

company "DX-Systems Khai Medica" (Kharkov). The complex EEG pattern was evaluated by Ye. A. Zhirmunskaya and V. S. Losev classification (1994). To process the results of the study SPSS Statistics v.17.0 was applied.

Results. The visual EEG data mining identified the multidirectional fluctuations of EEG pattern in the examinees of both groups. The data analysis showed the IV EEG type (disorganized (with prevalence of alpha-activity)) to be the most common in the treatment group, that is associated mainly with the increased influence of the thalamic and hypothalamic formations of the central nervous system. The III EEG type was predominant for the drivers of the transportation sets, that was evidence of the high activity of the midbrain and oblongata reticular formation with possible development of somatic vegetative reactions in hand-arm vibration syndrome.

Conclusions. The patients with hand-arm vibration syndrome induced by whole-body vibration were not observed to have the normal EEG picture. When studying the total vibration was proved to have the spotty impact on the functional activity of the brain. The severe disorders, which are characteristic of patients with severe organic brain damage, were not detected in the pathological EEG types. The high probability of the IV EEG type formation is peculiar to the vibration effect on the excavator operators, that is directly connected with the vibration effect and, perhaps, with the additional impact of angular accelerations. The method of EEG applied when examining patients with hand-arm vibration syndrome induced by whole-body vibration, is necessary and useful in the work of primary general practitioners.

Keywords: hand-arm vibration syndrome induced by whole-body vibration, post-contact period, EEG, EEG types, clinical and diagnostic criteria.

Відомості про авторів:

Гринок Сергій Володимирович – лікар, Укр. НДІ промислової медицини. Адреса: Кривий Ріг, вул. Виноградова, 40, тел.: (056) 4-53-10-59.

Базовкін Павло Сергійович – с. наук. с., Укр. НДІ промислової медицини. Адреса: Кривий Ріг, вул. Виноградова, 40.

Матвійчук Тетяна Дмитрівна – лікар, Укр. НДІ промислової медицини. Адреса: Кривий Ріг, вул. Виноградова, 40.

УДК 616.8-021

© Т.А. ДОВБОНОС, 2014

Т.А. Довбонос

**ОЦІНКА СПЕКТРУ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ІНТЕРФЕРОНІВ- β
У ЛІКУВАННІ РЕМІТУЮЧОГО ПЕРЕБІГУ
РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ**

**Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця, Київ**

Вступ. У лікуванні розсіяного склерозу як хронічного захворювання вагомим є досягнення очікуваної ефективності та задовільної переносимості препаратів превентивної терапії. Наразі поширеність і значимість окремих небажаних ефектів імуномодельючої терапії залишається мало дослідженою.

Мета. Оцінити частоту і вираженість побічної дії препаратів інтерферону- β у хворих на розсіяний склероз з ремітуючим перебігом.

Матеріали і методи. Обстежено 32 хворих на РС з ремітуючим перебігом, які отримували інтерферон IFN β -1a та IFN β -1b за стандартними схемами, і 20 пацієнтів, яким було призначено судинно-метаболічну терапію. Для виявлення побічної дії препаратів оцінювався стан шкіри у місці уколу, прояви грипоподібного синдрому, загальний аналіз крові з формулою, біохімічне дослідження крові.

Результати. Виявлено найбільшу поширеність грипоподібного синдрому, а також порушень біохімічних показників крові особливо за наявності подібних змін в анамнезі.

Висновки. Профіль безпечності засобів імуномодельючої терапії в цілому є задовільним. Обґрунтованим є щомісячний моніторинг біохімічних показників крові протягом перших 6 місяців імуномодулюючої терапії і довгостроково за наявності гіпертрансаміназемії в анамнезі.

Ключові слова: розсіяний склероз, інтерферон- β , побічна дія/

ВСТУП

Результативність лікування хворих на розсіяний склероз (РС) безпосередньо залежить як від ефективності, так і безпечності засобів превентивної терапії. Limmroth V. (2011) показали, що під час застосування інтерферонів- β (IFN β) у хворих на ремітуюче-рецидивуючий РС частота випадків відмови від лікування, суїцидальних спроб і завершених самогубств вірогідно корелює з розвитком побічної дії препаратів (ПД) [1, 2]. Однак поширеність окремих небажаних ефектів за даними різних випробувань є неоднозначною. Так, за даними літератури, місцеві реакції у разі підшкірного введення засобів імуномодулюючої терапії РС коливаються у широких межах - 20-60% [3]. Важливим є питання про можливість поглиблення неврологічного дефіциту на тлі появи ПД, зокрема, грипоподібного синдрому і гіпертрансаміназемії [4, 9]. Окремі автори повідомляли про виявлені кореляції між гіперхолестеринемією, збільшення ліпідів низької щільності та кількості активних вогнищ на МРТ [5, 6]. Таким чином, доцільність превентивної терапії РС доведена методами доказової медицини, але може бути обмежена ПД імуномодулюючих засобів. Наявні у літературі дані щодо поширеності і вираженості ПД IFN β як препаратів першої лінії при РС свідчать про необхідність періодичного контролю за можливими ускладненнями [7, 8, 10]. Водночас частота ПД інтерферонотерапії за даними різних авторів коливається у широких межах, оптимальні терміни і тривалість моніторингу ПД залишаються невстановленими, що й потребує подальшого дослідження і аналізу.

Мета дослідження - вивчення частоти і вираженості побічної дії препаратів інтерферону- β у хворих на розсіяний склероз з ремітуючим перебігом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Хворі на РС з ремітуючим перебігом були розподілені на дві групи. Основну групу складала 32 пацієнти, яким проводилась превентивна терапія

інтерфероном IFN β -1a та IFN β -1b за стандартними схемами. До контрольної групи увійшли 20 хворих, які отримували судинно-метаболічну терапію. Групи пацієнтів були співставними за гендерними і віковими показниками. Тривалість захворювання складала в середньому 2 роки (від 4 до 36 міс). З метою виявлення побічної дії препаратів пацієнтам проводилось: оцінка стану шкіри у місці уколу, відзначали прояви грипоподібного синдрому, загальний аналіз крові з формулою, біохімічний аналіз крові (глюкоза крові, АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, ліпідограма), рівень тиреоїдних гормонів. Збільшення рівня трансаміназ до 2,5 разів розцінювався як перший ступінь гепатотоксичності, >2,5 разів і <5 – II ступеня, >5 – III ступеня. Також реєструвались випадки припинення розпочатої терапії внаслідок розвитку ПД. Одержані результати оброблялись за допомогою програм Excel і Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед побічних явищ застосування превентивної терапії у хворих на РС найчастіше зустрічались грипоподібні симптоми: субфебрильна температура – у половині випадків, загальна слабкість – 40,6%, головний біль – у 21,8%, біль у м'язах – 25%, озноб – 9,4%. Грипоподібний синдром супроводжувався нудотою у 15,6% випадків, а також поєднувався з добовими коливаннями функціональних порушень неврологічного характеру без стійкого поглиблення неврологічного дефіциту. Ці прояви зменшувались на тлі застосування нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема, парацетамолу. Спектр виявлених побічних реакцій відображений на рисунку.

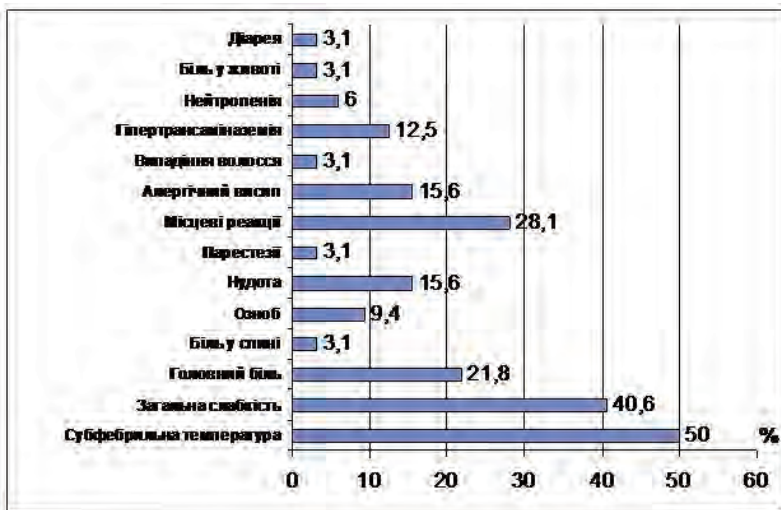


Рис. Побічна дія препаратів інтерферону- β у хворих на розсіяний склероз з ремітуючим перебігом

Запальні шкірні реакції у місцях введення препарату (здебільшого у вигляді невеликих еритем) виявлялись у 28,1% хворих. Больові відчуття пацієнти оцінювали як незначні і біль не впливав на їхню сатисфакцію від лікування. Некротичних змін шкіри у ділянках ін'єкцій не спостерігалось. Алергічний висип різної локалізації спостерігався у 15,6% пацієнтів основної і 15% контрольної груп ($p > 0,05$).

Підвищення рівня трансаміназ зареєстровано у 4 (12,5%) пацієнтів на тлі розпочатої інтерферонотерапії і 1 хворої контрольної групи. Виявлені зміни, розцінені як перший ступінь гепатотоксичності, були клінічно асимптомними і відзначались при застосуванні як препаратів IFN β -1a, так і IFN β -1b. Появу гіпертрансаміназемії можна пояснити прямою гепатотоксичною дією інтерферонів на активність P450 цитохрому. У всіх хворих показники печінкових ензимів зростали протягом перших трьох місяців інтерферонотерапії і повернулися до норми протягом періоду спостереження. Відновлення нормальних показників відбувалося спонтанно або на тлі застосування гепатопротекторних засобів, не вимагало припинення превентивної терапії чи зменшення дози препарату. Як з'ясувалось з анамнезу, у трьох пацієнтів основної групи траплялися транзиторні відхилення показників функції печінки до призначення імуномодуючої терапії.

У 6% обстежених протягом перших 3 місяців інтерферонотерапії відзначалась легка асимптомна нейтропенія без появи інфекційних ускладнень. Коливання рівня тиреоїдних гормонів зареєстровано не було. По одному випадку зафіксовані скарги на біль у животі, діарею, випадіння волосся, біль у спині, парестезії.

ВИСНОВКИ

Препарати імуномодуючої терапії в цілому характеризуються задовільним профілем безпечності. Регулярний огляд і пальпування ділянок уколів, а також чергування місць введення препарату слугують профілактиці виникнення місцевих шкірних реакцій. Постійний моніторинг біохімічних показників крові доцільно проводити щомісяця протягом першого півріччя імуномодуючої терапії. За наявності відхилень у печінкових пробах до початку інтерферонотерапії РС або виникнення ознак печінкової недостатності на тлі імуномодуючої терапії контрольні біохімічні аналізи крові слід проводити довгостроково.

Перспективним для подальшого розвитку є порівняння спектру побічної дії різних груп превентивної терапії розсіяного склерозу.

Література

1. Limmroth V. The interferon beta therapies for treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: are they equally efficacious? A comparative review of open-label studies evaluating the efficacy, safety, or dosing of different interferon beta formulations alone or in combination / Limmroth V., Putzki N., Kachuck N.J. // Ther. Adv. Neurol. Disord. - 2011. - Vol. 4 (5). – P. 281–296.

2. Adverse events during the titration phase of interferon-beta in relapsing multiple sclerosis are not predicted by body mass index nor by pharmacodynamic biomarkers / Munoz D., Escartin A., Dapena D. [et al.] // BMC. Neurology. – 2013. – Vol. 13.
3. Lebrun C. Cutaneous side-effects of immunomodulators in multiple sclerosis / Lebrun C., Bertagna M., Cohen M. // Int. MS J. – 2011. – Vol. 17, N 3. – P. 88-94.
4. Adverse Events of Interferon Beta-1a: A Prospective Multi-Centre International ICH-GCP-Based CRO-Supported External Validation Study in Daily Practice / Jongen P.J, Sindic C., Sanders E. [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6, N 10. - P. e26568.
5. Lobular panniculitis and lipoatrophy of the thighs with interferon- β 1a for intramuscular injection in a patient with multiple sclerosis / Weise G., Hupp M., Kerstan A., Butmann M. // J. Clinical Neuroscience. – 2012. - Vol. 19 (9). – P. 1312–1313.
6. Biochemical Parameters Alterations in Multiple Sclerosis: A Longitudinal Study and Review of the Literature / Orefice N.S., Ferraro O., Barbato F. [et al.]. // Pharmacology & Pharmacy. – 2012. – Vol. 3. – P. 248-253.
- 7 Blood Cholesterol and MRI Activity in First Clinical Episode Suggestive of Multiple Sclerosis / Giubilei F., Antonini G., Di Legge S. [et al.] // Acta Neurologica Scandinavica. – 2002. - Vol. 106, N. 2. - P. 109-112.
8. Sanford M. Subcutaneous recombinant interferon- β -1a (Rebif®): a review of its use in the treatment of relapsing multiple sclerosis / Sanford M., Lyseng-Williamson K.A. // Drugs. – 2011. – Vol. 1, N 71(14). – P. 1865-1891.
9. Nikfar S. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon- β in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type / Nikfar S., Rahimi R., Abdollahi M. // Clin Ther. – 2010. - Vol. 32, N 11. - P. 1871-1888.
- 10 Johnston J. First-line disease-modifying therapies in paediatric multiple sclerosis: a comprehensive overview / Johnston J., So T.Y. // Drugs. – 2012. – Vol. 72, N 9. – P. 1195-1211.

Т.А. Довбонос

**Оценка спектра побочного действия интерферонов- β в лечении ремитирующего течения рассеянного склероза
Национальный медицинский университет
имени А.А.Богомольца, Киев**

Вступление. В лечении рассеянного склерозу как хронического заболевания важным является достижение ожидаемой эффективности и удовлетворительной переносимости превентивной терапии. Однако распространенность и значимость отдельных нежелательных эффектов иммунотерапии остается мало исследованной.

Цель. Оценить частоту и выраженность побочного действия препаратов интерферона- β у больных на рассеянный склероз с ремитирующим течением.

Материалы и методы. Обследовано 32 больных на РС с ремитирующим течением, которые получали интерферон IFN β -1a и IFN β -1b по стандартным схемам, и 20 пациентов, которым была назначена сосудисто-метаболическая

терапія. Для виявлення побочного действия препаратів оцінювалось состояние шкіри в місці укола, проявлення гриппоподобного синдрому, общий анализ крови с формулою, біохімічне дослідження крові.

Результати. Виявлено найбільшу распространенність гриппоподобного синдрому, а також порушення біохімічних показателів крові особливо при наявності подібних змін в анамнезі.

Висновки. Профіль безпеки засобів імунотерапії в цілому є задовільним. Обґрунтовано слід вважати щомісячний моніторинг біохімічних показателів крові на протязі перших 6 місяців імунотерапії і тривалий моніторинг при наявності гіпертрансаміназемії в анамнезі.

Ключові слова. Рассеяний склероз, інтерферон- β , побочное действие.

T.A. Dovbonos

Evaluating Interferon- β Spectrum Side Effects in the Therapy of Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis Bogomolets National Medical University

Introduction. To make chronic multiple sclerosis preventive therapy efficient and satisfactory tolerable is important. The incidence and significance of some immunotherapy undesirable effects, however, have been understudied.

Aim. To determine the incidence and evidence of interferon- β side-effects in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

Materials and methods. There were examined 32 relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with IFN β -1a and IFN β -1b, and 20 patients undergone vascular-metabolic therapy. To detect the drug side effect there were estimated local skin reactions, the signs of flu-like syndrome, CBC with differential, in particular, biochemical blood values.

Results. The flu-like syndrome was found to be the most common side-effect, and also the abnormal biochemical blood values were revealed in the patients, in particular, if any changes were in the past history.

Conclusions. The safety profile of the immunomodulatory drugs is satisfactory as a whole. The monthly monitoring of the biochemical blood values during the first 6 months' immunomodulatory therapy and the long term monitoring of the subjects with abnormal baseline parameters in the past history are reasonably.

Key words: multiple sclerosis, interferon- β , side effect.

Відомості про автора:

Довбонос Тетяна Анатоліївна - к.м.н., доцент кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Адреса: Київ, бульвар Т.Шевченка,13.