/%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%E2%84%96_2018-28-1.pdf?15317523099 (дата обращения: 20.04.2020).

6. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 29.05.2019 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 31.01.2019 г.) [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения 17.11.2019 г.).

7. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [Электронный ресурс]. URL: <http://government.ru/docs/all/124156/> (дата обращения 17.11.2019 г.).

8. Федеральный закон от 17.07.1999 г. № 178-ФЗ (ред. от 01.03.2020 г.) «О государственной социальной помощи».

9. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 г. № 890 (ред. от 14.02.2002 г.) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».

10. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 (ред. от 19.07.2018 г.) «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года».

Глава 4. ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

4.1. Диагностика рассеянного склероза

Диагностика РС представляет известные трудности, связанные, прежде всего, с неспецифичностью и гетерогенностью клинических симптомов, выявляемых при данном заболевании. РС – это хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы и, как следствие, – к инвалидизации больных и значительному снижению качества жизни. Согласно клиническим рекомендациям «Рассеянный склероз» 2020 года, разработанным группой профессиональных врачебных медицинских организаций [1], но не утвержденным Научно-практическим советом Минздрава России, в настоящее время выделяют несколько типов течения РС:

– ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – тип течения РС, характеризующийся наличием обострений, между которыми не отмечается прогрессирование инвалидизации. В период ремиссии могут иметься признаки стойкого неврологического дефицита [1];

– вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) – тип течения РС, возникающий после периода ремиттирующего РС и характеризующийся наличием подтвержденного прогрессирования инвалидизации, независимого от обострений. При данной форме РС могут сохраняться типичные обострения заболевания, между которыми наблюдается подтвержденное прогрессирование РС [1];

– первично-прогрессирующий РС (ППРС) – тип течения РС, характеризующийся подтвержденным прогрессированием инвалидизации с момента появления первых симптомов заболевания, с возможными периодами стабилизации состояния, во время которых не происходит нарастания неврологического дефицита [1]. Достаточным считается непрерывное нарастание симптомов

в течение одного года, для диагностики используется специальный раздел критериев МакДональда 2017 года [2]. При данной форме могут наблюдаться типичные обострения заболевания, между которыми имеется подтвержденное прогрессирование инвалидизации, однако заболевание дебютирует не с обострений, а с прогрессирования [2]. У детей и подростков с РС практически всегда наблюдается РРС, иногда с активным началом по типу острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), с переходом в ВПРС. ППРС при начале РС в возрасте до 16 лет встречается крайне редко, такие случаи всегда нуждаются в тщательном уточнении диагноза [3–5].

С 2013 года внедряется новая классификация типов течения заболевания, в рамках которой выделяют неактивный РС (без обострений и без признаков активности РС по данным МРТ), активный РС (наличие обострений или признаков активности РС по данным МРТ), РС с прогрессированием и РС без прогрессирования [6]. Постепенный переход на данную классификацию, по мнению авторов клинических рекомендаций «Рассеянный склероз» 2020 года [1], является целесообразным, однако, существенно затрудняет использование ПИТРС, содержащих в инструкциях по медицинскому применению в разделе «показания» ремиттирующий, вторично-прогрессирующий и первично-прогрессирующий РС [6].

Для количественной оценки функциональных нарушений при РС американский невролог Джон Куртцке предложил три шкалы. В 1955 году он ввел «шкалу инвалидизации» (англ. Disability Status Scale, DSS) [7]. Она состояла из 11 пунктов (0 = нормальный неврологический статус; 10 = смерть от РС). В 1961 году Куртцке дополнил эту шкалу концепцией функциональных систем (ФС) [8]. Она включает восемь систем, которые отражают различные функции нервной системы, и представлена отдельной шкалой из 5 (три системы) или 6 (четыре системы) баллов, за исключением отдельной шкалы «Другие функции», которая имеет всего два значения: 0 = нет нарушений и 1 = любой другой неврологический симптом, вызванный рассеянным склерозом (табл. П1). В 1983 году Куртцке предложил 20-пунктовую расширенную шкалу оценки степени инвалидизации (англ. Expanded disability status scale, EDSS), которая объединила две предыдущие [9]. Эта шкала, принятая в настоящее время как основная, оценивает состояние пациента с РС в диапазоне от 0 до 10 баллов шагами по 0,5 балла (табл. П2).

Таким образом, перечисленные выше симптомы РРС должны быть подтверждены данными объективного исследования невро-

логического статуса, при этом наиболее часто отмечается:

- нарастание по шкале EDSS на 0,5 и более;
- увеличение на 2 балла по одной шкале ФС;
- увеличение на 1 балл по двум и более шкалам Куртцке.

Со временем (в среднем через 5–15 лет в зависимости от получаемого лечения) ремитирующее течение РС трансформируется во вторично-прогрессирующее, характеризующееся появлением подтвержденного прогрессирования [10].

Выделяют также стадии РС, указанные в клинических рекомендациях «Рассеянный склероз» 2020 года [1]:

- Обострение РС – субъективные (сообщаемые пациентом) и/или объективные (выявляемые при неврологическом осмотре) симптомы, характерные для острого воспалительного демиелинизирующего процесса в ЦНС (фокального или мультифокального), либо в виде усугубления уже имеющихся неврологических симптомов, либо в виде появления новых неврологических симптомов, не наблюдаемых ранее, с острым или чаще подострым началом, длительностью свыше 24 часов, с полным или неполным регрессом симптомов, при условии отсутствия лихорадки, других признаков инфекционного заболевания, предшествующих метаболических нарушений, явлений стресса [2]. В случае последовательного появления симптомов они считаются одним обострением, если новый симптом или группа симптомов, или отчетливое ухудшение уже имевшихся симптомов появляются в период от 24 часов до 30 дней с момента появления первого. Если же от появления первого до начала второго симптома наблюдается период стабильного или улучшающегося состояния длительностью не менее 30 дней, это считается двумя разными обострениями [5]. В соответствии с критериями МакДональда в редакции 2017 года понятия «обострение», «атака», «экзацербация» – синонимы [2].
- Ремиссия РС – период отсутствия обострений, прогрессирования и ухудшения симптомов в течение, как минимум, 30 дней; в случае появления нового симптома или группы симптомов, или отчетливого ухудшения уже имевшихся симптомов в срок до 30 дней включительно ремиссия не фиксируется, состояние расценивается как продолжающееся обострение.
- Подтвержденное прогрессирование инвалидизации – стойкое нарастание неврологических нарушений

(по шкале EDSS) по сравнению с исходным уровнем, вне периода обострений и не связанное с перенесенным ранее обострением. Подтвержденное прогрессирование выставляется тогда, когда у пациента сохраняется или увеличивается балл EDSS по сравнению с датой первого зафиксированного нарастания неврологических нарушений минимум через шесть месяцев, при условии отсутствия обострений в период измерения. Значимым нарастанием неврологических нарушений считается увеличение EDSS на $\geq 1,5$ балла при исходном балле EDSS = 0, на $\geq 1,0$ балл для пациентов с исходным EDSS = 1,0–5,5 баллов, или $\geq 0,5$ балла – для пациентов с исходным уровнем EDSS $\geq 6,0$ [6]. Самый короткий период, когда подтвержденное прогрессирование может быть зафиксировано, – три месяца. Более достоверным и важным для рутинной практики можно считать подтвержденное прогрессирование инвалидизации через шесть месяцев.

- Подтвержденное усиление инвалидизации – стойкое ухудшение неврологических 12 нарушений (по шкале EDSS после окончания обострения, которое было подтверждено как минимум двумя измерениями EDSS, одно из которых выполнено не ранее 30 дней с момента начала обострения, а второе – не менее, чем через три месяца после этого) [11]. Усиление инвалидизации можно рассматривать как вклад обострения в накопление инвалидизации пациента. При этом необходимо учитывать, что после тяжелых обострений пациент может иметь увеличение балла по шкале EDSS на самых ранних этапах, но это не является прогрессированием.
- Подтвержденное уменьшение инвалидизации – стойкое уменьшение неврологических нарушений по шкале EDSS по сравнению с исходным баллом EDSS. Подтвержденное уменьшение выставляется, когда у пациента уменьшение балла EDSS по сравнению с первым зафиксированным уменьшением неврологических нарушений сохраняется в течение шести месяцев. Уменьшением неврологических нарушений является снижение EDSS на 1,0 балл по сравнению с исходным баллом [12]. У пациентов, которые имеют длительность обострения более 30 дней с постепенным снижением балла EDSS, данное снижение не может быть рассмотрено как уменьшение. Базовая точка расчета для измерения улучшения – точка измерения EDSS после завершения обострения. Умень-

шение инвалидизации необходимо рассматривать как наилучший результат снижения воспалительной активности и реабилитационной помощи пациентам с РС.

По результатам исследования Confavreux С. et al., 2000 [13] отмечается, что молодой возраст в начале заболевания, женский пол и более длительное время до второго неврологического эпизода связаны с более длительным временем до вторичного прогрессирования.

Таким образом, появляется понятие переходной (транзиторной) фазы РС – это время от первого подозрения на переход к ВПРС до подтверждения окончательного диагноза ВПРС, при этом у пациентов наблюдается прогрессирование инвалидности независимо от рецидива, но с активностью заболевания. Клиническая картина такого состояния заболевания заставляет лечащего врача задуматься о переходном этапе от РС к ВПРС. По результатам исследования Khurana V. et al., 2017 [14], в котором проводилась оценка времени и частоты развития вторичного прогрессирования у пациентов с РС, после начального рецидивирующего течения заболевания наблюдается постепенное увеличение числа пациентов, переходящих в ВПРС: около 25% прогрессируют через 10 лет после начала заболевания, 50% – через 20 лет и более 75% – через 30 лет.

На сегодняшний день нет четких клинических, визуальных, иммунологических или патологических критериев для определения точки перехода, когда РС преобразуется в ВПРС, переход этот обычно постепенный [14]. В основном диагноз ставится ретроспективно на основе постепенного ухудшения состояния пациента в анамнезе после начальной рецидивирующей формы заболевания. Это частично связано с тем, что РС и ВПРС образуют последовательность с нечеткой границей между данными течениями заболевания. Переход к ВПРС характеризуется необратимым прогрессированием инвалидизации вне зависимости от рецидива, хотя пациенты с ВПРС все еще могут испытывать рецидивы. Кроме того, по мнению большинства врачей, пациенту необходимо накопить минимальный уровень инвалидности, прежде чем может быть поставлен диагноз ВПРС [15].

Авторы исследования Lorscheider J. et al., 2016 [15] решили сформулировать объективное определение ВПРС, постановка диагноза которого была бы своевременной и отражала долгосрочные последствия инвалидности пациентов. Целью авторов было объединить критерии включения и критерии определения ВПРС для сопоставимости между клиническими и обсервационными исследованиями. Всего в анализ было включено 17356

пациентов с диагнозом РС или клинически изолированный синдром на основе критериев МакДональда 2005 или 2010 [16] года. Фиксировался минимальный набор данных: пол пациента, год рождения, год постановки диагноза, течение РС, больница получения терапии, минимальное время наблюдения 12 месяцев, по крайней мере, три визита к врачу с зарегистрированными баллами по шкале EDSS и полная информация о баллах по шкале ФС. Из всех включенных в исследование пациентов только 2360 (14%) был поставлен диагноз ВПРС.

Несмотря на отсутствие золотого стандарта определения ВПРС, по результатам исследования Lorscheider J. et al., 2016 [15] было выявлено объективное определение для постановки диагноза ВПРС – увеличение прогрессирования инвалидности на 1 балл по шкале EDSS у пациентов со значением EDSS $\leq 5,5$ или на 0,5 балла по шкале EDSS у пациентов со значением EDSS ≥ 6 при отсутствии обострения; минимальное значение EDSS 4 балла и 2 балла по шкале ФС и подтверждение прогрессирования инвалидности в течение ≥ 3 месяцев, включая подтверждение по ведущей функциональной системе. Точность данного определения была равна 87% по сравнению с диагнозом на основе консенсуса трех независимых экспертов (неврологов). Авторами отмечено, что данное определение для постановки диагноза ВПРС позволяло на 3 года раньше ставить диагноз по сравнению с соответствующей датой, поставленной лечащим врачом.

Тем не менее, среди экспертов был достигнут только умеренный консенсус в отношении даты перехода от РС к ВПРС, а изменчивость во времени диагностирования перехода к ВПРС была даже среди трех неврологов с очень похожим взглядом на диагностику ВПРС. Был найден период неопределенности – 2 года – между визитом, когда впервые возникло подозрение на прогрессирование заболевания, и датой, когда ВПРС был диагностирован.

Авторы исследования Lorscheider J. et al., 2016 [15] отмечают, что полученное объективное определение для постановки диагноза ВПРС по сравнению с диагнозом неврологов – лучшее из всех определений ВПРС. По сравнению с определениями экспертов диагноз ВПРС был менее специфичным (86% по сравнению с 95%), но более чувствительным (89% по сравнению с 61%). Полученные данные подтверждают также, что неврологи, прежде чем диагностировать ВПРС, ждут, пока будет накоплена значительная инвалидность. Одной из возможных причин этого является их желание не оставлять пациентов без должной терапии.

4.2. Терапия рассеянного склероза

В зависимости от типа течения РС выделяются различные схемы его терапии. В настоящее время разработано множество средств специфической терапии РС – препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), воздействующих на различные известные патогенетические механизмы заболевания [1, 17]. В терапии РС традиционно выделяют следующие группы ПИТРС:

- ПИТРС первой линии: ПИТРС, назначаемые в качестве препаратов первого выбора при РС;
- ПИТРС второй линии: ПИТРС, назначаемые в качестве препаратов последующего выбора в случае неэффективности или непереносимости препаратов первой линии, либо в случае наличия быстро прогрессирующего течения РС в качестве препаратов первого выбора. При оценке безопасности терапии требуется проведение дополнительных специальных анализов и консультаций иных специалистов, кроме врача-невролога.

4.2.1. Лекарственные препараты, применяющиеся в терапии ремиттирующего рассеянного склероза, зарегистрированные на территории Российской Федерации

Согласно клиническим рекомендациям «Рассеянный склероз» 2020 года [1] для предотвращения обострений и прогрессирования РС всем пациентам, имеющим ремиттирующее течение РС (балл по шкале EDSS меньший или равный 6,5), рекомендовано максимально раннее назначение ПИТРС первой линии: интерферон бета-1a (для подкожного и внутримышечного введения), интерферон бета-1b, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид.

Стоит отметить, что существуют ограничения использования ПИТРС по возрасту пациента для препаратов ПИТРС первой линии, где важным является факт возможного расхождения возраста назначения для оригинальных и воспроизведенных биологических препаратов согласно инструкциям по медицинскому применению препаратов. Низкодозный интерферон бета-1a для внутримышечного введения, высокодозный интерферон бета-1a для подкожного введения назначаются с 12 лет, а интерферон бета-1b, глатирамера ацетат, терифлуномид и диметилфумарат – с 18 лет.

Низкодозный интерферон бета-1a (торговое наименование СинноВекс) для внутримышечного введения в дозировке 30 мкг

с частотой 1 раз в неделю рекомендован при РРС с низкой частотой обострений, а также у пациентов с РРС с 12 до 18 лет, в случае невозможности достижения полной дозы на терапии высокодозными интерферонами бета-1б и бета-1а. Препарат оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, достоверно замедляет скорость прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата интерферон бета-1а (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения) продолжительность курса терапии определяется индивидуально, после двух лет лечения пациент должен пройти клиническое обследование, и на индивидуальной основе лечащий врач может рекомендовать продолжить курс терапии. При этом следует прекратить лечение, если у пациента развивается хронический прогрессирующий РС.

Высокодозный интерферон бета-1а (торговые наименования: Тебериф, Генфаксон, Ребиф) подкожно 3 раза в неделю в дозировке 44 мкг и **интерферон бета-1б** (торговые наименования: Инфибета, Бетаферон, Интерферон бета-1б) в дозировке 250 мкг подкожно через день рекомендован при РРС и ВПРС с обострениями. Препараты оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, при этом длительные наблюдения показали, что отмечается замедление скорости прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата интерферон бета-1а (раствор для подкожного введения) в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по длительности проводимой терапии. Рекомендуется проводить оценку состояния пациентов, как минимум, каждые два года в течение первых 4 лет применения препарата; решение о более длительной терапии должно приниматься лечащим врачом индивидуально для каждого пациента. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата интерферон бета-1б сегодня остается нерешенным вопрос о продолжительности терапии, длительность курса лечения определяется лечащим врачом. Следует отметить, что в клинических исследованиях препарата интерферон бета-1б длительность терапии пациентов с РРС и ВПРС достигала 5 лет и 3 года, соответственно.

Пэгинтерферон (пегиллированный интерферон) бета-1а (торговое наименование Плегриди) подкожно 1 раз в 14 дней в дозировке 125 мкг рекомендован при РРС в случае невозможности частого выполнения инъекций и при недостаточном контроле заболевания при использовании других высокодозных интерферонов. Препарат оказывает противовоспалительное и иммуно-

модулирующее действие, замедляет прогрессирование инвалидизации.

Глатирамера ацетат (торговые наименования: Тимексон, Аксоглтиран ФС, Глатират, Копаксон 40, Копаксон-Тева) подкожно в дозировке 20 мг ежедневно или в дозировке 40 мг 3 раза в неделю рекомендованы при РРС, более предпочтителен для РС с невысокой активностью заболевания, а также женщинам репродуктивного возраста в связи с возможностью применения препарата во время беременности. Препарат оказывает иммуномодулирующее и нейропротективное действие, в том числе приводит к подавлению аутоиммунных воспалительных реакций. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата глатирамера ацетат в настоящее время данные о длительности курса лечения отсутствуют, соответствующее решение должен принимать лечащий врач в каждом конкретном случае. Стоит отметить, что по результатам исследования Переседовой А. В. и др., 2012 [18], продолжительность терапии глатирамера ацетатом в котором составила более 5 лет, данный препарат является эффективным средством длительного лечения РС. Однако 100 пациентов, получавших длительное лечение данным препаратом в проспективном открытом исследовании, составили только 43% от первоначального числа пациентов. По статистике Московского городского центра рассеянного склероза, в конце 2001 года глатирамера ацетат по линии начали получать 155 пациентов, из них в 2011 году без перерывов и замены терапии все 10 лет препарат продолжали получать только 67 пациентов (43%).

Терифлуномид (торговые наименования: Терифлуномид, Феморикс, Абаджио) в дозировке 14 мг в сутки перорально рекомендован при РРС, предпочтительно назначение при субоптимальном ответе на терапию инъекционными препаратами ПИТРС первой линии или при их плохой переносимости. Препарат является ингибитором дигидрооротат-дегидрогеназы, блокирует синтез пириимидина в лимфоцитах, обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом за счет подавления пролиферации активированных Т- и В-клеток.

Диметилфумарат (торговое наименование Текфидера) в дозировке 120 мг 2 раза в день (первая неделя), затем в дозировке 240 мг 2 раза в день перорально рекомендован при РРС для пациентов с плохой переносимостью инъекционных ПИТРС первой линии, а также пациентам с субоптимальным ответом на терапию ПИТРС первой линии, но не удовлетворяющих по клиническим и радиологическим характеристикам болезни критериям для эскалации терапии препаратами ПИТРС второй линии, или

при наличии у таких пациентов противопоказаний для терапии препаратами второй линии. Препарат является производным фумаровой кислоты с улучшенной переносимостью – обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным влиянием, влияет на активность антиоксидантной системы, защищает от воспаления и оксидантного стресса. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата диметилфумарат его использование может сопровождаться снижением общего числа лимфоцитов в крови, поэтому необходимо рассматривать целесообразность перерыва в приеме у пациентов со снижением числа лимфоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, сохраняющимся на протяжении более 6 месяцев. Также рекомендуется провести оценку соотношения польза/риск терапии у пациентов с количеством лимфоцитов от $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$ в течение более шести месяцев.

Стоит отметить, что в случае наличия высокоактивного или агрессивного течения РС препараты второй линии (финголимод, натализумаб, алемтузумаб, митоксантрон, окрелизумаб) рекомендовано назначать сразу после установления диагноза. При этом существуют ограничения использования ПИТРС второй линии по возрасту пациента: натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб, финголимод – с 18 лет, для митоксантрона ограничений нет.

Натализумаб (торговое наименование Тизабри) внутривенно в дозировке 300 мг 1 раз в 28 дней рекомендован при агрессивном или высокоактивном течении РРС, а также в случае неэффективности или субоптимального ответа на ПИТРС первой линии при условии наличия низкого титра антител к вирусу Джона Каннингема (англ. John Cunningham virus, JC-вирус), при этом препарат не показан пациентам с ВПРС и ППРС. Препарат представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к $\alpha 4$ -интегрину, блокирует $\alpha 4\beta 1$ -интегрин (англ. Very Late Antigen-4, VLA-4) на поверхности иммунной клетки, препятствует связыванию «васкулярной молекулы клеточной адгезии-1» (англ. Vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) и соединительного сегмента-1 (англ. Connecting Segment 1, CS-1) фрагмента фибронектина, что резко снижает их способность проникать через ГЭБ или в слизистые. Стоит отметить, что, согласно инструкции по медицинскому применению препарата натализумаб, при отсутствии признаков улучшения через шесть месяцев следует оценить целесообразность продолжения терапии. По истечении двух лет решение о продлении терапии необходимо принимать только после повторной оценки соотношения риска и пользы, поскольку данные о безопасности и эффективности применения натализумаба были получены в ослепленных РКИ за два года. Стоит отметить, что

с увеличением длительности терапии препаратом натализумаб, особенно после двух лет, возрастает риск возникновения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) – инфекции, вызываемой условно-патогенным JC-вирусом.

Финголимод (торговые наименования: Финголимод Медисорб, Лифеспан, Финголимод, Модена, Финголимод-натив, Несклер, Гилениа) в дозировке 0,5 мг один раз в день перорально рекомендован при РРС в случае неэффективности терапии препаратами ПИТРС первой линии или при высокоактивном течении РС у пациентов, не получавших лечения. Препарат является химически модифицированным производным грибкового токсина мириоцина, который после фосфорилирования в печени вызывает блокирование сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1 (англ. Sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1P1-рецептор) в лимфатическом узле. Предотвращает выход активированных Т-клеток из лимфоузлов, перераспределяет лимфоциты из циркуляции, тем самым оказывается отчетливая иммуносупрессия. После отмены лечения финголимодом необходим шестинедельный интервал без лечения для выведения финголимода из кровотока.

Алемтузумаб (торговое наименование Лемтрада) в дозировке 12 мг внутривенно 2 курса терапии (5 инфузий в первый год и 3 инфузии во второй год) рекомендован при высокоактивном или агрессивном РРС у пациентов, не получавших ранее терапии ПИТРС, которым противопоказана терапия натализумабом; при ремиттирующем РС у пациентов с индексом антител к JC-вирусу больше 1,5 и высоким риском развития ПМЛ после завершения двух полных лет терапии натализумабом; при высокоактивном или агрессивном РРС у пациентов с неэффективностью ПИТРС первой линии и финголимода в течение года наблюдения; при сохраняющейся активности течения заболевания у пациентов, ранее получавших иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосамид), через 3–6 месяцев после прекращения данной терапии. Препарат представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против CD52 антигена (поверхностный белок на Т- и В-клетках), приводит к длительному цитолитическому эффекту в отношении Т-клеток, в меньшей степени В-лимфоцитов, т.е. иммуносупрессивное действие. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата алемтузумаб, для терапии РРС алемтузумабом проводят два начальных курса лечения, и, при необходимости, – до двух дополнительных курсов. В первом курсе лечения назначается 12 мг в течение пяти последовательных дней. Затем через 12 месяцев проводят второй курс лечения – 12 мг в сутки в течение трех последовательных дней.

При необходимости могут назначаться до двух дополнительных курсов лечения. В третьем и четвертом курсе лечения назначается по 12 мг в сутки в течение трех дней подряд, при этом данные курсы назначаются не ранее чем через 12 месяцев после предыдущего курса лечения. Таким образом, терапия РС алемтузумабом может проводиться не более трех лет с дальнейшей заменой на другой ПИТРС.

Окрелизумаб (торговое наименование Окревус) в дозировке 600 мг внутривенно 1 раз в 6 месяцев рекомендован пациентам с высокоактивным и агрессивным РС и ВПРС с обострениями, не получавшим ранее терапии ПИТРС, у которых предполагаемый риск терапии другими ПИТРС второй линии превышает предполагаемую пользу; при РРС у пациентов с индексом антител к JC-вирусу больше 1,5 и высоким риском развития ПМЛ после завершения двух полных лет терапии натализумабом при условии обязательного соблюдения критериев и сроков переключения; у пациентов с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (наличие антител к тиреоидной пероксидазе и/или антител к тиреоглобулину, и/или эхографические признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы, аутоиммунные заболевания щитовидной железы в анамнезе) в случае проведения терапии алемтузумабом; у пациентов, у которых отсутствует ответ или субоптимальный ответ на терапию одним и более препаратами ПИТРС (препараты интерферона бета, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуноמיד, финголимод, натализумаб, алемтузумаб) в течение года наблюдения; пациентам с сохраняющейся активностью заболевания, ранее получавших иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид) при условии обязательного соблюдения критериев и сроков переключения. Препарат представляет собой гуманизированный моноклональный антитело, селективно воздействующее на В-клетки, экспрессирующие CD20, он оказывает иммуномодулирующее действие путем уменьшения количества и подавления функции В-клеток. Препарат окрелизумаб вводят только внутривенно капельно через отдельный катетер, вводить струйно или болюсно нельзя.

Митоксантрон (торговые наименования: Митоксантрон-ЛЭНС, Митоксантрон, Онкотрон) в дозировке 12 мг/м² в/в на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия каждые 3 месяца в первый год терапии и в дозировке 5 мг/м² в/в на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия каждые 3 месяца в последующие годы или в дозировке 12 мг/м² в/в на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия 1 раз в месяц на протяжении

6 месяцев рекомендуется при агрессивном или высокоактивном РРС, а также при ВПРС в качестве препарата резервной терапии в связи с негативным профилем безопасности (предельная относительно безопасная кумулятивная доза – 80 мг/м²).

4.2.2. Лекарственные препараты, применяющиеся в терапии прогрессирующих форм рассеянного склероза, зарегистрированные на территории Российской Федерации

Согласно клиническим рекомендациям «Рассеянный склероз» 2020 года [1], при наличии у пациента ППРС при уровне инвалидизации по EDSS до 6,5 баллов включительно рекомендована терапия препаратом окрелизумаб в дозировке 600 мг внутривенно 1 раз в 6 месяцев.

При ВПРС без обострений у лиц молодого возраста с быстрым прогрессированием инвалидизации рекомендовано использование митоксантрона 12 мг/м² в/в на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия каждые три месяца в первый год терапии и 5 мг/м² в/в на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия каждые 3 месяца в последующие годы (предельная относительно безопасная кумулятивная доза – 80 мг/м²) для замедления скорости прогрессирования заболевания [1]. Стоит отметить, что согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата митоксантрон, у него отсутствует зарегистрированное показание «терапия РС».

Для терапии пациентов с ВПРС с обострениями, не получавших ранее терапии ПИТРС, у которых предполагаемый риск терапии другими ПИТРС второй линии (натализумаб, алемтузумаб) превышает предполагаемую пользу, согласно клиническим рекомендациям «Рассеянный склероз» 2020 года [1] рекомендован лекарственный препарат окрелизумаб. Стоит отметить, что согласно инструкции по медицинскому применению у данного препарата зарегистрировано показание для популяции пациентов с рецидивирующими формами РС, а также при ППРС.

4.2.3. Анализ текущей лекарственной терапии пациентов с рассеянным склерозом в Российской Федерации

По данным НПРС по региону Санкт-Петербург была представлена информация о текущей лекарственной терапии пациентов по поводу РРС и ВПРС на конец 2019 года, которая представлена в табл. 4.1.

Было выявлено, что для терапии РРС чаще всего назначают лекарственные препараты глатирамера ацетат, интерферон бета-1а, интерферон бета-1b, натализумаб и терифлуномид. Для терапии ВПРС чаще всего назначают глатирамера ацетат, интерферон бета-1а и интерферон бета-1b. Однако среди данных препаратов только у интерферона бета-1b в инструкции по медицинскому применению зарегистрировано показание в качестве терапии ВПРС с активным течением.

Таблица 4.1

Текущая лекарственная терапия пациентов по поводу РРС и ВПРС в регионе Санкт-Петербург по данным НППС на конец 2019 года

МНН	Количество пациентов на терапии с РРС*	Количество пациентов на терапии с ВПРС**
Глатирамера ацетат	753	81
Диметилфумарат	1	–
Интерферон бета-1а	886	43
Интерферон бета-1b	347	84
Митоксантрон	1	2
Натализумаб	230	4
Окрелизумаб	7	–
Пэгинтерферон бета-1а	4	1
Ритуксимаб	8	2
Терифлуномид	219	15
Финголимод	28	–
Алемтузумаб	1	–

*РРС – ремиттирующий рассеянный склероз

**ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

Таким образом, обзор существующих методов диагностики и терапии РС показал наличие определенных проблем. В частности, представленные в Министерство здравоохранения РФ клинические рекомендации по рассеянному склерозу 2020 года нуждаются в скорейшем рассмотрении Научно-практическим советом Министерства здравоохранения РФ, это позволит внедрить в практику общепринятые врачебным сообществом критерии постановки диагноза ВПРС. Стоит отметить, что остается неопределенность в отношении момента перехода от РРС

к ВПРС, что может привести к неадекватной терапии пациентов, которые уже перешли во вторично-прогрессирующую форму, но не диагностированы. Для терапии ВПРС с обострениями, согласно клиническим рекомендациям «Рассеянный склероз» 2020 года [1], рекомендованы лекарственные препараты интерферон бета-1b, митоксантрон и окрелизумаб с целью предотвращения обострений и радиологической активности, но не с целью предотвращения прогрессирования РС. При этом в инструкции по медицинскому применению митоксантрона отсутствует зарегистрированное показание в качестве терапии РС, а у окрелизумаба зарегистрировано показание для терапии рецидивирующих форм РС, в индикацию которого входит понятие ВПРС с обострениями. В настоящее время на территории РФ отсутствуют лекарственные препараты с зарегистрированным показанием к применению в качестве терапии ВПРС как с обострениями, так и без обострений, поэтому еще одной из возможных причин отсроченной диагностики данного заболевания является желание лечащих врачей не оставлять пациентов без должной терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». Всероссийское общество неврологов, Российское общество нейрорадиологов, Медицинская Ассоциация врачей и центров рассеянного склероза, Российский комитет исследователей РС. 2020 г. 162 с. [Электронный ресурс]. URL: https://centrems.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRF.pdf (дата обращения 07.09.2020).

2. *Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F.* et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // *Lancet Neurol.* 2018; 17(2): 162–173.

3. *Gusev E., Boiko A., Bikova O.* et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: Comparison of data from Moscow and Vancouver // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2002. Vol. 104. P. 203–207.

4. *Simone I.L., Carrara D., Tortorella C.* et al. Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms // *Neurology.* 2002; 59(12): 1922–1928.

5. *Etemadifar M., Afzali P., Tabrizi N., Hosseini S.-A.* Pediatric Multiple Sclerosis with Primary Progressive Course – Report of a Retrospective Cohort Study in Iran // *Neuropediatrics.* 2012; 44(03): 167–170.

6. *Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A.* et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions // *Neurology.* 2014; 83(3): 278–286.

7. Kurtzke J.F. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis // *Neurology*. 1955. Vol. 5. P. 580–583.
8. Kurtzke J.F. On the evaluation of disability in multiple sclerosis // *Neurology*. 1961. Vol. 11. P. 686–94.
9. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) // *Neurology*. 1983. Vol. 33. P. 1444–52.
10. Vukusic S., Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* 2003 Feb 15; 206(2): 135–7.
11. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report. 2014 [Электронный ресурс]. URL: www.ema.europa.eu (дата обращения 13.04.2020).
12. Huisman E., Papadimitropoulou K., Jarrett J. et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis // *BMJ Open*. 2017; 7(3): e013430.
13. Confavreux C., Vukusic S., Moreau T., Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(20): 1430–8.
14. Khurana V., Medin J. Time to, and rate of secondary progression in patients with multiple sclerosis: results of a systematic search. *Multiple Sclerosis Journal* // England: Sage Publications Ltd., 2017; 23: 704.
15. Lorscheider J., Buzzard K., Jokubaitis V. et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis // *Brain*. 2016 Sep; 139(Pt 9): 2395–405. DOI: 10.1093/brain/aww173 (Epub 2016 Jul 7).
16. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria // *Ann. Neurol.* 2011; 69: 292–302.
17. Хайбуллин Т.И., Бабичева Н.Н., Ахмедова, Г.М. и др. Ключевые патогенетические механизмы рассеянного склероза и возможности направленного воздействия на них: состояние проблемы // *Практическая медицина*. 2018. Т. 16, № 10. С. 43–46.
18. Переседова А.В., Завалишин И.А., Адарчева Л.С. и др. Глатирамера ацетат (Копаксон) в лечении рассеянного склероза. Результаты длительного применения: возникающие вопросы и направления дальнейших исследований // *Нервные болезни*. 2012. № 4. С. 26–30.

Глава 5. ОБЗОР РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ТЕКУЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВСЕХ ФОРМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В настоящее время в терапии РС выделяют ПИТРС первой и второй линии. К ПИТРС первой линии, зарегистрированным на территории РФ, относятся следующие препараты: интерферон бета-1а, интерферон бета-1b, пэгинтерферон бета-1а, глатирамера ацетат, диметилфумарат и терифлуномид. К ПИТРС второй линии, зарегистрированным на территории РФ, относятся натализумаб, финголимод, алемтузумаб и окрелизумаб, кладрибин [1]. Стоит отметить, что поскольку обзор рынка лекарственных препаратов, применяемых в текущей клинической практике для лечения РС, был проведен за 2017–2019 годы, а кладрибин в лекарственной форме «таблетки» для терапии РС был зарегистрирован на территории РФ 10 марта 2020 года, то данный препарат не включен в дальнейший анализ.

5.1. Обращение лекарственных препаратов, применяющихся в терапии рассеянного склероза

5.1.1. Общие данные по обращению лекарственных препаратов в Российской Федерации, применяющихся в терапии рассеянного склероза

В рамках данного обзора были проанализированы данные по обращению лекарственных препаратов в РФ, применяющихся в терапии РС, за 2017 и 2018 годы, а также за первое полугодие 2019 года (табл. 5.1).

Согласно полученным данным, в 2017 году в обращении находились 9 лекарственных препаратов, применяемых в терапии РС, где наибольшую долю по обращению занимали ПИТРС первой линии: интерферон бета-1а (59,1%), глатирамера ацетат (23,6%) и интерферон бета-1b (12,8%). В 2018 году в обращении находились 10 лекарственных препаратов, применяемых в терапии РС, где наибольшую долю по обращению занимали те же препараты, однако изменилось их распределение – обращение интерферона

бета-1b увеличилось в 2,7 раза относительно 2017 года: интерферон бета-1a (50,2%), интерферон бета-1b (25,6%) и глатирамера ацетат (17,6%). За первое полугодие 2019 года наибольшую долю по обращению занимали следующие ПИТРС первой линии: интерферон бета-1a (34,0%), глатирамера ацетат (21,3%), интерферон бета-1b (20,5%), а также терифлуномид (11,6%).

Таблица 5.1

Данные по обращению лекарственных препаратов в РФ, применяющихся в терапии рассеянного склероза

МНН*	Обращение, упаковки					
	2017	Доля, %	2018	Доля, %	Первое полугодие 2019	Доля, %
Интерферон бета-1a	376 899	59,1	438 311	50,2	224 412	34,0
Интерферон бета-1b	81 847	12,8	223 019	25,6	135 343	20,5
Пэгинтерферон бета-1a	851	0,1	0	0	48 671	7,4
Глатирамера ацетат	150 734	23,6	153 573	17,6	140 279	21,3
Диметилфумарат	4433	0,7	2942	0,3	3616	0,5
Терифлуномид	2 101	0,3	26 104	3,0	76 229	11,6
Натализумаб	11 112	1,7	18 625	2,1	27 005	4,1
Финголимод	9102	1,4	8361	1,0	2507	0,4
Алемтузумаб	327	0,1	747	0,1	449	0,1
Окрелизумаб	0	0	900	0,1	960	0,1
Итого	637 406	100	872 582	100	659 471	100

*МНН – международное непатентованное наименование

Общее обращение ПИТРС второй линии составило 3,2 и 3,3% в 2017 и 2018 годах от общего числа препаратов, применяемых в качестве терапии РС, соответственно. В 2017 году в обращении находились три лекарственных препарата, относящихся к ПИТРС второй линии, а в 2018 году в обращение поступил лекарственный препарат окрелизумаб, и их общее количество в обращении со-

ставило четыре. За первое полугодие 2019 года общее обращение ПИТРС второй линии возросло до 4,7%, при этом большую долю составил лекарственный препарат натализумаб, рекомендованный для терапии РС (4,1%).

5.1.2. Данные по обращению лекарственных препаратов в Российской Федерации, применяющихся в терапии рассеянного склероза, в рамках государственных закупок

В рамках данного обзора были проанализированы государственные закупки препаратов, рекомендуемых для лечения рассеянного склероза за 2 периода: за 2017–2018 годы в период с 1 января по 31 декабря и за 2017–2019 годы в период с 1 января по 31 августа с целью сопоставимости анализируемых данных, поскольку данные за 2019 год в момент написания обзора были доступны только на 31 августа.

В период 2017–2018 годов рост государственных закупок в натуральном и денежном выражении отмечен для пэгинтерферона бета-1а, диметилфумарата, терифлуномида, алемтузумаба и натализумаба (табл. 5.2). При этом для интерферона бета-1а, интерферона бета-1b, глатирамера ацетата и финголимода отмечено снижение государственных закупок в натуральном и денежном выражении. Стоит отметить, что препарат окрелизумаб не закупался в рамках государственных закупок в 2017 году, поскольку он был зарегистрирован на территории РФ только 20 октября 2017 года.

В период за 2017–2019 годы рост государственных закупок в денежном выражении отмечен для следующих препаратов: ПИТРС первой линии – пэгинтерферон бета-1а (в 1250,5 раз), диметилфумарат (на 30,7%), интерферон бета-1b (на 24,8%); ПИТРС второй линии – окрелизумаб (в 7,8 раз), алемтузумаб (в 2,3 раза), натализумаб (на 38,4%) (табл. 5.3). При этом снижение государственных закупок в денежном выражении отмечено для следующих препаратов: ПИТРС первой линии – интерферон бета-1а (на 32,2%), глатирамера ацетат (на 8,6%), терифлуномид (на 3,2%); ПИТРС второй линии – финголимод (на 21,6%).

Обращение ПИТРС первой линии в рамках государственных закупок на конец 2018 года от общего числа препаратов, применяемых в терапии РС, составило 96,6% в упаковках и 76,8% в затратах. За первое полугодие 2019 года обращение ПИТРС первой линии в рамках государственных закупок составило 95,6% в упаковках и 72,5% в затратах, а обращение ПИТРС второй линии возросло до 4,4% в упаковках и 27,5% в затратах, причем наибольш-

ший вклад внес препарат натализумаб (87,9% в упаковках и 84,9% в затратах от общего числа ПИТРС второй линии).

5.2. Анализ лекарственных препаратов, планируемых к регистрации в Российской Федерации

В настоящее время ведется активная разработка новых лекарственных препаратов для лечения РС, особенно для более востребованных групп пациентов. Согласно государственному реестру выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов, в настоящее время проводятся регистрационные клинические исследования терапии РС для следующих лекарственных препаратов: сипонимод, BCD-132 и эвобрутиниб (табл. 5.4).

Сипонимод представляет собой селективный модулятор S1P-рецепторов подтипов 1 и 5 (S1P1,5), которые ограничивает воспалительные эффекты, опосредованные В- и Т-лимфоцитами. В 2019 году Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (англ. Food and Drug Administration, FDA) одобрило сипонимод к применению по показанию для лечения рецидивирующих форм РС, включая клинически изолированный синдром, ремиттирующее течение заболевания и активный ВПРС у взрослых пациентов [2]. Стоит отметить, что сипонимод стал первым официально зарегистрированным препаратом для терапии ВПРС.

BCD-132 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против CD20, предназначен для лечения аутоиммунных заболеваний, не поддающихся лечению ингибиторами фактора некроза опухоли (адалимумаб, инфликсимаб), в том числе ревматоидного артрита и ППРС. Разработка данного препарата позиционируется как замена препарата окрелизумаб [3].

Эвобрутиниб представляет собой специфичный необратимый ингибитор тирозинкиназы Брутона (англ. Bruton's tyrosine kinase, ВТК), играющей важную роль в процессе созревания В-лимфоцитов [4]. Блокируя активацию В-лимфоцитов и высвобождение цитокинов, эвобрутиниб ингибирует активацию, дифференцировку и поляризацию провоспалительных макрофагов и высвобождение ими цитокинов. По результатам исследования Montalban X. et al., 2019 [4], было отмечено, что статистически значимые различия по сравнению с плацебо отсутствовали по критериям эффективности: среднегодовая частота рецидивов и частота прогрессирования инвалидности.

Таким образом, при РС выделяются следующие типы течения данного заболевания: РРС, ППРС и ВПРС. РС – это хроническое, инвалидизирующее заболевание ЦНС с разнообразными клиническими симптомами и не всегда предсказуемым течением. В настоящее время принято выделять РРС, который чаще всего встречается в дебюте заболевания, характеризуется чередованием обострений и ремиссий с полным или неполным восстановлением функций после обострения, отсутствием нарастания симптомов вне обострений, и прогрессирующий РС, объединяющий пациентов с ППРС и ВПРС. При этих вариантах течения РС происходит неуклонное нарастание неврологического дефицита. Считают, что РРС со временем переходит в ВПРС, который может протекать как с обострениями, так и без них [5, 6].

Согласно данным исследования Coret F. et al., 2018 [7], длительная терапия РРС с помощью ПИТРС может уменьшить количество пациентов, у которых разовьется ВПРС. Тем не менее отмечено, что у пациентов, которые действительно переходят в ВПРС, время и возраст перехода, а также последующая накапливающаяся инвалидность не зависят от получаемой терапии ПИТРС.

Несмотря на успехи в разработке эффективной терапии РРС в виде ПИТРС, подобный прогресс не был достигнут в отношении вариантов лечения для ВПРС [8], что представляет собой значительную неудовлетворенную потребность.

Таким образом, в настоящее время на территории РФ зарегистрировано 11 лекарственных препаратов, показанных для терапии РС. Все они включены в клинические рекомендации «Рассеянный склероз» 2018 года [1], а также в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения 2020 года. По данным обращения за 2018 год наибольшую долю среди лекарственных препаратов, назначаемых в терапии РС, занимали ПИТРС первой линии: интерфероны (интерферон бета-1а, интерферон бета-1б) и глатирамера ацетат. В первом полугодии 2019 года наибольшую долю по данным обращения занимали интерфероны, глатирамера ацетат, а также терифлуномид. По данным обращения в 2018 году ПИТРС второй линии составили 3,3% от общего числа препаратов, применяемых в качестве терапии РС. В первом полугодии 2019 года по данным обращения ПИТРС второй линии возросли до 4,7%, при этом основную часть обращения составлял лекарственный препарат натализумаб (4,1%), рекомендованный для терапии РРС. По данным государственных закупок, наибольшую долю среди лекарственных препаратов, назначаемых в терапии РС, также занимали интерферо-

Объемы государственных

МНН*	Объемы государственных закупок, упак.		
	2017	2018	Прирост 2018, %
Интерферон бета-1a	416 506	411 301	–1
Интерферон бета-1b	186 207	171 142	–8
Пэгинтерферон бета-1a	5	91	1720
Глатирамера ацетат	179 261	124 964	–30
Диметилфумарат	7259	27 431	278
Терифлуноמיד	16 337	26 425	62
Алемтузумаб	5	253	4960
Натализумаб	12 178	19 009	56
Окрелизумаб	0	491	–
Финголимод	39 619	7398	–81
Общий итог	857 376	788 504	–8

*МНН – международное непатентованное наименование

ны, глатирамера ацетат и терифлуноמיד. В первом полугодии 2019 года, по данным государственных закупок, к выше перечисленным лекарственным препаратам, занимающим наибольшую долю вреди всех назначаемых для терапии РС, добавился пэгинтерферон бета-1a. Стоит отметить, что его закупки резко возросли (в 1250,5 раз) по сравнению с 2018 годом, что может быть связано с его включением в 2019 году в Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитикоуремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и/или тканей.

Стоит отметить лекарственные препараты, показанные для лечения определенных форм РС. Согласно клиническим рекомендациям «Рассеянный склероз» 2020 года [1], а также инструкциям по медицинскому применению лекар-

закупок за 2017–2018 годы

Объемы государственных закупок, руб.		
2017	2018	Прирост 2018, %
4 475 367 674,73	4 042 651 034,85	–10
2 157 223 702,06	1 955 605 601,95	–9
298 125,00	2 277 039,02	664
2 508 885 954,27	912 400 515,72	–64
536 618 969,31	1 004 700 866,18	87
467 803 365,76	1 009 208 110,88	116
2 985 367,00	136 528 857,85	4473
1 203 396 130,88	1 877 508 749,55	56
0	156 555 599,08	–
1 455 837 837,04	528 300 268,95	–64
12 808 417 126,05	11 625 736 644,03	–9

ственных препаратов, для терапии РРС в РФ зарегистрировано 11 лекарственных препаратов: интерферон бета-1а, интерферон бета-1b, пэгинтерферон бета-1а, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид, натализумаб, финголимод, алемтузумаб, окрелизумаб, кладрибин. Для терапии ППРС в РФ рекомендуется препарат окрелизумаб. Для терапии ВПРС в РФ могут назначаться лекарственные препараты интерферон бета-1а, интерферон бета-1b и окрелизумаб, при этом показание ВПРС как с обострениями, так и без обострений не зарегистрировано в инструкции по медицинскому применению ни у одного из перечисленных препаратов. Поэтому первым лекарственным препаратом, рекомендованным в терапии таких пациентов, после процедуры регистрации на территории РФ может стать новый ПИТРС – препарат сипонимод.

Объемы государственных закупок за 2017–2019 годы

МНН*	Объемы государственных закупок, упак.				
	2017	2018	Прирост 2018, %	2019	Прирост 2019, %
Интерферон бета-1а	416 258	410 886	–1,29	257 208	–37,40
Интерферон бета-1б	186 196	171 108	–8,10	214 554	25,39
Пэгинтерферон бета-1а	0	31	–	46 202	148 938,71
Глатирамера ацетат	179 118	124 795	–30,33	106 644	–14,54
Диметилфумарат	6802	520	–92,36	528	1,54
Терифлуноמיד	666	26 404	3864,56	30 715	16,33
Алемтузумаб	0	71	–	165	132,39
Натализумаб	11 788	19 009	61,26	26 297	38,34
Окрелизумаб	0	61	–	524	759,02
Финголимод	7600	3727	–50,96	2919	–21,68
Общий итог	808 427	756 611	–6,41	685 756	–9,36

*МНН – международное непатентованное наименование

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». Всероссийское общество неврологов, Российское общество нейрорадиологов, Медицинская Ассоциация врачей и центров рассеянного склероза, Российский комитет исследователей РС. 2020 г. 162 с. [Электронный ресурс]. URL: https://centrems.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRF.pdf (дата обращения 07.09.2020).

2. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Approval letter for Mayzent (siponimod) tablets [Электронный ресурс]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/209884Orig1s000Approv.pdf (дата обращения: 11.11.2019).

3. Государственный реестр лекарственных средств. РКИ № 163 (04.04.2019) [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/CI-PermissionMini.aspx?CIStatementGUID=c5731aef-e634-480b-8ce9-fc936fb52d6d&CIPermGUID=7568A065-D8EC-46E6-9CA8-1FC1DAD2FFA0> (дата обращения 13.12.2019).

в период с 1 января по 31 августа

Объемы государственных закупок, руб.				
2017	2018	Прирост 2018, %	2019	Прирост 2019, %
4 472 159 647,63	4 038 339 847,62	−9,70	2 736 344 869,68	−32,24
2 156 864 123,52	1 954 495 126,75	−9,38	2 440 165 310,10	24,85
0	828 230,06	—	1 035 721 283,35	124 952,37
2 505 604 551,83	908 399 087,08	−63,75	830 135 790,31	−8,62
504 025 940,35	28 490 458,03	−94,35	37 232 096,72	30,68
31 402 149,45	1 008 345 024,04	3111,07	975 885 981,28	−3,22
0	39 680 140,23	—	92 424 402,94	132,92
1 164 591 739,46	1 877 508 749,55	61,22	2 597 527 634,85	38,35
0	20 019 345,20	—	156 543 664,20	681,96
606 911 355,53	272 580 501,61	−55,09	213 625 036,60	−21,63
11 441 559 507,77	10 148 686 510,17	−11,30	11 115 606 070,03	9,53

4. *Montalban X., Arnold D.L., Weber M.S. et al. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis // N. Engl. J. Med. 2019 Jun 20; 380(25): 2406–2417. DOI: 10.1056/NEJMoa1901981 (Epub 2019 May 10).*

5. *Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. и др. «Прогрессирующие формы рассеянного склероза» Практическая медицина. 2018. № 10. С. 39–42.*

6. *Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Клабукова Д.Л. Практические аспекты дифференциального диагноза первично-прогрессирующего рассеянного склероза // Клиническая фармакология и терапия. 2018. № 5. С. 69–76.*

7. *Coret F., Pérez-Miralles F.C., Gascón F. et al. Onset of secondary progressive multiple sclerosis is not influenced by current relapsing multiple sclerosis therapies // Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin. 2018 Jun 26; 4(2): 2055217318783347. DOI: 10.1177/2055217318783347 (eCollection 2018 Apr-Jun).*

8. *Ontaneda D., Fox R.J., Chataway J. et al. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives // Lancet Neurol. 2015 Feb; 14(2): 208–23. DOI: 10.1016/S1474–4422(14)70264–9*

Регистрационные клинические исследования лекарственных

№ п/п	Наименование препарата	Дата начала	Дата окончания
1	ВAF312 (Сипонимод)	21.01.2013	31.12.2020
2	BCD-132	04.04.2019	29.12.2023
4	M2951 (Эвобрутиниб)	28.03.2017	30.09.2020

Таблица 5.4

препаратов для лечения рассеянного склероза

Наименование протокола	Фаза клинического исследования	Количество пациентов
№ СВАФ312А2304 «Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, проводимое в параллельных группах, с различной продолжительностью лечения исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Сипонимод (BAF312) у пациентов с вторично прогрессирующим рассеянным склерозом»	III	160
№ BCD-132–2 «Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое двойное маскированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата BCD-132 (ЗАО "БИОКАД", Россия) с использованием активного препарата сравнения (терифлуномид) для лечения пациентов с рассеянным склерозом»	II	430
№ MS200527–0086 «Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование II фазы по применению препарата M2951 с параллельной открытой группой активного контроля (Текфидера) у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом для оценки эффективности, безопасности, переносимости, фармакокинетики и биологической активности препарата»	II	51

Глава 6. ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ ПОДХОДОВ К НАЗНАЧЕНИЮ И ПОДБОРУ РЕЖИМА ТЕРАПИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Сегодня становятся все более распространенными персонализированные подходы к назначению, режиму дозирования, а также продолжительности применения лекарственных препаратов, в том числе ПИТРС, с помощью определенных выявленных маркеров. Один из таких примеров – назначение препарата натализумаб.

Терапия натализумабом показана пациентам, у которых не удается достичь полного адекватного контроля над заболеванием на фоне терапии ПИТРС первой линии, либо пациентам с быстро прогрессирующим, тяжело протекающим РРС. Несмотря на большой клинический опыт применения препарата в США и странах Европы, при его использовании имеется повышенный риск развития тяжелых оппортунистических инфекций, в частности ПМЛ, поэтому при терапии натализумабом очень важно четко соблюдать рекомендации по минимизации рисков от использования данного препарата для лечения РРС [1].

ПМЛ – это подострое прогрессирующее демиелинизирующее инфекционное заболевание ЦНС, связанное с поражением вещества головного мозга JC-вирусом. В настоящее время данный вирус относится к условно-патогенным вирусам, латентно существующим в организме человека и не вызывающим инфекционного процесса при первичной инвазии. Триггеры активации JC-вируса неизвестны, однако репликация вируса может быть результатом сочетания нескольких факторов риска, лидирующим из которых считают поражение клеточной и гуморальной иммунных систем [1].

Одной из рекомендаций перед назначением натализумаба является определение наличия антител к JC-вирусу с обязательным установлением их индекса до назначения лечения; это исследование необходимо и для пациентов, уже получающих терапию натализумабом, с неизвестным статусом антител к JC-вирусу для стратификации риска развития ПМЛ. Согласно рекомендациям по алгоритму выбора препарата и плану управления рисками терапии натализумабом у пациентов с РРС, в зависимости от ста-

туса JC-вируса пациента меняется длительность терапии натализумабом: при серонегативном статусе – длительность терапии не ограничена; при серопозитивном статусе с низким индексом антител ($\leq 1,5$) – до 72 месяцев; при серопозитивном статусе с высоким индексом антител ($> 1,5$) – до 24 месяцев. Обычно JC-вирус выявляется при электронно-микроскопическом или иммуногистохимическом исследовании в олигодендроцитах ЦНС. Кроме того, для верификации вируса используется диагностика с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) [2].

Стоит отметить, что одно из показаний к применению другого ПИТРС, алемтузумаба – завершение двух полных лет терапии натализумабом пациентов с высоким риском ПМЛ (согласно последней версии программы стратификации рисков на терапии натализумабом высокий риск развития ПМЛ отмечается у пациентов после завершения двух полных лет терапии натализумабом с индексом антител к JC-вирусу $> 1,5$) [2]. После прекращения терапии натализумабом выполняется МРТ головного мозга, и в случае подозрений на асимптоматическое развитие ПМЛ по данным МРТ рекомендовано проведение ПЦР для определения JC-вируса. Первый курс препаратом алемтузумаб проводится только при полном исключении ПМЛ [3].

Одним из показаний еще одного ПИТРС, окрелизумаба, является монотерапия при лечении пациентов с ремиттирующим типом РС в возрасте от 18 до 55 лет и уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов с целью замедления прогрессирования инвалидизации и уменьшения активности заболевания. Наиболее целесообразно его применение у следующих групп пациентов с РРС [4, 5]:

- пациенты с быстропрогрессирующим РРС или с высокоактивным РРС, не получавшие ранее терапии ПИТРС, у которых предполагаемый риск терапии другими высокоэффективными ПИТРС (натализумаб, алемтузумаб) превышает предполагаемую пользу – пациенты с индексом антител к вирусу JC-вирусу $> 1,5$, что позволяет относить их к группе высокого риска развития ПМЛ, в случае проведения терапии натализумабом;
- пациенты, завершившие два полных года терапии натализумабом в связи с высоким риском развития ПМЛ (индекс антител к JC-вирусу $> 1,5$);
- пациенты с ВПРС с обострениями и уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов (с 18 лет) с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями;

– пациенты с ППРС и уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов (с 18 лет) с целью предотвращения прогрессирования РС.

Таким образом, определение титра антител к JC-вирусу в крови – один из этапов назначения к применению натализумаба, а также алемтузумаба и окрелизумаба после терапии натализумабом.

Другим лекарственным препаратом, для которого требуется специфическая диагностика перед назначением в качестве терапии РС, является сипонимод. Основной фермент, ответственный за метаболизм сипонимода, – цитохром P450 (CYP) 2C9 [6, 7]. Генетический полиморфизм различных ферментов цитохрома P450 (CYP) человека является важной причиной межиндивидуальных различий в метаболизме лекарственных препаратов. CYP2C9 – это полиморфный фермент, который катализирует метаболизм многих известных лекарственных препаратов, таких как фенитоин, варфарин, толбутамид, лозартан, торасемид и другие нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе ибупрофен, диклофенак и напроксен [8].

Фермент CYP2C9 подвержен различным генетическим полиморфизмам, которые в значительной степени различаются у разных этнических групп [9]. Существуют шесть известных клинически значимых вариантов генотипа CYP2C9 из 60 известных аллелей: CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*2, CYP2C9*2/*3 и CYP2C9*3/*3 [10]. CYP2C9*1 – вариант дикого типа полиморфизма CYP2C9, он наиболее распространенный аллель, обнаруженный в большинстве популяций, тогда как CYP2C9*2 (11%) и CYP2C9*3 (7%) чаще встречаются только в европеоидных популяциях [11–13]. Три из полиморфных вариантов CYP2C9 – CYP2C9*2/*2, CYP2C9*2/*3 и CYP2C9*3/*3, могут приводить к клинически значимому снижению активности фермента, и пациентов с данными аллелями обычно относят к так называемым «слабым метаболизаторам», пациентам с ослабленным метаболизмом. В свою очередь, пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 относят к «сильным метаболизаторам» [10, 14].

Изучение ферментов, ответственных за метаболизм сипонимода, а также оценка потенциального влияния генетического полиморфизма CYP2C9 на фармакокинетические показатели и метаболизм сипонимода были проведены в исследовании Jin Y. et al., 2018 [6]. Исследование метаболизма *in vitro* проводилось с использованием образцов микросом клеток печени человека, а фенотипирование ферментов оценивалось с использованием метода корреляционного анализа. Была разработана и использована для прогнозирования влияния генетического полимор-

физма CYP2C9 на метаболизм сипонимода фармакокинетическая модель SimCYP. Модель SimCYP (SimCYP Ltd., Шеффилд, Великобритания) является симулятором абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции, она основана на популяционных показателях. Модель объединяет данные, полученные в доклинических исследованиях, а также данные исследований *in vitro* с соответствующими физико-химическими характеристиками препарата и лекарственных форм с демографической, физиологической и генетической информацией о различных популяциях пациентов с целью прогнозирования фармакокинетических параметров *in vivo* [15]. Симуляция SimCYP в исследовании Jin Y. et al., 2018 [6] проводилась для оценки влияния генетического полиморфизма CYP2C9 на общее распределение сипонимода у людей с различными как гомозиготными, так и гетерозиготными генотипами CYP2C9.

Корреляционный анализ показал, что CYP2C9 – основной фермент, ответственный за метаболизм сипонимода у человека. По сравнению с генотипом CYP2C9*1/*1 генотипы CYP2C9*3/*3 и CYP2C9*2/*2 продемонстрировали примерно 10- и трехкратное снижение метаболизма сипонимода соответственно.

По сравнению с носителями генотипа CYP2C9*1/*1 скорость метаболизма сипонимода *in vitro* у носителей генотипов CYP2C9*2/*2 и CYP2C9*3/*3 была существенно ниже. Скорость образования гидроксилированного метаболита снижалась примерно в 3 раза в образцах микросом клеток печени с генотипом CYP2C9*2/*2 по сравнению с образцами с генотипом CYP2C9*1/*1. При этом наблюдалось большее снижение (до 10 раз) образования гидроксилированного метаболита в образцах с генотипом CYP2C9*3/*3. Данные результаты подтверждают потенциальную роль генетического полиморфизма в метаболизме сипонимода.

В табл. 6.1. представлены смоделированные по результатам исследования Jin Y. et al., 2018 [6] показатели концентрации в плазме крови в зависимости от времени и прогнозируемые фармакокинетические параметры после введения однократной пероральной дозы сипонимода 0,25 мг в различных генетических полиморфизмах CYP2C9.

По результатам исследования Jin Y. et al., 2018 [6] период полувыведения сипонимода увеличился с 33 часов у носителей генотипа CYP2C9*1/*1 до 104 часов у носителей генотипа CYP2C9*2/*3 и 170 часов у носителей генотипа CYP2C9*3/*3. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови у носителей генотипа CYP2C9*1/*1 было ниже, чем у но-

сителей других генотипов, и составило 4,22 часа. Значение общего клиренса у носителей генотипа CYP2C9*1/*1 было выше, чем у носителей других генотипов, и составило 4,01 л/ч.

Таблица 6.1

Прогнозирование фармакокинетических параметров в различных подгруппах генотипа CYP2C9 с использованием симуляции SimCYP после введения однократной пероральной дозы сипонимода

Параметр	Генотип CYP2C9				
	*1/*1	*1/*2	*2/*2	*2/*3	*3/*3
Максимальная концентрация в плазме крови, мкг/мл	1,32	1,37	1,44	1,37	1,47
Среднее значение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови, ч	4,22	4,92	5,37	6,17	5,92
Период полувыведения ($T_{1/2}$), ч	33	42	78	104	170
Общий клиренс, л/ч	4,01	2,78	1,49	1,35	0,90

Оценка фармакокинетических показателей, а также профиля безопасности сипонимода у здоровых людей с тремя различными вариантами генотипа CYP2C9 также проводились в исследовании Gardin A. et al., 2018 [16]. В исследование были включены здоровые мужчины и женщины в возрасте 18–70 лет с индексом массы тела от 18 до 30 кг/м², массой тела ≥50 кг и генотипами CYP2C9*1/*1, CYP2C9*2/*3 и CYP2C9*3/*3 (n = 24).

Результаты оценки фармакокинетических показателей сипонимода в зависимости от генотипа CYP2C9, полученные в исследовании Gardin A. et al., 2018 [16], представлены в табл. 6.2.

По результатам исследования Gardin A. et al., 2018 [16] среднее значение максимальной концентрации увеличилось на 21 и 16% у носителей генотипов CYP2C9*2/*3 и CYP2C9*3/*3 соответственно по сравнению с носителями генотипа CYP2C9*1/*1. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации составило 5 часов и 4 часа у носителей генотипов CYP2C9*2/*3 и CYP2C9*3/*3 соответственно, что сопоставимо с таковым для носителей генотипа CYP2C9*1/*1 (4 часа). При этом период полувыведения был увеличен до 50,9 и 126 часов у носителей генотипов CYP2C9*2/*3 и CYP2C9*3/*3 соответственно по сравнению с генотипом CYP2C9*1/*1 (28,1 часа).

Изменения фармакокинетических показателей сипонимода у участников исследования с различными генотипами CYP2C9 указывают на то, что сниженная ферментативная активность CYP2C9 не влияет на фазу абсорбции сипонимода, но продлевает фазу выведения из организма. Данные результаты подтверждают важность определения полиморфизма CYP2C9 у человека для дальнейшего прогнозирования метаболизма сипонимода.

Таблица 6.2

**Результаты оценки фармакокинетических показателей сипонимода
в зависимости от генотипа CYP2C9**

Параметр	Генотип		
	CYP2C9*1/*1 (n = 12)	CYP2C9*2/*3 (N = 6)	CYP2C9*3/*3 (N = 6)
Максимальная концентрация в плазме крови, нг/мл	2,03 (17,2)	2,45 (13,1)	2,35 (29,0)
Среднее значение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови (диапазон), ч	4,0 (2,0; 6,0)	5,0 (4,0; 8,0)	4,0 (4,0; 16,0)
Период полувыведения ($T_{1/2}$), ч	28,1 (18,5)	50,9 (31,7)	126 (12,7)
Общий клиренс, л/ч	3,6 (21,2)	1,7 (15,7)	0,9 (22,4)

Таким образом, согласно полученным результатам исследований Jin Y. et al., 2018 [6] и Gardin A. et al., 2018 [16], в зависимости от полиморфизма CYP2C9 у препарата сипонимод может увеличиваться фаза его выведения из организма, в связи с чем перед терапией данным препаратом рекомендовано проведение генетического типирования с целью определения генотипа CYP2C9.

В России частота носительства различных генотипов CYP2C9 была определена на примере применения варфарина [8]. Индивидуальная чувствительность к варфарину также обусловлена полиморфизмом цитохрома P450 CYP2C9, который является ключевым ферментом в окислении и клиренсе варфарина [17–19]. В исследовании Сироткиной О.В. и др., 2004 [8] определялись частоты встречаемости наиболее значимых полиморфных вариантов гена CYP2C9 CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в популяции Санкт-Петербурга, а также проводилась оценка зависимости ин-

дивидуальной чувствительности к варфарину от наличия вышеуказанных структурных полиморфизмов гена CYP2C9.

В исследование были включены 297 человек – жители Санкт-Петербурга в возрасте 15–75 лет. Из них 186 мужчин были здоровы, 57 мужчин и 54 женщины наблюдались по поводу тромбозов различной локализации или повышенного риска тромбообразования. Определения аллельных вариантов гена CYP2C9 проводилось с помощью ПЦР и последующего рестрикционного анализа с использованием эндонуклеаз Kpn I, Ava II и Mph 1103 I («Fermentas», Литва) и олигонуклеотидов («Литех», Москва).

По результатам исследования Сироткиной О.В. и др., 2004 [8] частоты распределения генотипов CYP2C9 составили: CYP2C9*1 – 82,66%, CYP2C9*2 – 11,11%, CYP2C9*3 – 6,32%, соответственно. Частота носительства CYP2C9*2 или CYP2C9*3 аллеля достигала 32%. Полученные частоты аллельных вариантов гена CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга соответствуют таковым в европейских популяциях [11–13]. Необходимо отметить, что авторами не было выявлено ни одного носителя CYP2C9*3 аллеля в гомозиготном состоянии.

Было показано, что необходимая ежедневная доза варфарина у носителей аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 существенно ниже, чем у лиц с CYP2C9*1. Таким образом, генетические полиморфизмы CYP2C9 детерминируют концентрацию варфарина в плазме крови и, соответственно, степень гипокоагуляции. Анализ индивидуальной чувствительности к варфарину показал, что носители CYP2C9*2 и CYP2C9*3 аллелей быстрее достигают терапевтического уровня гипокоагуляции в период индукции и требуют достоверно меньшей недельной дозы препарата для поддержания терапевтического уровня. Причем среди обследованных пациентов наибольший вклад в эти различия вносил аллель CYP2C9*3.

Функционально значимые полиморфизмы CYP2C9, обуславливающие снижение его ферментативной активности, являются причиной развития побочных реакций для лекарств, которые метаболизируются данным ферментом. Это наглядно проиллюстрировано на примере варфарина: передозировка препарата приводит к серьезным геморрагическим осложнениям, причем риск кровотечения при долгосрочной терапии варфарином выше именно у носителей мутантных аллелей [17].

Результаты исследования Сироткиной О. В. и др., 2004 [8] показывают, что внедрение в клиническую практику генетического типирования аллельных вариантов гена CYP2C9 может служить важным дополнением к мониторингу терапии варфарином.

Таким образом, существуют определенные подходы к назначению, режиму дозирования, а также продолжительности применения лекарственных препаратов, показанных для терапии РС, таких как натализумаб, алемтузумаб, окрелизумаб и сипонимод. Одним из этапов назначения к применению натализумаба, а также алемтузумаба и окрелизумаба после терапии натализумабом является определение титра антител к JC-вирусу в крови. Для сипонимода обязательный этап перед назначением – определение генотипа фермента СУР2С9. Учитывая риск развития ПМЛ при применении натализумаба, алемтузумаба и окрелизумаба, а также зависимость индивидуальной чувствительности пациентов к сипонимоду и варфарину от генотипа СУР2С9, внедрение в широкую клиническую практику методов определения титра антител к JC-вирусу и методов генотипирования пациентов на полиморфные варианты СУР2С9 до начала терапии является весьма целесообразным для оптимизации сроков начала терапии, подбора требуемой дозы препарата и предотвращения нежелательных явлений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *Давыдовская М.В., Евдошенко Е.П., Хачанова Н.В.* и др. Алгоритм диагностики и ведения пациента с натализумаб-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией / Департамент здравоохранения города Москвы. Методические рекомендации № 15. 2017. 42 с.

2. *Давыдовская М.В.* и др. Рекомендации по алгоритму выбора препарата и плану управления рисками терапии Натализумабом у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2016. Т. 116, № 10. С. 79–97.

3. *Алифирова В.М., Бисага Г.Н., Бойко А.Н.* и др. Клинические рекомендации по применению препарата алемтузумаб. 28 с.

4. *Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Хачанова Н.В.* и др. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом. 32 с.

5. Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». Всероссийское общество неврологов, Российское общество нейрорадиологов, Медицинская Ассоциация врачей и центров рассеянного склероза, Российский комитет исследователей РС. 2020 г. 162 с. [Электронный ресурс]. URL: https://centremms.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRF.pdf (дата обращения 07.09.2020).

6. Jin Y., Borell H., Gardin A., Ufer M., Huth F., Camenisch G. In vitro studies and in silico predictions of fluconazole and CYP2C9 genetic polymorphism impact on siponimod metabolism and pharmacokinetics // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018; 74: 455–64.

7. Shakeri-Nejad K., Aslanis V., Veldandi U.K., Mooney L., Pezous N., Brendani B. et al. Effects of therapeutic and supratherapeutic doses of siponimod (BAF312) on cardiac repolarization in healthy subjects // Clin. Ther. 2015; 37: 2489–505.

8. Сироткина О.В. и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином // Российский кардиологический журнал. 2004. № 6.

9. Kim K., Johnson J.A., Derendorf H. Differences in drug pharmacokinetics between East Asians and Caucasians and the role of genetic polymorphisms // J. Clin. Pharmacol. 2004; 44(10): 1083–1105. <https://doi.org/10.1177/0091270004268128>

10. Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee (2016) CYP2C9 allele nomenclature [Электронный ресурс]. URL: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C9> (дата обращения 13.12.2019).

11. Van Schaik R.H. Dose adjustments based on pharmacogenetics of CYP450 enzymes. EJIFCC19(1): 42–47 (eCollection 2008).

12. Kirchheiner J., Brockmöller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms // Clin. Pharmacol. Ther. 2005; 77(1): 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.08.009>

13. Scott S.A., Khasawneh R., Peter I., Kornreich R., Desnick R.J. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups // Pharmacogenomics 2010; 11(6): 781–791. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.49>.

14. Van Booven D., Marsh S., McLeod H., Carrillo M.W., Sangkuhl K., Klein T.E., Altman R.B. Cytochrome P450 2C9-CYP2C9. // Pharmacogenet. Genomics. 2010; 20(4): 277–281. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283349e84>

15. Jamei M., Marciniak S., Feng K., Barnett A., Tucker G., Rostami-Hodjegan A. The simcyp population-based ADME simulator. Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol. 2009; 5(2): 211–223. <https://doi.org/10.1517/17425250802691074>

16. Gardin A. et al. Effect of fluconazole coadministration and CYP2C9 genetic polymorphism on siponimod pharmacokinetics in healthy subjects // Clinical pharmacokinetics. 2019. Vol. 58, № 3. P. 349–361.

17. Higashi M.K., Veenstra D.L., Kondo L.M. et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation 2 related outcomes during warfarin therapy // JAMA. 2002. Vol. 287. P. 1690–1698.

18. Tabrizi A.R., Zehnbaauer B.A., Borecki I.B. et al. The frequency and

effects of cytochrome P450 (CYP) 2C9 polymorphisms in patients receiving warfarin // *J. Am. Coll. Surg.* 2002. Vol. 194. P. 267–273.

19. *Tassies D., Freire C., Puaan J., Maragall S.* et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol: cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms influence dose requirements and stability of anticoagulation // *Haematologica.* 2002. Vol. 87. P. 1185–1191.

Глава 7. АНАЛИЗ ДАННЫХ О КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ ВТОРИЧНО ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Поскольку новой и пока единственной возможной опцией терапии пациентов с ВПРС как с обострениями, так и без обострений в РФ после прохождения процедуры регистрации может стать лекарственный препарат сипонимод, был проведен систематический обзор его эффективности и безопасности у взрослых пациентов ВПРС, а также у взрослых пациентов с РРС.

В результате проведенного систематического поиска было найдено РКИ BOLD, на основе которого было опубликовано две работы – Karpos L. et al., 2016 [1] и Selmaj K. et al., 2013 [2], где оценивалась эффективность и безопасность сипонимода в сравнении с плацебо для лечения пациентов с РРС. Также по результатам систематического поиска было найдено РКИ Karpos L. et al., 2018 (EXPAND) [3], в котором оценивалась эффективность и безопасность сипонимода в сравнении с плацебо для лечения пациентов с ВПРС. По результатам систематического поиска было найдено также РКИ Евдошенко Е.П. и др., 2019 (EXPAND) [4], выполненное на российской популяции пациентов. В этой работе оценивалась эффективность и безопасность сипонимода в сравнении с плацебо для лечения пациентов с ВПРС. Исследований, в которых проводилась бы прямая оценка эффективности сипонимода в сравнении с окрелизумабом, алемтузумабом, натализумабом и финглимодом для лечения пациентов с РРС и ВПРС, по результатам систематического поиска не найдено.

В РКИ EXPAND [3, 4] были включены пациенты от 18 до 60 лет с уровнем EDSS от 3,0 до 6,5 с ВПРС и подтвержденным прогрессированием инвалидизации (ППИ) в течение двух лет до начала исследования. Диагноз ВПРС установлен на основании РРС в анамнезе, определенном на основании прогрессирующего увеличения степени ППИ (продолжительностью не менее шести месяцев) в отсутствие рецидивов или вне зависимости от рецидивов [3].

Первичным критерием эффективности в РКИ EXPAND [3, 4] являлось время до достижения ППИ, подтвержденной при плановом посещении в течение трех месяцев, определяемой как увеличение на 1 балл, если исходный уровень EDSS 3,0–5,0, или увеличе-

ние на 0,5 балл, если исходный уровень EDSS 5,5–6,5. Ключевыми вторичными критериями эффективности в РКИ EXPAND [3, 4] являлись: время до достижения 20% показателя ухудшения (ПУ) по тесту ходьбы на 25 шагов (англ. 25-foot walk test, 25-FWT), подтвержденного в течение трех месяцев (20% ПУ 25-FWT). Дополнительными вторичными конечными точками исследования были время до достижения ППИ в течение шести месяцев и среднегодовая частота обострений (СЧО). Критериями безопасности являлись частота возникновения любых нежелательных явлений (НЯ) и частота возникновения серьезных НЯ.

В РКИ BOLD [1, 2] были включены пациенты от 18 до 55 лет с уровнем инвалидизации по расширенной шкале инвалидизации EDSS от 0 до 5,0. Критерием включения являлось наличие хотя бы одного рецидива в течение предшествующего года, а также два документально подтвержденных рецидива в течении предшествующих двух лет, один или несколько очагов, накапливающих гадолиний, на их базовых МРТ.

Первичным критерием эффективности в РКИ BOLD [1, 2] являлась частота снижения ежемесячного числа комбинированных новых очагов в течении трех месяцев. Другим критерием эффективности была СЧО. Критериями безопасности являлись частота возникновения любых НЯ и частота возникновения серьезных НЯ.

Также по результатам систематического поиска были найдены и отобраны публикации по оценке эффективности и безопасности применения ПИТРС второй линии в сравнении с плацебо у пациентов с РРС.

В РКИ Karoor R. et al., 2018 (ASCEND) [5] (N = 889) оценивалась эффективность и безопасность натализумаба в дозировке 30 мг каждые четыре недели в сравнении с плацебо для лечения пациентов с ВПРС. В исследование были включены пациенты от 18 до 58 лет с уровнем EDSS от 3,0 до 6,5 с ВПРС и ППИ в течение одного года до начала исследования. Из исследования исключались пациенты с наличием рецидива в течение трех месяцев до рандомизации [5].

Первичным критерием эффективности в РКИ ASCEND [5] было время до достижения ППИ, подтвержденной в течение шести месяцев, определяемое как увеличение на 1 балл, если исходный уровень EDSS 3,0–5,5, или увеличение на 0,5 балл, если исходный уровень EDSS 6,0–6,5. Дополнительными критерием эффективности являлась СЧО, а критериями безопасности – частота возникновения любых НЯ и частота возникновения серьезных НЯ.

В РКИ Kappos L. et al., 2011 [6] (N = 273) оценивалась эффек-

тивность и безопасность окрелизумаба в сравнении с плацебо у пациентов с РРС. В исследование были включены пациенты от 18 до 55 лет с уровнем EDSS от 1 до 6. Критерием исключения из исследования было наличия ВППС или первично прогрессирующего рассеянного склероза. Критерием эффективности в исследовании являлось наличие СЧО на 24 и 48 неделе, а критериями безопасности – частота возникновения любых НЯ и частота возникновения серьезных НЯ.

В мета-анализе La Mantia L. et al., 2016 [7] (N = 5152), в котором оценивалась эффективность финглимода с плацебо, было включено шесть исследований. В мета-анализе рассматривались пациенты с РРС старше 18 лет с уровнем EDSS от 0 до 6. Критерием эффективности в исследовании являлось СЧО 6, 12 и 24 месяца.

7.1. Анализ клинической эффективности методов терапии вторично прогрессирующего рассеянного склероза

В табл. 7.1 и 7.2 представлена оценка эффективности сипонимода в сравнении с плацебо у пациентов с РРС по снижению ежемесячного числа комбинированных новых очагов в течении трех месяцев и СЧО в течение шести месяцев.

Таблица 7.1

Оценка эффективности сипонимода в сравнении с плацебо у взрослых пациентов с РРС по критерию частоты снижения ежемесячного числа комбинированных новых очагов в течении трех месяцев

Вмешательство	Препарат сравнения	Частота снижения ежемесячного числа комбинированных новых очагов в течение трех месяцев по сравнению с плацебо
Сипонимод 10 мг	Плацебо	82, 95% ДИ (70; 90)
Сипонимод 2 мг		72, 95% ДИ (57; 84)
Сипонимод 1,25 мг		66, 95% ДИ (48; 80)
Сипонимод 0,5 мг		50, 95% ДИ (29; 69)
Сипонимод 0,25 мг		35, 95% ДИ (17; 57)

По результатам РКИ BOLD [1] частота снижения ежемесячного числа комбинированных новых очагов в течение трех месяцев у пациентов с РРС по сравнению с плацебо составила 35, 95% ДИ (17; 57) для сипонимода в дозировке 0,25 мг, 50, 95% ДИ (29; 69) для сипонимода в дозировке 0,5 мг, 66, 95% ДИ (48; 80) для сипонимода в дозировке 1,25 мг, 72, 95% ДИ (57; 84) для сипонимода в дозировке 2 мг и 82, 95% ДИ (70; 90) для сипонимода в дозировке 10 мг.

Таблица 7.2

Оценка эффективности сипонимода в сравнении с плацебо у взрослых пациентов с РРС по критерию СЧО в течение шести месяцев

Вмешательство	Значение СЧО* в течение шести месяцев
Сипонимод 10 мг	0,30 (p = 0,1478)
Сипонимод 2 мг	0,20 (p = 0,0408)
Сипонимод 0,5 мг	0,61 (p = 0,8986)
Плацебо	0,58

*СЧО – среднегодовая частота обострений

По результатам РКИ BOLD [1] по критерию СЧО в течении шести месяцев у пациентов с РРС сипонимод в дозировке 2 мг статистически значимо эффективнее плацебо: 0,20 по сравнению с 0,58 (p = 0,0408). Статистически значимые различия отсутствуют между сипонимодом в дозировках 10 и 0,5 мг и плацебо по критерию СЧО в течении 6 месяцев у пациентов с РРС: 0,30 (p = 0,1478) для дозировки 10 мг и 0,61 (p = 0,8986) для дозировки 0,5 мг по сравнению 0,58.

В табл. 7.3 представлена оценка эффективности сипонимода в сравнении с плацебо у взрослых пациентов с ВПРС по критерию эффективности время до ППИ, подтвержденной в течение трех и шести месяцев, время до достижения 20% показателя ухудшения по тесту 25-FWT, подтвержденного в течение трех месяцев (20% ПУ 25-FWT), СЧО.

По результатам РКИ Kappos L. et al., 2018 (EXPAND) [3] сипонимод статистически значимо эффективнее плацебо у взрослых пациентов с ВПРС по критериям:

**Оценка эффективности сипонимода в сравнении с плацебо
в течение трех месяцев и шести месяцев и время
от исходного уровня T25FW,**

Критерий эффективности	Вмешательство
Время до ППИ в течение трех месяцев	Сипонимод
Время до достижения 20% показателей ухудшения по тесту 25-FWT, подтвержденного в течение трех месяцев (20% ПУ 25-FWT)	Сипонимод
Время до ППИ*** в течение шести месяцев	Сипонимод
СЧО****	Сипонимод

*Отношение угроз (ОУ) = 1,0 соответствует отсутствию различий в эффективности; ОУ < 1,0 – сипонимод эффективнее плацебо; ОУ > 1,0 – плацебо эффективнее сипонимода

**ДИ – доверительный интервал. Показывает различие вероятностей наступления изучаемого исхода в сравниваемых группах: если ДИ включает 1, то вероятности статистически значимо не различаются, если ДИ не включает 1 – вероятности статистически значимо различаются

*** ППИ – подтвержденное прогрессирование инвалидизации

**** СЧО – среднегодовая частота обострений

+Для смешанной популяции пациентов исследования EXPAND для критерия эффективности СЧО было рассчитано значение относительного риска (ОР), 95% ДИ

- Время до ППИ в течение трех месяцев: ОУ 0,79, 95% ДИ (0,65; 0,95);
- Время до ППИ в течение шести месяцев: ОУ 0,74, 95% ДИ (0,60; 0,92);
- СЧО: ОР 0,45, 95% ДИ (0,34; 0,59).

По результатам РКИ Karpos L. et al., 2018 (EXPAND) [3] отсутствуют статистически значимые различия между сипонимодом и плацебо у взрослых пациентов с ВПРС по критерию времени до достижения 20% ухудшения показателей по тесту 25-FWT,

у взрослых пациентов с ВПРС по критерию время до ППИ до достижения ухудшения на более 20% подтвержденного через три месяца, СЧО

Препарат сравнения	ОУ* (95% ДИ**)	
	Смешанная популяция исследования EXPAND [3]	Российская популяция исследования EXPAND [4]
Плацебо	0,79 (0,65; 0,95)	0,46 (0,22; 0,94)
Плацебо	0,94 (0,80; 1,10)	0,71 (0,38; 1,35)
Плацебо	0,74 (0,60; 0,92)	0,33 (0,15; 0,76)
Плацебо	0,45 (0,34; 0,59) ⁺	0,386 (0,165; 0,902)

подтвержденного в течение трех месяцев (20% ПУ 25-FWT): ОУ 0,94, 95% ДИ (0,80; 1,10).

По результатам РКИ Евдошенко Е.П. и др., 2019 (EXPAND [4] сипонимод статистически значимо эффективнее плацебо у взрослых пациентов с ВПРС в российской популяции по критериям:

- Время до ППИ в течение трех месяцев: ОУ 0,46, 95% ДИ (0,22; 0,94);
- Время до ППИ в течение шести месяцев: ОУ 0,33, 95% ДИ (0,15; 0,76);
- СЧО: ОУ 0,386, 95% ДИ (0,165; 0,902).

По результатам РКИ Евдошенко Е.П. и др., 2019 (EXPAND [4] отсутствуют статистически значимые различия между сипонимодом и плацебо у взрослых пациентов с ВПРС в российской популяции по критерию времени до достижения 20% ухудшения показателей по тесту 25-FWT, подтвержденному в течение трех месяцев (20% ПУ 25-FWT): ОУ 0,71, 95% ДИ (0,38; 1,35).

По результатам выполненного систематического поиска не было найдено исследований, в которых проводилось бы прямое сравнение эффективности сипонимода с натализумабом, окре-

**Основные характеристики РКИ EXPAND Karpos L. et al., 2018 [3],
2018 [5], РКИ Karpos L. et al., 2011 [6]**

Характеристика	РКИ Евдошенко Е.П. и др., 2019 (EXPAND) [4],	РКИ EXPAND Karpos L. et al., 2018 [3]
Дизайн	Ослепленное РКИ	Ослепленное РКИ
Количество включенных пациентов	N = 94	N = 1651
Уровень EDSS	3,0–6,5	3,0–6,5
Период времени за который наблюдалась документально подтвержденная прогрессия заболевания	2 года	2 года
Наличие предшествующей интерферон-содержащей терапии	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют
Исследуемое вмешательство	Сипонимод	Сипонимод
Популяция	ВПРС	ВПРС
Общий контроль	Плацебо	Плацебо
Возраст пациентов	≥18 лет	≥18 лет

лизумабом и финголимодом у пациентов с ВПРС. Для получения научно-обоснованных оценок сравнительной эффективности медицинской технологии (лекарственного препарата, вакцины и т.п.) при отсутствии прямых сопоставительных клинических исследований предложена методика их непрямого сравнения

**РКИ Евдошенко Е.П. и др. [4], РКИ Kapoor R. et al.,
и мета-анализа La Mantia L. et al., 2016 [7]**

РКИ Kapoor R. et al., 2018 [5]	РКИ Kappos L. et al., 2011 [6]	La Mantia L. et al., 2016 [7]
Ослепленное РКИ	Ослепленное РКИ	Мета-анализ (6 исследований)
N = 889	N = 273	N = 5 152
3,0–6,5	1–6	0–6
1 год	3 года	Данные отсутствуют
Пациенты исключались из исследования при наличии интерферон-содержащей терапии в течение 4 недель до рандомизации	Пациенты исключались из исследования при наличии интерферон-бетта терапии в течение 12 недель до рандомизации	Данные отсутствуют
Натализумаб	Окрелизумаб	Финглимод
ВПРС	PPC	PPC
Плацебо	Плацебо	Плацебо
≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет

относительно общего для них контроля (англ. Adjusted Indirect Treatment Comparison) [8]. Таким общим контролем может быть как плацебо, так и стандартная (базисная) терапия, либо другой лекарственный препарат. Методика непрямого сравнения позволяет получить надежные результаты, но только в том случае,

если соблюден правильный методологический подход к ее применению [9].

Далее рассматривается возможность непрямого сравнения эффективности сипонимода с эффективностью натализумаба, окрелизумаба и финглимода. В результате проведенного систематического поиска был найден РКИ Кароор R. et al., 2018 (ASCEND) [5], в котором оценивалась эффективность натализумаба в сравнении с плацебо у взрослых пациентов с ВПРС по критерию время достижения ППИ, подтвержденной в течение шести месяцев и СЧО. В результате проведенного систематического поиска был найден РКИ Карпос L. et al., 2011 [6], в котором оценивалась эффективность окрелизумаба по сравнению с плацебо. Также в исследование был включен мета-анализ La Mantia L. et al., 2016 [7], в котором оценивалась эффективность финглимода с плацебо.

Рассмотрим возможность выполнения непрямого сравнения сипонимода с натализумабом, окрелизумабом и финглимодом, используя плацебо в качестве общего контроля. В табл. 7.4 представлены основные характеристики РКИ EXPAND (Карпос L. et al., 2018 [3], Евдошенко Е.П. и др., 2019 [4]), РКИ Кароор R. et al., 2018 [5], РКИ Карпос L. et al., 2011 [6] и мета-анализа La Mantia L. et al., 2016 [7].

При выполнении непрямого сравнения сипонимода с натализумабом у пациентов с ВПРС, используя результаты публикаций РКИ EXPAND [3, 4] и РКИ Кароор R. et al., 2018 [5], необходимо учитывать наличие гетерогенности в характеристиках популяций, включенных в данные исследования (табл. 7.4):

- В РКИ EXPAND [3, 4] период времени, за который наблюдалась прогрессия заболевания, составил два года, в то время как в РКИ Кароор R. et al., 2018 [5] – один год;
- В РКИ Кароор R. et al., 2018 [5] исключали пациентов, которые получали интерферон-содержащую терапию в течение четырех недель до рандомизации, в то время как в РКИ EXPAND [3, 4] такие данные отсутствуют;
- В РКИ Евдошенко Е. П. и др., 2019 (EXPAND) [4] включена только российская популяция пациентов с ВПРС, в то время как РКИ Кароор R. et al., 2018 [5] является международным многоцентровым исследованием.

Данные различия в характеристиках популяций, включенных в РКИ EXPAND [3, 4] и РКИ Кароор R. et al., 2018 [5], которые могут составить сеть доказательств непрямого сравнения эффективности сипонимода с натализумабом у взрослых пациентов с ВПРС, являются допущениями.

Провести не прямое сравнение на основании результатов РКИ EXPAND Karpos L. et al., 2018 [3] и результатов РКИ Karpos et al., 2011 [6] и мета-анализа La Mantia L. et al., 2016 [7], не представляется возможным, так как исследование Karpos L. et al., 2018 [3] было проведено на популяции пациентов с ВПРС, в то время как в РКИ Karpos et al., 2011 [6] и мета-анализе La Mantia L. et al., 2016 [7] – популяция пациентов с РРС. Выполнение непрямого сравнения с использованием разных популяций пациентов, а также в виду наличия существенной гетерогенности, является некорректным.

7.2. Анализ клинической безопасности методов терапии вторично прогрессирующего рассеянного склероза

Анализ клинической безопасности сипонимода в сравнении с плацебо у взрослых пациентов с РРС проводился в одном РКИ BOLD [2].

Таблица 7.5

Оценка безопасности сипонимода в сравнении с плацебо у пациентов с РРС по критерию частоты возникновения любых НЯ и частоты возникновения серьезных НЯ по результатам РКИ Selmaj K. et al., 2013 [2]

Критерий безопасности	Сипонимод					Плацебо
	10 мг	2 мг	1,25 мг	0,5 мг	0,25 мг	
Частота возникновения любых НЯ, %	96	98	69	86	74	80
Частота возникновения серьезных НЯ, %	6	8	5	19	0	0

В табл. 7.5 представлена оценка безопасности сипонимода в сравнении с плацебо у взрослых пациентов с РРС по критерию частоты возникновения любых НЯ и частоты возникновения серьезных НЯ.

По результатам РКИ BOLD [2] частота возникновения любых НЯ у пациентов с РРС была ниже в группе, получающей сипонимод в дозировках 1,25 и 0,25 мг, по сравнению с группой контроля, получающей плацебо: 69 и 74% по сравнению с 80%. В группе пациентов с РРС, получающей сипонимод в дозиров-

ках 10, 2 и 0,5 мг, частота возникновения любых НЯ была выше по сравнению с группой контроля, получающей плацебо: 96, 98 и 86% по сравнению с 80%. Частота возникновения серьезных НЯ у пациентов с РРС составила 6, 8, 5 и 19% для группы, получающей сипонимод в дозировках 10, 2, 1,25 и 0,5 мг соответственно. Серьезные НЯ у пациентов с РРС отсутствовали в группе, получающей сипонимод в дозировке 0,25 мг, а также в группе контроля.

Анализ клинической безопасности сипонимода в сравнении с плацебо, у взрослых пациентов с ВПРС проводился в одном РКИ EXPAND [3, 4]. В табл. 7.6 представлена оценка безопасности сипонимода в сравнении с плацебо у взрослых пациентов с ВПРС по критерию частоты возникновения любых НЯ и частоты возникновения серьезных НЯ.

Таблица 7.6

Оценка безопасности сипонимода в сравнении с плацебо у пациентов с ВПРС по критерию частоты возникновения любых НЯ и частоты возникновения серьезных НЯ по результатам РКИ EXPAND [3, 4]

Критерий безопасности	Сипонимод	Плацебо	Сипонимод	Плацебо
	Смешанная популяция исследования EXPAND [3]		Российская популяция исследования EXPAND [4]	
Частота возникновения любых НЯ, %	89	82	63,5	58,1
Частота возникновения серьезных НЯ, %	18	15	4,8	6,5

По результатам РКИ Karpos L. et al., 2018 (EXPAND) [3] частота возникновения любых НЯ у пациентов с ВПРС была выше в группе, получающей сипонимод, по сравнению с группой контроля, получающей плацебо: 89% по сравнению с 82%. По результатам РКИ Евдошенко Е.П. и др., 2019 (EXPAND) [4] частота возникновения любых НЯ у пациентов с ВПРС в российской популяции была выше в группе, получающей сипонимод, по сравнению с группой контроля, получающей плацебо: 63,5% по сравнению с 58,1%.

Частота возникновения серьезных НЯ по результатам РКИ Karpos L. et al., 2018 (EXPAND) [3] у пациентов с ВПРС была выше в группе, получающей сипонимод, по сравнению с группой

контроля, получающей плацебо: 18% по сравнению с 15%. Частота возникновения серьезных НЯ по результатам РКИ Евдошенко Е.П. и др., 2019 (EXPAND) [4] у пациентов с ВПРС в российской популяции была ниже в группе, получающей сипонимод, по сравнению с группой контроля, получающей плацебо: 4,8% по сравнению с 6,5%.

Таким образом, по результатам РКИ BOLD [1, 2] сипонимод в дозировке 2 мг статистически значимо эффективнее плацебо по критерию СЧО в течении шести месяцев у пациентов с РРС. Статистически значимые различия между сипонимодом (в дозировке 10 мг и 0,5 мг) и плацебо по критерию СЧО в течении шести месяцев у пациентов с РРС отсутствуют.

По результатам РКИ EXPAND [3, 4] сипонимод статистически значимо эффективнее плацебо у взрослых пациентов с ВПРС по критериям: время до ППИ в течение трех месяцев, время до ППИ в течение шести месяцев, СЧО. По результатам РКИ EXPAND [3, 4] отсутствуют статистически значимые различия между сипонимодом и плацебо у взрослых пациентов с ВПРС по критерию времени до достижения 20% ухудшения показателей по тесту 25-FWT, подтвержденного в течение трех месяцев.

При выполнении непрямого сравнения сипонимода с натализумабом у пациентов с ВПРС, используя результаты публикаций РКИ EXPAND [3, 4] и РКИ Кароор R. et al., 2018 [5], необходимо учитывать наличие гетерогенности в характеристиках популяций, включенных в данные исследования, и принять определенные допущения проведения данного вида клинического исследования. Проведение непрямого сравнения на основании результатов РКИ EXPAND [3, 4], РКИ Kappos L. et al., 2011 [6] и мета-анализа La Mantia L. et al., 2016 [7] не представляется возможным в виду различий в исследуемых популяциях, а также наличия существенной гетерогенности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *Kappos L. et al.* Safety and efficacy of siponimod (BAF312) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: dose-blinded, randomized extension of the phase 2 BOLD study // *JAMA Neurology*. 2016; 73(9): 1089–1098.

2. *Selmaj K. et al.* Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study // *The Lancet Neurology*. 2013; 12(8): 756–767.

3. *Kappos L.* et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study // *The Lancet*. 2018; 391(10127): 1263–1273.

4. *Евдошенко Е.П., Неофидов Н.А., Бахтиярова К.З.* и др. Эффективность и безопасность сипонимода у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019. Т. 119, № 10. С. 110–119.

5. *Kapoor R.* et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension // *The Lancet Neurology*. 2018; 17(5): 405–415.

6. *Kappos L.* et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet*. 2011; 378 (9805): 1779–1787.

7. *La Mantia L., Tramacere I., Firwana B.*, et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; Issue 4. Art. No.: CD009371.

8. *Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G., Walter S.D.* The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *J. Clin. Epidemiol.* 1997 Jun; 50(6): 683–91.

9. *Song F., Altman D.G., Glenny A.M.* et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published metaanalyses // *BMJ*. 2003 Mar 1; 326(7387): 472.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РС относится к числу наиболее распространенных хронических прогрессирующих заболеваний ЦНС с дебютом в молодом возрасте и является частой причиной инвалидизации, ведущей к колоссальным социально-экономическим потерям для системы здравоохранения. Основной вклад в инвалидизацию пациента вносят обострения, сохраняющейся после них неврологический дефицит (подтвержденное усиление инвалидизации) и прогрессирование.

Как в РФ, так и в мире отмечается ограниченность эпидемиологических данных по типам течения РС, в частности его прогрессирующих форм. Опубликованные данные эпидемиологических исследований в России ограничены небольшим количеством регионов, предоставивших полученные результаты. Для более полной картины эпидемиологической ситуации в стране существует необходимость поддержки Национальной Платформы РС и дальнейшего проведения эпидемиологических исследований.

По ряду причин особенно острой проблемой РС является его вторично-прогрессирующая форма. В основном диагноз ставится ретроспективно на основе постепенного ухудшения состояния пациента в анамнезе после начальной рецидивирующей формы заболевания. Частично это связано с тем, что четкая граница перехода пациентов от РРС к ВПРС отсутствует. Существует неопределенность в отношении переходной (транзиторной) фазы от РРС к ВПРС, поскольку диагностика перехода к прогрессирующему течению затруднительна вследствие схожести клинических проявлений обострений и прогрессирования заболевания. С целью установления общепринятых критериев постановки диагноза ВПРС было проведено исследование Lorscheider J. et al., 2016, по результатам которого полученное определение ВПРС позволяло на 3 года раньше ставить диагноз по сравнению с датой диагноза, поставленной лечащим врачом.

Проблемы со своевременным диагностированием ВПРС также связаны с тем, что лечащие врачи могут медлить с постановкой диагноза по причине нехватки эффективных альтернатив для

терапии. При анализе рынка лекарственных препаратов, применяемых в терапии РС, установлено, что по данным на 2019 год на территории РФ не зарегистрированы лекарственные препараты с показанием к медицинскому применению в качестве терапии ВПРС. В настоящее время в РФ наблюдается неудовлетворенная медицинская потребность в эффективных лекарственных препаратах для терапии таких пациентов. Одной из новых опций терапии пациентов с вторично-прогрессирующим течением РС является разработанный, но еще не зарегистрированный на территории РФ лекарственный препарат сипонимод. Проведены его клинические исследования и опубликованы их результаты – сипонимод продемонстрировал эффективность по сравнению с плацебо. В РФ также проводятся регистрационные клинические исследования этого препарата. Стоит отметить, что перед назначением сипонимода существует необходимость проведения дополнительного тестирования (генетического типирования с целью определения генотипа СУР2С9), что неизбежно приведет к новым расходам системы здравоохранения. Однако на территории РФ уже зарегистрированы и включены в ограничительные перечни лекарственных препаратов 2020 года такие препараты, как натализумаб, алемтузумаб и окрелизумаб, для которых также необходимо проведение дополнительного специфического тестирования (определение титра антител к JC-вирусу в крови). Поэтому внедрение в широкую клиническую практику, а также в систему возмещения расходов на оказание медицинской помощи универсальных методов определения титра антител к JC-вирусу и методов генотипирования на полиморфные варианты СУР2С9 до начала терапии данными препаратами является целесообразным для оптимизации сроков начала терапии, подбора требуемой дозы препарата и предотвращения нежелательных явлений.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица П1. Шкала повреждения функциональных систем по Куртцке

1. Поражение зрительного нерва (необходимы данные осмотра офтальмолога):
0 баллов – нет изменений.
1 балл: – бледность диска ЗН; – «маленькая» скотома (о ней пациент не знает = отрицательная); – острота зрения (с коррекцией) худшего глаза меньше 1,0, но лучше чем 0,67.
2 балла: – худший глаз с «большой» скотомой (пациент жалуется на наличие скотомы); – острота зрения (с коррекцией) худшего глаза 0,67–0,34.
3 балла (для расчета EDSS конвертируется в 2 балла): – худший глаз с «большой» скотомой; – умеренное сужение полей зрения (= пациент замечает сужение полей зрения, но гемианопсия неполная); – острота зрения худшего глаза (с коррекцией) 0,33–0,2.
4 балла (для расчета EDSS конвертируется в 3 балла): – худший глаз с выраженным сужением полей зрения (= полная гомонимная гемианопсия); – острота зрения худшего глаза (с коррекцией) 0,2–0,1; – изменения, соответствующие 3 баллам, но острота зрения лучшего глаза 0,3 и меньше.
5 баллов (для расчета EDSS конвертируется в 3 балла): – острота зрения худшего глаза (с коррекцией) меньше 0,1; – изменения, соответствующие 4 баллам, но острота зрения лучшего глаза 0,3 и меньше.

6 баллов (для расчета EDSS конвертируется в 4 балла):
– изменения, соответствующие 5 баллам, но острота зрения лучшего глаза 0,3 и меньше.

2. Нарушение функции других черепных нервов (функция глазодвигателей, жевательная и мимическая мускулатура лица, бульбарная группа нервов):

0 баллов – нет изменений.

1 балл – симптомы без нарушений функций:

– легкие нарушения, выявляемые при неврологическом осмотре, у пациента жалоб нет;
– нистагм в крайних отведениях;
– симптомы нарушения функции со стороны тройничного, лицевого нервов.

2 балла – легкие нарушения – у пациента есть жалобы на нарушение функции, есть изменения легкой степени выраженности (в некоторых случаях умеренной степени) при неврологическом осмотре:

– умеренно выраженный нистагм (постоянный нистагм при отведении глаз по горизонтали или вертикали на 30 градусов, отсутствие нистагма при взгляде прямо);
– легкое нарушение движений глаз, пациент жалуется на двоение;
– парез какой-либо одной наружной мышцы глаза, у пациента жалоб нет;
– снижение чувствительности на лице, пациент жалуется на онемение;
– пациент жалуется на асимметрию лица, она заметна при осмотре;
– пациент жалуется на нечеткость речи, дизартрия заметна при беседе;
– трудности при проглатывании жидкости.

3 балла – умеренные нарушения:

– выраженный нистагм;
– постоянный нистагм при взгляде прямо;
– крупноразмашистый нистагм в любом направлении, снижающий остроту зрения;

<ul style="list-style-type: none"> – полная межъядерная офтальмоплегия с постоянным нистагмом при отведении глаза; – осциллопсия (ощущение покачивания перед глазами окружающего пространства); – паралич взора в одном направлении; – снижена поверхностная чувствительность на лице с одной стороны; – тригеминальная невралгия (хотя бы один приступ за последние 24 часа); – парез половины лица (слабость круговой мышцы глаза, на ночь требуется повязка на глаз; – слабость круговой мышцы рта со слюнотечением); – снижение слуха (не слышит несколько слов при проверке различения шепотной речи); – дизартрия заметна при беседе, речь пациента трудно понять; – трудности при глотании жидкой и твердой пищи.
<p>4 балла – выраженные нарушения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – паралич взора в одном или более направлениях; – полная потеря чувствительности на лице с одной или обеих сторон; – паралич мышц лица с одной или обеих сторон (есть лагофтальм, вытекание жидкой пищи изо рта); – не слышит шепотную речь; – речь неразборчива пациента из-за дизартрии; – постоянные трудности при глотании, может глотать только кашицеобразную пищу.
<p>5 баллов – невозможность глотать или говорить.</p>
<p>3. Симптомы поражения пирамидного пути:</p>
<p>0 баллов – нет изменений.</p>
<p>1 балл – патологические пирамидные рефлексы без снижения силы.</p>
<p>2 балла – легкие нарушения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пациент жалуется на утомляемость; – нарушение выполнения функциональных проб (проба Барре для рук и для ног, 10 прыжков на одной ноге);

– снижение силы до 4 баллов в одной-двух мышечных группах.
<p>3 балла:</p> <ul style="list-style-type: none"> – легкий или умеренный пара- или гемипарез; – снижение силы до 4 баллов в трех мышечных группах и более; – снижение силы в одной-двух группах до 3 баллов; – глубокий монопарез (снижение силы в одной группе мышц до 2 баллов).
<p>4 балла:</p> <ul style="list-style-type: none"> – глубокий пара- или гемипарез (снижение силы до 2 баллов в двух конечностях); – умеренный тетрапарез (снижение силы до 3 баллов в трех или четырех конечностях); – моноплегия (снижение силы до 0–1 баллов в одной конечности).
<p>5 баллов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – параплегия; – гемиплегия; – глубокий тетрапарез (сила 2 балла и меньше в трех или четырех конечностях).
<p>6 баллов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – тетраплегия (сила 0–1 балл в руках и ногах).
<p>4. Симптомы нарушения координаторной сферы (дополнительно отмечается, если у пациента есть снижение силы до 3 баллов, влияющее на выполнение координаторных проб):</p>
<p>0 баллов – нет изменений.</p>
<p>1 балл – неврологические симптомы без нарушения функции.</p>
<p>2 балла – легкая атаксия:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пошатывание в позе Ромберга и в положении сидя при закрытых глазах; – тремор и неловкость заметны, немного затрудняют движения; – ходьба по одной линии затруднена.

<p>3 балла – умеренная атаксия:</p> <ul style="list-style-type: none"> – неустойчив в позе Ромберга при закрытых глазах; – покачивание сидя при открытых глазах; – тремор и неловкость значительно затрудняют движения; – атаксия при обычной ходьбе; – требуется поддержка при ходьбе.
<p>4 балла – выраженная атаксия:</p> <ul style="list-style-type: none"> – не может сидеть без поддержки; – выполнение координаторных проб затруднено в трех-четырех конечностях; – неустойчив в позе Ромберга при открытых глазах.
<p>5 баллов – координированные движения невозможны из-за атаксии.</p>
<p>5. Симптомы нарушения чувствительности:</p>
<p>0 баллов – нет изменений.</p>
<p>1 балл – легкие нарушения – в одной или двух конечностях следующие изменения;</p> <ul style="list-style-type: none"> – вибрационная чувствительность – ощущает вибрацию больше 10 секунд, но хуже, чем врач (снижение до 5/8–7/8 по градуированному камертону); – снижение температурной чувствительности; – снижение двумерно-пространственного чувства; – легкое снижение мышечно-суставного чувства (1–2 неверных ответа при проверке в дистальных суставах).
<p>2 балла:</p> <p>В одной или двух конечностях отмечаются следующие изменения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – легкое нарушение поверхностной чувствительности (пациент ощущает снижение чувствительности, но различает «острое-тупое»); – умеренное нарушение вибрационной чувствительности (ощущает вибрацию 2–10 секунд; 1/8–4/8 по градуированному камертону); <p>в трех-четырех конечностях отмечаются следующие изменения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – легкое снижение вибрационной или двумерно-пространственного чувства или температурной чувствительности.

3 балла:

в одной или двух конечностях отмечаются следующие изменения:

- плохо различает «острое-тупое»;
- много неверных ответов при проверке мышечно-суставного чувства, есть нарушения в проксимальных суставах;
- потеря вибрационной чувствительности;

в трех-четырех конечностях отмечаются следующие изменения:

- легкое нарушение поверхностной чувствительности (пациент ощущает снижение чувствительности, но различает «острое-тупое»);
- много неверных ответов при проверке мышечно-суставного чувства, есть нарушения в проксимальных суставах;
- умеренное нарушение вибрационной (ощущает вибрацию 2–10 секунд; 1/8–4/8 по градуированному камертону).

4 балла:

в одной-двух конечностях отмечаются следующие изменения:

- не различает «острое-тупое»;
- потеря мышечно-суставного чувства.

в трех-четырех конечностях отмечаются следующие изменения:

- плохо различает «острое-тупое»;
- потеря мышечно-суставного чувства.

5 баллов:

– в одной-двух конечностях утрата всех видов чувствительности;

в трех-четырех конечностях:

- плохо различает «острое-тупое»;
- потеря мышечно-суставного чувства.

6 баллов – утрата всех видов чувствительности во всех конечностях и на туловище.

6. Симптомы нарушения функций тазовых органов:

0 баллов – нет изменений.

1 балл – незначительные нарушения мочеиспускания: императивные позывы, задержки мочеиспускания, запоры, не влияющие на повседневный распорядок жизни.

<p>2 балла:</p> <ul style="list-style-type: none"> – умеренно выраженные задержки; – частые инфекции мочевых путей; – частые императивные позывы; – эпизоды недержания не более 1 раза в неделю, необходимы прокладки.
<p>3 балла:</p> <ul style="list-style-type: none"> – частые эпизоды недержания мочи (от нескольких раз в неделю до одного и более в день); – пользуется памперсами или мочеприемником; – иногда требуется самокатетеризация; – для опорожнения кишечника требуется клизма.
<p>4 балла – необходимость в постоянной катетеризации и постоянных дополнительных мероприятий для опорожнения кишечника (для расчета EDSS конвертируется в 3).</p>
<p>5 баллов – потеря контроля за функцией мочевого пузыря или кишечника, требуется постоянный катетер (для расчета EDSS конвертируется в 4).</p>
<p>6 баллов – полное недержание мочи и кала (для расчета EDSS конвертируется в 5).</p>
<p>7. Изменения интеллекта:</p>
<p>0 баллов – нет изменений.</p>
<p>1 балл: изменения настроения (только депрессия или только эйфория, не влияет на EDSS):</p> <ul style="list-style-type: none"> – легкая утомляемость (не влияет на работоспособность) (учитывается при подсчете EDSS); – минимальное снижение когнитивных функций (не заметны для пациента и окружающих, выявляются только при тестах) (учитывается при подсчете EDSS).
<p>2 балла – легкое снижение когнитивных функций:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пациент или окружающие замечают наличие расстройств; – снижение скорости принятия решений;

<ul style="list-style-type: none"> – легкие ошибки при решении сложных задач; – справляется с повседневными делами, но возникают трудности в стрессовых ситуациях; – снижение производительности; – небрежность в делах, объясняемая усталостью или забывчивостью; – умеренная утомляемость (снижает повседневную активность не более чем на 50%); – выраженная утомляемость (снижает повседневную активность более чем на 50%).
<p>3 балла – умеренное снижение когнитивных функций:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ориентирован в месте, времени, собственной личности, имеются явные нарушения при скрининговом тестировании.
<p>4 балла – выраженное снижение когнитивных функций:</p> <ul style="list-style-type: none"> – потеря ориентации по одному или двум параметрам (место, время, собственная личность); – снижение повседневной активности.
<p>5 баллов – деменция.</p>
<p>8. Другие функции</p>
<p>0 баллов – нет изменений.</p>
<p>1 балл – любой другой неврологический симптом, вызванный рассеянным склерозом.</p>

**Таблица П2. Расширенная шкала тяжести состояния
больных (EDSS)**

1.0 – только микросимптомы (пирамидные знаки или снижение вибрационной чувствительности)
1.5 – только микросимптомы
2.0 – небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глагодвигательные нарушения, амбулаторный больной
2.5 – небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глагодвигательные нарушения, амбулаторный больной
3.0 – умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, больной амбулаторный
3.5 – умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, остается амбулаторным
4.0 – относительно выраженная слабость, до 12 часов в день может находиться в вертикальном положении, остается амбулаторным, больной себя обслуживает, может пройти без помощи и отдыха 500 м
4.5 – требуется минимальная помощь, может работать полный день, пройти без помощи и отдыха 300 м
5.0 – может пройти без помощи и отдыха 200 м, работать полный день трудно
5.5 – может пройти без помощи и отдыха 100 м, не может работать полный день
6.0 – непостоянная или односторонняя поддержка при ходьбе для ходьбы на расстояние 100 м

6.5 – постоянная поддержка с двух сторон для ходьбы на 20 м без отдыха
7.0 – не может пройти 5 м с помощью, только в кресле-коляске, но сам передвигается в ней весь день
7.5 – не может ходить, нужна помощь при передвижении в кресле-коляске, не может быть в ней весь день
8.0 – ограничен кроватью или креслом, себя обслуживает с помощью рук
8.5 – ограничен кроватью или креслом, самообслуживание возможно частично за счет относительно сохранной функции рук
9.0 – пациент прикован к постели, требует постороннего ухода, может глотать и говорить
9.5 – полностью беспомощен, нарушены речь и глотание
10.0 – смерть от РС