



Ю.В. Тринитатский, А.А. Лемешевская, И.Ю. Тринитатский, Т.В. Сычева

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГЕНФАКСОН (ИНТЕРФЕРОНА β -1А) У ПАЦИЕНТОВ С РЕМИТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Центр неврологии ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»

Резюме: Изучена возможность применения препарата Генфаксон (интерферона β -1а) у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом в условиях рутинной клинической практики

Ключевые слова: ремиттирующий рассеянный склероз, Генфаксон, рутинная клиническая практика

Abstract: Feasibility of use of preparation Genfaxon (interferon β -1a) for treatment of patients with remitting multiple sclerosis in routine clinical practice was discussed in this article.

Key words: remitting multiple sclerosis, Genfaxon, routine clinical practice

В настоящее время, в связи с внедрением в клиническую практику иммуномодулирующих лекарственных препаратов, произошел качественный прорыв в лечении рассеянного склероза (РС). Применение данной группы препаратов, названных «препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза», позволило индивидуализировать назначаемое лечение и добиться снижения частоты обострений и нарастания темпа инвалидизации. Одним из иммуномодулирующих препаратов первой линии лечения РС является интерферон β -1а. Препарата выпускается в виде раствора для подкожного введения «Генфаксон», в шприцах, с объемом лекарственного вещества 0,5 мл по 6 млн. МЕ (22 мкг) и 12 млн. МЕ (44 мкг) (Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., Аргентина). Препарата поставляется в РФ в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 17 октября 2007 года № 682 «О закупках лекарственных средств, предназначенных для лечения больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственной им ткани, гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей».

Характеристика больных и методов исследования

Под нашим наблюдением находились 102 пациента (69 женщин и 33 мужчины) с диагнозом «ремиттирующий рассеянный склероз», подтвержденным согласно критериям McDonald (2005). 71 больной получали Генфаксон в дозе 12 млн. МЕ (44 мкг), 31 пациент – в дозе 6 млн. МЕ (22 мкг). Доза препарата зависела от стадии и длительности заболевания:

пациентам с дебютом и начальными проявлениями болезни назначалась доза 22 мкг, остальным – 44 мкг. Средний возраст больных, получавших Генфаксон в дозе 22 мкг, составил $31,5 \pm 4,2$ года, в дозе 44 мкг – $37 \pm 6,5$ лет. Длительность заболевания в первой группе составила $7,0 \pm 3,6$ лет, во второй группе – $3,5 \pm 1,7$ лет. Инвалидизация по шкале EDSS в группе пациентов, получающих 44 мкг Генфаксона, составила 4 балла $\pm 1,2$ балла, а среди больных, лечившихся Генфаксоном по 22 мкг – $3,0 \pm 1,0$ балла. 80 из 102 наблюдавшихся пациентов ранее принимали препарат Ребиф в дозах 44 мкг и 22 мкг в рамках программы «7 нозологий». В данной группе пациентов отмечалось 0,6 обострений на пациента за последний год. 22 пациента начали принимать Генфаксон первично, без предыдущей терапии ПИТРС. В этой группе отмечалось 1,3 обострения на пациента в течение года. Динамическое наблюдение за больными РС проводилось в течение 1,5 лет и включало 7 визитов пациентов в клинику: на момент начала терапии и, далее, через каждые 3 месяца лечения. При каждом визите анализировались: неврологический статус с оценкой тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS, число обострений, их тяжесть, способы купирования обострений (пульс-терпия метилпреднизолоном или без таковой), переносимость и безопасность лечения – частота и выраженность гриппоподобных симптомов и местных реакций, изменение лабораторных показателей (общий анализ крови, АсТ, АлТ, щелочная фосфотаза), необходимость в перерыве лечения или отмене препарата по медицинским показаниям, комплаентность пациентов.

С целью выявления эффективности лечения препаратом Генфаксон через год после начала лечения 20 пациентам, ранее не получавшим ПИТРС, проведена МРТ головного мозга с контрастным усилением препарата гадолиния. Исследование проводилось на томографе с мощностью магнитного поля 1,5 Тл. Анализировалось выявление «активных» очагов, накапливающих контраст в T1 режиме, что, даже, на фоне клинической ремиссии может свидетельствовать об активности иммуновоспалительного процесса (в настоящее время МРТ-исследование продолжается).

Результаты исследования

Из 102 наблюдавшихся пациентов 12 пациентов не завершили лечение по двум основным причинам:

1. В связи с прогрессированием заболевания у 7 пациентов (6,8% случаев), что выражалось наличием двух и более обострений в течение года, купированных с помощью пульс-терапии метилпреднизолоном; увеличением неврологического дефицита по шкале EDSS более, чем на 1 балл в течение года.

2. В связи с отсутствием комплаентности у 5 пациентов (4,9% случаев), с последующим отказом применения Генфаксона после 4-8 месяцев лечения. Все пациенты, прекратившие лечение Генфаксоном, ранее принимали Ребиф и считали, что эффективность и переносимость предыдущего препарата были лучше.

Об эффективности ПИТРС обычно судят по двум показателям: изменению частоты обострений и степени нарастания неврологического дефицита по шкале EDSS. (табл.1)

Таблица 1.

Динамика числа обострений до и после лечения Генфаксоном

Больные РС, получавшие Ребиф до начала лечения Генфаксоном, n=80	Больные РС, не получавшие ПИТРС перед началом лечения Генфаксоном, n=22
Число обострений за год до лечения – 0,6	1,3
Число обострений за год лечения Генфаксоном – 0,55	0,63

$p > 0,05$ $p > 0,05$

Как уже отмечалось ранее, среднее число обострений до начала лечения Генфаксоном у пациентов, получавших препарат Ребиф, составляла 0,6 обострений за год.

За время наблюдения у 38 пациентов из 80 отмечалось 1 обострение, у 8 больных – 2 обострения, купированных применением кортикоидов, у 4 больных зафиксировано 3 обострения заболевания, после чего препарат был отменен, как неэффективный. Общее число обострений за период наблюдения составило 66 или 0,55 обострений в год.

В группе пациентов, которым первоначально был назначен Генфаксон, до лечения отмечалось 1,3

обострения за год. За полтора года наблюдения у них отмечалось 21 обострение, что составляет 0,63 обострения в год. Таким образом, у пациентов ранее принимавших интерферон β -1a (Ребиф) и перешедших на прием Генфаксона, число обострений за год практически не изменилось (0,6 и 0,55 обострений, соответственно, $p > 0,05$); среди пациентов, изначально принимавших Генфаксон, количество обострений уменьшилось вдвое (1,3 и 0,63 обострений, $p > 0,05$), что свидетельствует об эффективности лечения препаратом Генфаксон.

Вторым важным критерием оценки эффективности ПИТРС является предупреждение нарастания неврологического дефицита по шкале EDSS. Особенностью исследования больных по шкале EDSS является тот факт, что до дефицита 4,5 балла, результат оценивается по состоянию функциональных систем (нарушение чувствительности, координации, зрительных, когнитивных функций, черепных нервов и т.д.), при более значительном дефиците – 5,0 баллов и более, ориентироваться можно, в основном, на нарушение двигательных функций по амбулаторной шкале EDSS (самостоятельное передвижение на определенное расстояние).

Установлено (табл. 2), что в обеих группах больных (как получавших ранее ПИТРС, так и начавших получать Генфаксон впервые) за 18 месяцев наблюдения отмечалось недостоверное увеличение неврологического дефицита с $4,0 \pm 1,4$ до $4,2 \pm 1,2$ балла ($p > 0,05$) в первой группе и с $3,5 \pm 0,8$ до $3,7 \pm 1,1$ балла ($p > 0,05$) во второй группе. Таким образом, можно утверждать, что Генфаксон модифицирует течение заболевания, делая его более доброкачественным.

Таблица 2.

Динамика степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS за 1,5 года лечения Генфаксоном

Осмотры	Степень тяжести неврологического дефицита у пациентов с ранее проводившейся терапией Ребиф	Степень тяжести неврологического дефицита у пациентов без предварительной терапии ПИТРС
На начало терапии	$4,0 \pm 1,4$	$3,5 \pm 0,8$
Через 3 мес. от начала лечения	$4,0 \pm 1,4$	$3,5 \pm 0,8$
Через 6 мес. от начала лечения	$4,1 \pm 1,2$	$3,7 \pm 1,1$
Через 9 мес. от начала лечения	$4,2 \pm 1,3$	$3,6 \pm 1,0$
Через 12 мес. от начала лечения	$4,2 \pm 1,2$	$3,6 \pm 1,0$
Через 15 мес. от начала лечения	$4,2 \pm 1,2$	$3,7 \pm 1,1$
Через 18 мес. от начала лечения	$4,2 \pm 1,2$	$3,7 \pm 1,1$

$p > 0,05$ $p > 0,05$

Об эффективности ПИТРС судят как по клиническим данным, так и по данным МРТ. В связи с этим, 20 пациентам, предварительно не получавших ПИТРС, через 1 год после лечения Генфаксоном, проведено МРТ головного мозга с контрастным усилением. Признаки нарушения гемато-энцефалического барьера, свидетельствующие об активном иммuno-воспалительном процессе, выявлены у 7 пациентов. Чаще это было накопление контрастного вещества по периферии 1–2 очагов в виде кольца, иногда полукольца. Полученные данные нейровизуализации, вместе с клинической картиной, в 6 случаях являлись основанием для перевода пациентов с дозы 22 мкг на 44 мкг Генфаксона. Вместе с тем у 13 пациентов не было выявлено признаков «рентгенологического» обострения, что свидетельствует об эффективности терапии препаратом Генфаксон.

Кроме оценки эффективности ПИТРС, важное значение имеет безопасность применения лекарственных средств. Побочные явления при терапии Генфаксоном зафиксированы в 67,7% случаев. Гриппоподобный синдром отмечен в обеих группах у 21 пациента (20,6% случаев). По литературным данным этот побочный эффект чаще встречается у лиц молодого возраста и женщин (Radick R.A. et al., 1996). Он проявлялся появлением через несколько часов после инъекции повышением температуры тела, озноба, головными и мышечными болями, общим недомоганием. Гриппоподобный синдром хорошо купировался приемом НПВП (парацетамол 500 мг), был наиболее выражен в течение первых двух месяцев лечения и постепенно регressedировал в течение 3–5 месяцев, кроме 2-х пациентов, у которых сохранялся в течение всего времени наблюдения.

Местные реакции зафиксированы у 53 больных (51,9% случаев), они проявлялись болезненностью в месте инъекции, гиперемией, припухлостью, что является характерной реакцией не только на введение интерферонов, но и других лекарственных средств, вводимых подкожно. По международным данным частота местных реакций при применении интерферона бета колеблется от 50 до 78% (Munschauer F.E., Kinkel R.P., 1997). Таким образом, наши данные не отличаются от результатов при применении других интерферонов-бета. Для предотвращения дискомфорта в месте инъекции мы использовали мази, содержащие лидокаин или охлаждение кожи.

У 16 пациентов отмечалось изменение лабораторных показателей, в основном, увеличение печеночных ферментов (АсТ, АлТ) более чем в два раза по сравнению с нормальными показателями, появление анемии, нейтропении. Отмена Генфаксона на 2–3 месяца позволяла полностью нормализовать лабораторные показатели.

Также была оценена частота возникновения нежелательных явлений у пациентов в зависимости от дозы препарата Генфаксон (табл. 3). Установлено, что частота нежелательных явлений не зависит от дозы применяемого препарата.

Таблица 3.

Частота нежелательных явлений при терапии препаратом Генфаксон в зависимости от дозы

Нежелательные явления	Генфаксон 22 мкг	Генфаксон 44 мкг
Гриппоподобный синдром	7 из 31 пациента (22,5% случаев)	14 из 71 пациента (19,7% случаев) p>0,05
Реакции в месте инъекции	11 из 31 пациента (35,4% случаев)	22 из 71 пациента (31,0% случаев) p>0,05
Повышение лабораторных показателей	5 из 31 пациента (16,1% случаев)	11 из 71 пациента (15,5% случаев) p>0,05
Отсутствие нежелательных явлений	8 из 31 пациентов (26,0% случаев)	24 из 71 пациента (23,8% случаев) P<0,05

Обсуждение полученных результатов.

В результате проведенного исследования можно сделать выводы, что лечение пациентов, ранее не принимавших Ребиф, препаратом Генфаксон в течение 18 месяцев уменьшает активность патологического процесса, снижая количество обострений на 48,5 % и их степень выраженности. Лечение препаратом Генфаксон пациентов, ранее принимавших Ребиф, не вызвало ухудшения их здоровья: число экзацербаций осталось на прежнем уровне (0,55–0,6 обострений за год, p>0,05); неврологический дефицит по шкале EDSS изменился недостоверно, что свидетельствует о сдерживающем влиянии препарата на течение иммуновоспалительного процесса. Полученные результаты согласуются с данными других авторов (И.А.Завалишин с соавт., 2009; Е.В. Попова с соавт., 2012), отмечающих замедление прогрессирования неврологического дефицита, снижение частоты обострений на фоне применения препаратов интерферона-бета.

Достаточно большой процент гриппоподобного синдрома и местных реакций определяют необходимость четко информировать пациента перед началом лечения не только об ожидаемом терапевтическом эффекте, но и возможных побочных эффектах.

ЛИТЕРАТУРА:

1. И.А. Завалишин, А.В. Переседова, Н.И. Стойда и др. Исследование эффективности Авенекса при рассеянном склерозе (1 год лечения). Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2009; Т.3, №3, стр. 21–24
2. Е.В. Попова, А.Н. Бойко, А.В. Васильев и др. Результаты клинического исследования препарата Инфибета (II–III фаза). Рекомендации по переводу пациентов с рассеянным склерозом на биоаналоги. Consilium Medicum, 2012, №2, стр. 120–125
3. Munschauer F.E., Kinkel R.P. Managing side effects of Interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.//Clin. Therap. – 1997. – V.19. – P. 883–893.
4. Rudick R.A., Sibley W, Durelli L. Treatment of multiple sclerosis with type I interferons.//”Multiple sclerosis, Advances in Clinical Trial Design, Treatment and Future Perspectives”. London: Springer-Verlag, 1996. – P.230–231.