

УДК 616.832-004.2-085:615.21

К.К. АЛЬМАХАНОВА, А.С. ЖУСУПОВА

АО «Медицинский университет Астана», г. Астана

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИНТЕРФЕРОНА БЕТА-1А (РЕБИФ) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ



Альмаханова К.К.

В настоящее время наблюдается тенденция к неуклонному росту количества аутоиммунных заболеваний, и рассеянный склероз (РС) занимает не последнее место в их числе, поражая при этом молодой и трудоспособный возраст, приводя к ранней инвалидизации. Продолжается поиск эффективных и безопасных препаратов для лечения данной патологии с использованием иммуномодулирующей терапии, в частности, интерферон бета-1а.

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности интерферон-бета-1а (Ребиф) в лечении больных РС.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 8 пациентов с РС (5 женщин и 3 мужчин в возрастном интервале 20–51 год), получавших иммуномодулирующую терапию препаратом Ребиф в дозе 44 мкг 3 раза в неделю. Диагноз РС устанавливался согласно критериям McDonald et al. Ребиф применялся в форме предварительно наполненных шприцев для подкожного введения, содержащих 44 мкг/0,5 мл человеческого рекомбинантного ИФН бета-1а по схеме. Эффективность терапии оценивалась по наличию и частоте обострений, степени тяжести по шкале EDSS (до 6 баллов), накоплению очагов демиелинизации и активности процесса (по данным МРТ головного мозга с в/в контрастированием в динамике).

Результаты и обсуждение. У всех пациентов был отмечен положительный эффект в виде уменьшения частоты эксацербаций, стабилизации состояния, подтвержденных шкалой EDSS и результатами МРТ-исследования головного мозга: уменьшение размеров старых очагов и отсутствие накопления контраста, что свидетельствовало об отсутствии активности процесса у всех пациентов. На фоне проводимой иммуномодулирующей терапии наблюдалось улучшение в виде уменьшения степени атаксии, выраженности парезов, тазовых расстройств.

Выводы. Результаты исследования показали эффективность и безопасность Ребифа в лечении РС, заключающиеся в снижении частоты, выраженности и длительности обострений, хорошей переносимости препарата. Данные результаты подтверждают целесообразность применения иммуномодулирующей терапии для лечения преимущественно ремиттирующих форм рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, лечение, Ребиф.

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое, демиелинизирующее, прогрессирующее, неизлечимое в настоящее время аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием множественных очагов демиелинизации в белом веществе головного и спинного мозга и, соответственно, одновременным поражением нескольких различных отделов нервной системы, приводящее к появлению у больных разнообразной неврологической симптоматики. Болезнь поражает преимущественно лиц молодого и трудоспособного возраста – 18-45 лет и приводит к ранней инвалидизации [1, 2].

В настоящее время наиболее общепризнанной считается мультифакторная этиология заболевания с учетом неблагоприятных факторов внешней среды (климато-географических, токсических, диетических, инфекционных и др.) и генетической предрасположенности, включающей особенности иммунного ответа и определенный вид метаболизма – предрасположенность к ускоренному катаболизму

белков при недостаточности функции миелинпродуцирующих олигодендроцитов, результатом чего являются хроническое воспаление, аутоиммунные реакции и демиелинизация. Болезнь протекает волнообразно с периодами эксацербаций и ремиссий, и, соответственно, выделяют ремиттирующее, первично- и вторично-прогредиентное течение [2, 3].

Известно, что для купирования эксацербаций применяется пульсовая гормональная терапия, а для увеличения периодов ремиссии, предупреждения эксацербаций и уменьшения прогрессирования заболевания применяют препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС) [2].

В настоящее время в Казахстане официально зарегистрированы 4 лекарственных средства – Ребиф (интерферон бета-1а), Бетаферон (интерферон бета-1b), Копаксон-тева (глатирамера ацетат), Авонекс (интерферон бета-1а).

Интерферон-бета-1а – Ребиф – это очищенный 166-аминокислотный гликопротеин с молекулярным весом

Контакты: Альмаханова Клара Канатовна, доцент кафедры невропатологии с курсом психиатрии и наркологии АО «Медицинский университет Астаны», г. Астана, врач-невролог кабинета Рассеянного склероза. Тел.: +7 701 4505436, e-mail: scusa@mail.ru

Contacts: Klara Kanatovna Almakhanova, Ph.D. candidate of Department of Neuropathology with a course of Mental Studies and Addiction medicine of Astana Medical University JSC, Astana c., neurologist of disseminated sclerosis. Tel.: +7 701 4505436, e-mail: scusa@mail.ru

22500 дальтон. Аминокислотная последовательность идентична натуральному человеческому интерферону β. Как натуральный, так и рекомбинированный интерферон β-1α является гликозилированным и содержит один-п-линейный комплекс молекул углерода. Препарат выпускается в двух дозировках – 22 и 44 мкг и вводится подкожно 3 раза в неделю [3].

Использование иммуномодулирующей терапии ограничено степенью инвалидизации, определяемой с помощью шкалы оценки степени инвалидизации Куртцке (Expanded Disability Status Scale – EDSS). Так, Бетаферон показан больным со степенью тяжести по шкале EDSS до 6,5 балла, Ребиф – до 6 баллов, Авонекс – до 5 баллов, Копаксон – до 5,5 балла. Противопоказаниями к назначению иммуномодулирующей терапии являются беременность или планирование беременности, лактация, эписиндром, выраженная депрессия, склонность к суициду, выраженные аллергические реакции, особенно к белковым препаратам, злокачественные новообразования, нарушение функции печени и др. [4]. По результатам исследования EVIDANCE [5, 6, 7] при сравнительной оценке эффективности и безопасности между Ребифом и Авонексом в лечении больных с ремиттирующим типом течения РС Ребиф оказался более безопасным и наиболее эффективным препаратом.

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности Ребифа в лечении больных РС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего по г. Астана 80 больных с верифицированным диагнозом: рассеянный склероз, из которых получающие препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), составили 54 больных. На базе неврологического отделения городского стационара ГКП на ПВХ «Городская больница №6», г. Астана, в течение 3 лет нами наблюдалось 8 больных: РС – 5 женщин и 3 мужчин в возрасте от 20 до 40 лет, получавших иммуномодулирующую терапию препаратом Ребиф в дозе 44 мкг 3 раза в неделю. Ребиф применяли в форме предварительно наполненных шприцев для подкожного введения, содержащих 44 мкг/0,5 мл человеческого рекомбинантного ИФН бета1-α [8, 9]. Первичную инъекцию проводили в условиях процедурного кабинета учреждения здравоохранения. В соответствии с инструкцией по применению рекомендовали применять препарат в одно и то же время, желательно вечером, в определенные дни недели с интервалом не менее 48 часов (например, в 20.00 по понедельникам, средам и пятницам). Первые две недели препарат вводился по 0,1 мл (по делению на шприце). Оставшийся в шприце препарат использованию не подлежал. На третьей и четвертой неделях препарат вводили по 0,25 мл шприца (по делению на шприце). На втором, третьем и шестом месяцах лечения проводилась клинико-лабораторная оценка состояния пациента, а также определяли балл по шкале EDSS. Основанием для назначения иммуномодулирующей терапии данным пациентам было установление достоверного диагноза рассеянного склероза, согласно критериям McDonaldetal. (2010), ремиттирующий характер заболевания, степень тяжести по шкале EDSS до 6,0 балла, отсутствие противопоказаний, возраст больных от 18 до 50 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рассеянный склероз верифицирован у 7 из 8, у одного пациента была острая трансверзная миелопатия. В период с 2012 по 2013 гг. препарат принимали 3 пациентки в возрасте от 27 до 51 года, средний возраст составил 35,5±1,8 года. У всех пациентов был отмечен положительный эффект в виде уменьшения частоты эксацербаций, стабилизации состояния. 1 пациентка с тяжестью состояния 6,0 балла принимала Ребиф 1,5 года и в течение данного периода времени обострений не отмечалось, что было подтверждено шкалой EDSS, равной 2,0 балла и, соответственно, была продолжена большой трудовой деятельность. С 2014 по 2015 гг. препарат принимали 3 мужчин и 1 женщина в возрасте от 22 до 29 лет, средний возраст составил 25±2,0 года. Степень тяжести по шкале EDSS составила 1,5–5,5 балла. У данных пациентов преобладали в той или иной степени нарушения функции пирамидной системы, мозжечка, стволовых и тазовых функций. В клинической картине доминировали такие нарушения, как атаксия, парапарез, глазодвигательные и тазовые нарушения. Ежемесячно оценивался неврологический статус (табл. 1), при этом использовали шкалу функциональных систем по Kurtzke J.F.

Таблица 1 – Характеристика неврологического статуса больных РС по шкале FS (Kurtzke J.F.)

Симптомы поражения ФС	Шкала ФС (Kurtzke J.F.), средний балл
Поражение пирамидной системы	2
Нарушение координации	1
Поражение ЧМН (кроме II пары)	1
Нарушение чувствительности	1,5
Нарушение тазовых функций	1,8
Поражение II пары ЧМН	1
Изменение интеллекта	1

Тяжесть течения заболевания оценивалась по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) через 6-12-18 месяцев применения Ребифа (табл. 2).

Таблица 2 – Характеристика тяжести течения РС по шкале EDSS

Шкала EDSS, средний балл	Ребиф		
	6 мес.	12 мес.	18 мес.
	3,4	2,8	2,2

МРТ головного мозга проводилась 1 раз в 6 месяцев. В целом препарат переносился пациентами хорошо, хотя у 3 больных был отмечен гриппоподобный синдром в течение первых 3-х недель приема препарата, но отмены данного препарата не потребовалось ввиду купирования этих про-

явлений приемом парацетамола. У всех пациентов на фоне приема Ребифа обострений заболевания не отмечалось. Положительный эффект подтвержден результатами повторного МРТ-исследования головного мозга с в/в контрастированием. Увеличения количества и размеров очагов не было отмечено, наблюдались уменьшение размеров старых очагов и отсутствие накопления контраста, что свидетельствовало об отсутствии активности процесса у всех пациентов. На фоне проводимой иммуномодулирующей терапии отмечено улучшение в виде уменьшения степени атаксии, выраженности парезов, тазовых расстройств. Одна больная с исходным баллом EDSS, равным 6,0, даже вернулась к трудовой деятельности.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наше наблюдение показало эффективность и безопасность Ребифа в лечении рассеянного склероза, о чем свидетельствуют снижение частоты, выраженности и длительности обострений, хорошая переносимость препарата. Данные результаты подтверждают целесообразность применения иммуномодулирующей терапии для лечения преимущественно ремиттирующих форм рассеянного склероза.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Статья опубликована при поддержке компании «ВИВА ФАРМ».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Столяров И.Д., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты. – СПб.: «Элби-СПб», 2008. – 320 с.
- 2 Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Книга «Рассеянный склероз». – М.: Изд.: «МЕДпресс-информ», 2010. – №2. – 272 с.
- 3 Dubois B.D., Keenan E., Porter B.E. et al. Interferon beta in multiple sclerosis: experience in a British specialist multiple sclerosis centre // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 74. – No.7. – P. 946-949
- 4 Шмидт Т.Е. Основные методы патогенетической терапии рассеянного склероза // *Международный неврологический журнал*. – 2006. – № 3(7). – С. 55-58
- 5 Panitch H., Goodin D.S., Francis G. et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59(10). – P. 1496-1506
- 6 Panitch H., Goodin D., Francis G. et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial // *J Neurol Sci*. – 2005. – Vol. 239(1). – P. 67-74
- 7 Sandberg-Wollheim M., Bever C., Carter J., Farkkila M., Hurwitz B., Lapierre Y. et al. Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study // *J Neurol*. – 2005. – Vol. 252(1). – P. 8-13
- 8 Фридман М.С. Иммуномодулирующие препараты для лечения рассеянного склероза: сегодня и в будущем // *Expert Opin. Pharmacother*. – 2006. – Vol. 7(1). – P. 1-9
- 9 Kappos L., Traboulsee A. et al. Long application of interferon-beta-1a for hypodermic introduction at patients with relapsing current of a multiple sclerosis // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67. – P. 944-953

REFERENCES

- 1 Stolyarov ID, Boyko AN. *Rassennyiskleroz: diagnostika, lechenie, specialist* [Multiple sclerosis: diagnosis, treatment, specialists]. St.Petersburg: Albee St.Petersburg; 2008. P. 320
- 2 Schmidt TE, Yahnno NN. *Rassyannnyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Publisher: "MEDpress-Inform"; 2010. №2. P. 272
- 3 Dubois BD, Keenan E, Porter BE. et al. Interferon beta in multiple sclerosis: experience in a British specialist multiple sclerosis centre. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003;74(7):946-9
- 4 Schmidt TE. The main methods of pathogenetic therapy for multiple sclerosis. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal = International Neurological Journal*. 2006;3(7):55-8 (In Russ.)
- 5 Panitch H, Goodin DS, Francis G. et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002;59(10):1496-506
- 6 Panitch H, Goodin D, Francis G. et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *J Neurol Sci*. 2005;239(1):67-74
- 7 Sandberg-Wollheim M, Bever C, Carter J, Farkkila M, Hurwitz B, Lapierre Y. et al. Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study. *J Neurol*. 2005;252(1):8-13
- 8 Friedman MS. Immunomodulatory drugs for the treatment of multiple sclerosis: today and in the future. *Expert Opin. Pharmacother*. 2006;7(1):1-9. (In Russ.)
- 9 Kappos L, Traboulsee A. et al. Long application of interferon-beta-1a for hypodermic introduction at patients with relapsing current of a multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;67:944-53

ТҰЖЫРЫМ

К.К. ӘЛМАХАНОВА, А.С. ЖҮСІПОВА

«Астана медицина университеті» АҚ, Астана қ.

ШАШЫРАҢҚЫ СКЛЕРОЗЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ ЕМДЕУДЕ РЕКОМБИНАНТТЫ АДАМИ ИНТЕРФЕРОН БЕТА-1А (РЕБИФ) ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

Қазіргі уақытта аутоиммунды аурулар мен шашыраңқы склерозбен науқастанушылар санының үздіксіз арту үрдісі байқалып отыр, оның ішінде жастар мен еңбекке жарамды жастағылардың бұл ауруға шалдығуы көбейіп келеді, соның кесірінен жастай мүгедек болу жәйттері артуда. Бұл патологияны емдеу үшін тиімді әрі қауіпсіз препараттарды іздестіру

жалғастырылып отыр, оның ішінде иммуномодулирлеуші терапия, дәлдеп келгенде интерферон-бета-1а қолдану.

Зерттеудің мақсаты. Шашыраңқы склерозбен науқастарды емдеуде интерферон-бета-1а-(Ребиф) тиімділігі мен қауіпсіздігін зерттеу.

Материал және әдістері. Біздің бақылауымызда шашыраңқы склерозбен науқастанушы 8 пациент болды (5 әйел және 3 ер адам, жастары 20-51 аралығында), олар иммуномодулирлеуші терапия алғандар, яғни Ребиф препаратын 44 мкг дозасында аптасына үш рет алғандар. Шашыраңқы склероз диагнозы McDonaldetal көрсеткіштеріне сай қойылды. Ребиф алдын ала толтырылған шприц формасында терінің астына салынған, құрамында 44 мкг/0,5 мл адами рекомбинантты ИФН-бета-1а схема бойынша болды. Терапияның тиімділігі асқынулар болды ма, жоқ па, жиілігі қандай, EDSS шкаласы бойынша ауырлығы қандай (6 бала дейін), демиелинизация ошақтарының жиналуы және процестің белсенділігіне орай (бас миы МРТ деректерінің динамикасы қаралды) анықталып отырды.

Нәтижелері және талқылауы. Бүкіл пациенттерде жақсы әсері байқалды, эксацербациялар жиілігі төмендеді, жағдай тұрақтандырылды, оны EDSS шкаласы және бас миының МРТ-зерттеу нәтижелері растап отыр: бұрынғы ошақтардың орны кеміп, контрастінің жиналуына жол берілмеген, бүкіл дерлік пациенттерде белсенді үрдістер болмаған. Жүргізілген иммуномодулирлеуші терапия аясында жағдай жақсарған, яғни атаксия дәрежесі, парездердің білінуі, жамбас бұзылушылықтарының азаюы байқалған.

Қорытынды. Зерттеу нәтижелері шашыраңқы склерозбен емдеуде Ребифтің тиімділігі мен нәтижелігін көрсетті. Препарат асқынулардың жиілігін азайтады, ұзақтығын кемітеді және науқастар бұл препаратты жақсы көтереді. Бұл нәтижелер шашыраңқы склероздың әсіресе ремиттирлеуші формаларын емдеу кезінде иммуномодулирлеуші терапияны қолдану орындылығын растап отыр.

Негізгі сөздер: шашыраңқы склероз, емдеу, Ребиф.

SUMMARY

K.K. ALMAHANOVA, A.S. ZHUSUPOVA

Astana Medical University JSC, Astana c.

EXPERIENCE IN THE USE OF RECOMBINANT HUMAN INTERFERON BETA-1A (REBIF) IN TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSEMINATED SCLEROSIS

Relevance. At the present time, there is a tendency towards a steady increase in the number of autoimmune diseases, and disseminated sclerosis (DS) is not the last among them, involving people of young and working age and leading to early disablement. The search for effective and safe medications to treat this disease using the immunomodulatory therapy, in particular interferon-beta-1a, is continuing.

The aim of the study. Testing the efficacy and safety of interferon-beta-1a (Rebif) in treatment of patients with DS.

Material and methods. We observed 8 patients with DS (5 women and 3 men aged 20-51), who were receiving the immunomodulatory therapy with Rebif with a dose of 44 mcg 3 times a week. The diagnosis of DS was established according to McDonald et al criteria. Rebif was used in the form of pre-filled syringes for subcutaneous injection, containing 44 mcg/0.5 ml of human recombinant interferon beta-1a according to schedule. Effectiveness of treatment was assessed according to the presence and frequency of exacerbations, the severity according to the Expanded Disability Status Scale (up to 6 points), the accumulation of demyelination foci and the process activity (according to findings of the brain MRI with i.v. contrast over time)

Results and discussion. All the patients had positive effect in the form of reduction in exacerbation frequency, stabilization of condition, confirmed by the Expanded Disability Status Scale and the results of the brain MRI: a reduction in the sizes of the old foci and absence of contrast accumulation, which indicated the absence of the process activity among all the patients. In the course of the conducted immunomodulatory therapy there was an improvement in the form of reduction in the severity of ataxia, load of paresis and pelvic disorders.

Conclusions. The study results showed the efficacy and safety of Rebif in treatment of DS, that was seen in reduction of frequency, severity and duration of exacerbations and good tolerability of the medical drug. These results support the advisability of immunomodulatory therapy for treatment of predominantly remitting forms of disseminated sclerosis.

Key words: disseminated sclerosis, treatment, Rebif.

Для ссылки: Альмаханова К.К., Жусупова А.С. Опыт лечения рассеянного склероза с использованием рекомбинантного человеческого интерферона бета-1а (Ребиф) // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 6 (168). – P. 65-68

Статья поступила в редакцию 26.05.2016 г.

Статья принята в печать 16.06.2016 г.