

О.В. Быкова¹, Л.М. Кузенкова¹, Л.М. Высоцкая¹, О.И. Маслова¹, А.Н. Бойко²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Российский государственный медицинский университет, Москва

Интерферон бета 1b для иммуномодулирующего лечения рассеянного склероза в педиатрической неврологической практике

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ШИРОКО РАСПРОСТРАНЕНЫ И ДАВНО ПРИМЕНЯЮТСЯ ВО ВЗРОСЛОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ, ОДНАКО ДАННЫЕ ОБ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИИ У БОЛЬНЫХ ДО 18 ЛЕТ НЕМНОГОЧИСЛЕННЫ И НЕ СИСТЕМАТИЗИРОВАНЫ. МЫ ПРЕДСТАВЛЯЕМ ВАШЕМУ ВНИМАНИЮ ИСТОРИЮ ЗАРУБЕЖНОГО И ОТЕЧЕСТВЕННОГО ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ИНТЕРФЕРОНА БЕТА 1В У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, С КРАТКИМ АНАЛИЗОМ ПОЛУЧЕННЫХ В ОПУБЛИКОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ДАННЫХ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭТОГО ВИДА ЛЕЧЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ, ДЕТИ, ПОДРОСТКИ.

Контактная информация:

Кузенкова Людмила Михайловна,
кандидат медицинских наук,
заведующая отделением психоневрологии,
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-04-09
Статья поступила 10.07.2006 г.,
принята к печати 29.11.2006 г.

Как минимум 5% от всего количества больных рассеянным склерозом начали болеть до 18-летнего возраста [1, 2]. Более 97% педиатрических пациентов с рассеянным склерозом (РС) дебютируют с ремитирующего типа течения заболевания [3]. Долгосрочный прогноз прогрессирования заболевания у этой категории больных остаётся предметом дискуссий, однако, ретроспективные исследования показали, что, несмотря на более длительный средний период времени от дебюта РС до достижения стойкой неврологической инвалидности, в целом, по сравнению со взрослыми больными, на момент формирования необратимого неврологического дефицита, больные с педиатрическим дебютом заболевания моложе, чем пациенты, заболевшие после 18 лет [3]. Доступная литература о применении иммуномодулирующего лечения у детей и подростков с РС ограничена единичными публикациями [4–13]. Иммуномодулирующая терапия давно и широко применяется у взрослых больных рассеянным склерозом, особенно на этапе ремитирующего течения заболевания. Безопасность и переносимость препаратов, применяемых для иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза, хорошо изучена, однако, все основные исследования, проведённые в этой области, включали пациентов только с 18 лет. Одним из ведущих современных принципов иммуномодулирующего лечения РС является максимально раннее начало терапии пациентов с ремитирующим типом течения заболевания [14]. Доказана целесообразность применения препаратов для иммуномодулирующего лечения РС даже до постановки достоверного диагноза у пациентов после первого демиелинизирующего эпизода или, так называемого, клинически изолированного синдрома с высоким риском прогрессирования по данным МРТ [15].

O.V. Bykova¹, L.M. Kuzenkova¹, L.M. Vysotskaya¹,
O.I. Maslova¹, A.N. Boyko²

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

² Russian State Medical University, Moscow

**Interferon beta 1b for the
immunomodulatory treatment
of multicentric sclerosis in
pediatric neurologic practices**

MEDICATIONS FOR THE IMMUNOMODULATORY THERAPY OF THE MULTICENTRIC SCLEROSIS ARE WIDELY SPREAD AND HAVE BEEN APPLIED IN ADULT NEUROLOGIC PRACTICES FOR A LONG TIME, ALTHOUGH THE DATA ABOUT THEIR USE AMONG THE PATIENTS UNDER 18 IS SCARCE AND NOT CLASSIFIED. WE PRESENT THE HISTORY OF FOREIGN AND RUSSIAN EXPERIENCE IN APPLICATION OF THE MEDICATION FOR THE IMMUNOMODULATORY THERAPY OF THE MULTICENTRIC SCLEROSIS — INTERFERON BETA 1B — AMONG CHILDREN AND TEENAGERS ALONG WITH THE BRIEF ANALYSIS OF THE ACQUIRED DATA ABOUT EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THIS TYPE OF TREATMENT IN PEDIATRICS IN THE PUBLISHED RESEARCH.

KEY WORDS: MULTICENTRIC SCLEROSIS, IMMUNOMODULATORY THERAPY, CHILDREN, TEENAGERS.

Опыт применения интерферона бета 1b во взрослой неврологической практике насчитывает уже 16-летний катамнез клинического наблюдения. В 2005 г. впервые были представлены результаты 16-летнего мультицентрового наблюдательного исследования 135 взрослых больных РС на фоне непрерывной иммуномодулирующей терапии интерфероном бета 1b, продемонстрировавшие эффективность и безопасность длительного применения этого препарата [16].

Мы представляем вашему вниманию обзор опыта применения препарата для иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза интерферона бета 1b (Бетаферон) в детской неврологической практике.

Первым опытом применения препаратов для иммуномодулирующей терапии РС до 18 лет, опубликованным в литературе, было клиническое наблюдение, проведённое A.V. Adams et al. в 1999 г., продемонстрировавшее «драматическую» клиническую эффективность (достоверное уменьшение инвалидизации и отсутствие обострений на всём протяжении лечения), подтверждённый динамическими данными МРТ позитивный опыт длительного (30 мес) лечения интерфероном бета 1b ребёнка 7 лет с ремиттирующим РС. Учитывая отсутствия опыта применения интерферонов бета у детей, доза препарата была адаптирована к возрасту: начальная — 4 млн МЕ, через год была увеличена до 6 млн МЕ. Ни системных, ни местных побочных реакций за время лечения отмечено не было. За время терапии у ребёнка было зарегистрировано кратковременное повышение титра нейтрализующих антител к интерферону бета 1b, не влиявшее на клиническую эффективность терапии и данные МРТ [5].

Следующим описанием применения интерферона бета 1b у детей с рассеянным склерозом является исследование, проведённое в 2001 г. S.N. Tenenbaum et al., которое также описывает позитивный опыт применения интерферонов бета и глатирамер ацетата у 19 детей с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС с обострениями (5 детей получали интерферон бета 1b). В данной публикации обращает внимание обоснование применения у детей и подростков «взрослых», стандартных доз интерферонов бета, так как попытка уменьшения дозы препарата в исследовании («адаптация» к возрасту), снижала клиническую эффективность терапии.

В отечественной литературе в 2004 г. авторами Н.А. Тотоян и А.А. Скоромцом на примере 5 клинических случаев был проиллюстрирован собственный опыт назначения интерферона бета 1b до 18 лет. Полученные данные клинического наблюдения были исследователями проанализированы и предложен ряд аргументированных выводов:

- о целесообразности максимально раннего назначения препаратов для иммуномодулирующей терапии детям и подросткам с РС, особенно с высокой активностью заболевания, характеризующейся высокой частотой обострений (2 обострения и более в течение первого года от начала манифестации РС);
- учитывая немногочисленные данные о безопасности применения интерферонов бета в детском и подростковом возрасте, рекомендуется начинать этот вид терапии в условиях стационара, контролируя изменения биохимических и гематологических показателей (например, количество лейкоцитов крови, активность печёночных ферментов, уровень креатинина в сыворотке крови);
- ожидаемые системные и местные побочные эффекты при назначении интерферонов бета требуют профилактики (например, переноса инъекции препарата на вечернее время), и при необходимости, коррекции

(например, назначение нестероидных противовоспалительных препаратов);

- в большинстве случаев детям показаны стандартные дозы интерферонов бета, однако, для уменьшения выраженности и продолжительности гриппоподобного синдрома целесообразно титрование дозы препарата в начале лечения;
- терапия препаратами интерферонов бета должна быть непрерывной и длительной, так как необоснованное прекращение лечения влечёт за собой достоверную декомпенсацию иммунопатологического процесса [17].

В 2006 г. были опубликованы результаты международного мультицентрового ретроспективного исследования безопасности и переносимости применения интерферона бета-1b у детей и подростков с РС, основывавшегося на результатах наблюдения пациентов, получивших до 18 лет хотя бы одну инъекцию интерферона бета 1b, собранных до 2004 г. включительно. Проведённое исследование позволило систематизировать разрозненные данные об опыте применения интерферона бета 1b в педиатрии. В исследование были включены 43 пациента педиатрического возраста с ремиттирующим РС из 8 медицинских центров США, Канады, Аргентины, Турции, России и Германии. После заключительной обработки полученных данных, диагностическим критериям достоверного РС удовлетворили только 39 пациентов, у которых и проводился итоговый анализ эффективности лечения, а результаты наблюдения 4 детей, не включённых в эту группу, использовали при оценке переносимости терапии [18, 19]. Средняя продолжительность иммуномодулирующего лечения составила 29,2 мес, а средний возраст больных на момент начала терапии был $13 \pm 3,0$ года.

Клиническая эффективность иммуномодулирующей терапии была подтверждена снижением среднего балла по шкале EDSS с 2,5 (от 0 до 8,5) до 2,0 (от 0 до 6,5), и 50% редукцией среднегодовой частоты обострений (динамика показателя оценивалась у 32 детей, получавших лечение 12 мес и более). Для объективизации статистической обработки данных о безопасности и переносимости терапии в неоднородной по возрасту группе больных все пациенты были условно разделены на подгруппу детей до 10 лет включительно (8 больных) и подгруппу подростков от 11 до 17 лет 10 мес (35 больных). Следует отметить, что в подгруппе детей до 10 лет было зарегистрировано больше лабораторных отклонений, связанных с активностью печёночных ферментов, что, по-видимому, влияло на увеличение количества побочных реакций в младшей группе в целом (87,5% по сравнению с 62,9% у более старших пациентов). На основании спектра, частоты и выраженности клинических побочных реакций (гриппоподобный синдром у 35% пациентов, местные реакции у 21% пациентов) и изменений лабораторных показателей (повышение активности печёночных трансаминаз у 26% пациентов), причём ни один из выявленных побочных эффектов не был расценен как тяжёлый или неожиданный, авторами был сделан вывод о хорошей переносимости лечения [20].

Одна из последних отечественных публикаций, посвящённых применению интерферона бета 1b у детей и подростков, принадлежит авторам этого обзора. В статье приведены данные клинического наблюдения 22 подростков с ремиттирующим (18 пациентов) и вторично-прогрессирующим (4 пациента) рассеянным склерозом в возрасте от 13 до 17 лет, на фоне лечения интерфероном бета 1b (продолжительностью от 2 до 15 мес) в дозе 8 млн МЕ подкожно через день.

- **Быстрее** Быстрое наступление эффекта, статистически достоверное уже на первом месяце терапии
- **Выше** Раннее начало терапии рассеянного склероза — залог успеха
- **Сильнее** Стойкие эффекты по клиническим и МРТ критериям

Московское Представительство Шеринг АГ: Москва, ул. Дурова, 26, Тел.: (495) 231 12 00
Отдел оптовых продаж — Тел.: (495) 231 12 10

Северо-Западный филиал: (812) 331 36 00; Южный филиал: (863) 295 05 14; Поволжский филиал: (843) 267 61 27
Уральский филиал: (343) 355 31 76; Сибирский филиал: (383) 222 18 97; Дальневосточный филиал: (4212) 41 42 29

www.schering.ru

 **BETAFERON**[®] 250 µg
INTERFERON BETA-1b
Early strength, lasting benefit.

Эффективность терапии была показана в работе уменьшением среднего показателя инвалидизации (с $2,56 \pm 0,23$ до $2,09 \pm 0,22$ балла по шкале EDSS); количеством пациентов без обострений на фоне лечения (13 детей — 59%); снижением показателя среднегодовой частоты обострений у 7 пациентов, получавших препарат от 12 мес и более (от $2 \pm 0,37$ до $1,14 \pm 0,34$ обострений в год) и коэффициента прогрессирования с $0,69 \pm 0,15$ до начала лечения до $0,45 \pm 0,07$ после курса иммуномодулирующей терапии.

На фоне терапии у 12 (54%) пациентов были отмечены побочные реакции, представленные в 50% (у 11 пациентов) гриппоподобным синдромом, в 9% (у 2 пациентов) наблюдались местные реакции, у одного подростка (4,5%) было зарегистрировано изменение биохимических показателей крови — повышение активности печёночных трансаминаз, и в одном клиническом случае (4,5%) наблюдался депрессивный эпизод; причём только депрессивный эпизод и изменение лабораторных показателей послужили причиной для прекращения лечения у 2 больных [21].

Совокупность всех представленных выше данных демонстрирует необходимость и целесообразность своевременного назначения препаратов для иммуномодулирующей терапии, как подросткам, так и детям с рассеянным склерозом. Результаты исследования естественного течения рассеянного склероза у детей (67 больных с началом заболевания до 16 лет, наблюдавшихся без применения

препаратов для иммуномодулирующего лечения в течение $4,91 \pm 0,58$ года), опубликованного нами в 2002 г. свидетельствуют о том, что без терапии, в течение первых пяти лет от момента манифестации заболевания, то есть к окончанию «педиатрического» возраста, практически 100% больных с ранним дебютом рассеянного склероза сформируют необратимый неврологический дефицит с EDSS = 3 баллам, и около 40% больных перейдут в стадию вторичного прогрессирования рассеянного склероза [22]. Безусловно, собранные и проанализированные данные оставляют множество не отвеченных вопросов, таких как дозирование препаратов для иммуномодулирующего лечения у детей и подростков в зависимости от возраста, применение иммуномодулирующих препаратов при клинически изолированных синдромах до 18 лет, не являющихся исчерпывающими данные о безопасности использования «препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза» в педиатрии. Тем не менее, опыт применения иммуномодулирующих препаратов, как у детей, так и у взрослых, накопленный в мире на сегодняшний день, убедительно свидетельствует о том, что именно на ранних этапах заболевания эти препараты являются «изменяющими течение рассеянного склероза». К сожалению, те же препараты, назначаемые на этапах вторичного прогрессирования заболевания тяжёлым инвалидам (EDSS > 6 баллов), как «терапия отчаяния», чаще всего уже не могут повлиять на необратимый ход событий [23].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Duquette P., Murray T.J., Pleines J. et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients // *J. Pediatr.* — 1987. — V. 111. — P. 359–363.
- Ghezzi A., Deplano V., Faroni J. et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases // *Mult Scler.* — 1997. — V. 3. — P. 43–46.
- Boiko A., Vorobeychik G., Paty D., Devonshire V., Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study // *Neurology.* — 2002. — V. 59. — P. 1006–1010.
- Banwell B.L. Pediatric multiple sclerosis // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2004. — V. 4. — P. 245–252.
- Adams A.B., Tyor W.R., Holden K.R. Interferon beta-1b and childhood multiple sclerosis // *Pediatr. Neurol.* — 1999. — V. 21. — P. 481–483.
- Mikaeloff Y., Moreau T., Debouverie M. et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 139. — P. 443–446.
- Waubant E., Hietpas J., Stewart T. et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated // *Neuropediatrics.* — 2001. — V. 32. — P. 211–213.
- Eraksoy M., Demir G., Ozcan H., Bavndir C., Say A., Saruhan G. Multiple Sclerosis in childhood: a prospective study // *J. Neurol.* — 1996. — V. 243. — P. 444 p.
- Eraksoy M. In: Siva A., Kesselring J., Thompson A.J., eds. Multiple sclerosis in children: a review. London: Martin Dunitz. — 1999.
- Tenembaum S., Segura M., Fejerman N. Tolerability and efficacy of disease-modifying therapies in childhood and juvenile multiple sclerosis // *Neurology.* — 2001. — V. 56. — P. 361 p.
- Tenembaum S., Segura M., Fejerman N. Disease-modifying therapies in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Mult Scler.* — 2001. — V. 7. — P. 57 p.
- Tenembaum S., Segura M. Clinical effects of disease-modifying therapies in early-onset multiple sclerosis // *Neurology.* — 2004. — V. 62. — P. 488 p.
- Pohl D., Rostasy K., Gartner J., Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a // *Neurology.* — 2005. — V. 64. — P. 888–890.
- Rieckmann P., Toyka K.V., Bassetti C. et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis—new aspects and practical application // *J. Neurol.* — 2004. — V. 251. — P. 1329–1339.
- Kappos L., Polman C.H., Freedman M.S., Edan G., Hartung H.P., Miller D.H., Montalban X., Barkhof F., Bauer L., Jakobs P., Pohl C., Sandbrink R. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes // *Neurology.* — 2006. — V. 67. — P. 1–8.
- Ebers G., Rice G., Wolf Ch., Traboulsee A., Langdon D., Kaskel P., Salazar-Grueso E. 16-year long-term follow-up of interferon beta-1b treatment of patients with multiple sclerosis. Presented at Congress. — 21st ECTRIMS, Thessaloniki, Greece. — 2005.
- Tutolian N.A., Skoromets A.A. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset and juvenile multiple sclerosis // *Zh. Neurol. Psikhiatr. Im S. S. Korsakova.* — 2004. — V. 104, № 9. — P. 23–31.
- McDonald W.I., Compston A., Edan G., et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* — 2001. — V. 50. — P. 121–127.
- Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols // *Ann. Neurol.* — 1983. — V. 13. — P. 227–231.
- Banwell B., Reder A. T., Krupp L., Tenembaum S., Eraksoy M., Boiko A., Pohl D., Freedman M., Schelensky L. and I. Antonijevic. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis // *Neurology.* — 2006. — V. 66. — P. 472–476.
- Быкова О.В., Кузенкова Л.М., Маслова О.И. Применение интерферона бета 1b у подростков с рассеянным склерозом. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2006. — № 9. — С. 29–33.
- Gusev E., Boiko A., Bikova O. et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vacouver // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2002. — V. 104. — P. 203–207.
- Higurashi N., Hamano S., Eto Y. Secondary progressive multiple sclerosis in childhood — interferon beta 1b treatment // *No To Hattatsu.* — 2006. — V. 38, № 3. — P. 209–213.