



Л. А. ДЗЯК, Е. С. ЦУРКАЛЕНКО

ГУ «Днепропетровская медицинская академия
МЗ Украины», Днепр

Актуальные проблемы в лечении пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом

Представлены современные взгляды на диагностику и лечение обострений рассеянного склероза с позиции доказательной медицины. При верификации у пациента релапса введение кортикостероидов следует начинать как можно раньше, что позволяет минимизировать остаточную инвалидизацию после релапса. Доказано, что длительность и тяжесть обострения, выраженность остаточных неврологических нарушений напрямую зависят от своевременности проведения курса кортикостероидов в адекватных дозировках. Короткие курсы высокодозированных кортикостероидов наиболее эффективны для лечения релапсов. Выбирая тактику ведения релапса, врач должен учитывать наличие противопоказаний к применению кортикостероидов. Альтернативные методы лечения должны быть рассмотрены у пациентов, которые ранее имели выраженные побочные эффекты либо являются резистентными к терапии кортикостероидами.

Ключевые слова: рассеянный склероз, релапс, кортикостероиды, пульс-терапия.

Рассеянный склероз (РС) — болезнь с высокой степенью гетерогенности [5], в связи с чем обострения заболевания (релапсы) могут возникать с разной частотой и обуславливать разную степень нарастания неврологической дисфункции [1, 10, 22]. Степень регресса симптоматики после релапса также существенно отличается. У одних пациентов могут развиваться значимые неврологические нарушения в течение первых лет после постановки диагноза (вследствие частых и/или тяжелых релапсов), у других инвалидизация может оставаться незначительной на протяжении нескольких десятков лет [4, 27, 35]. Прогностические факторы, связанные с прогрессированием инвалидизации, включают высокую частоту релапсов и неполное восстановление после них [7]. Болезнь-модифицирующая терапия (БМТ) снижает частоту обострений и уменьшает возникновение новых очагов, обнаруживаемых на магнитно-резонансной томограмме [18]. Многочисленные клинические исследова-

ния показали, что рано начатая БМТ отсрочивает развитие инвалидизации [25]. Однако даже применение длительной адекватной БМТ не гарантирует 100 % профилактики обострений [3, 14, 28, 39], поэтому правильное распознавание релапсов и их ведение являются актуальной проблемой современной неврологии.

Острый релапс (экзацербация, обострение, атака или flare-up) — спонтанное возникновение новых или ухудшение ранее стабильных неврологических симптомов, приводящее к повышению оценки по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale — расширенная шкала оценки степени инвалидизации) как минимум на 0,5 балла и продолжающееся более 24 ч [8, 14,]. При обследовании должны быть исключены другие причины данного ухудшения (инфекционный процесс, особенно мочеполовой системы, повышение температуры тела, метаболические изменения, стресс).

Релапсы обычно возникают и разворачиваются в течение нескольких дней, средняя их продолжительность составляет от одной недели до одно-

© Л. А. Дзяк, О. С. Цуркаленко, 2016

го месяца. На ранних стадиях РС неврологические нарушения, связанные с нетяжелым обострением заболевания, могут полностью регрессировать без специального лечения [26]. Однако, как правило, без назначения своевременной специфической терапии сохраняется остаточная неврологическая симптоматика, приводящая к накоплению инвалидизации. Частота обострений — высоковариабельный показатель, однако в течение первых лет заболевания она в среднем составляет один эпизод в год [6]. С увеличением длительности заболевания и возраста пациента частота релапсов обычно уменьшается [30, 38].

Рецидивирующе-ремиттирующий РС (PPPC) — наиболее частая форма заболевания, для которой характерно чередование обострений с периодами клинической стабильности. Хотя релапсы чаще всего отмечают у пациентов с PPPC, они также могут встречаться как при первично-прогрессирующем, так и при вторично-прогрессирующем РС [32, 35]. При этих формах релапсы развиваются на фоне прогрессирующей инвалидизации, которая определяет прогрессирующие формы.

Дифференциальная диагностика релапса и псевдорелапса

Учитывая огромное разнообразие симптомов, разную их выраженность и тяжесть течения, а также необходимость своевременной патогенетической терапии, правильная верификация релапсов РС у пациентов имеет большое значение [16]. Клиницист должен четко дифференцировать псевдорелапс от истинной атаки. Систематические обзоры показали, что у 55 из 285 пациентов с РС, которые обратились в больницу за неотложной помощью, изначально диагностировано обострение заболевания, 40 % из этих пациентов не имели острого релапса и были неправильно диагностированы [9, 12, 17, 33, 40]. У большинства из них имела место инфекция мочевыводящих путей. Псевдорелапс (или псевдоэкзацербация) — это временное нарастание неврологического дефицита в результате метаболических или физиологических факторов, таких как реакция на тепло (феномен Ухтофа) или высокую температуру тела, воспаление в результате инфекции [32, 36]. Как только провоцирующие факторы будут устранены, неврологический статус пациента вернется к исходному. В идеале клиницист в первую очередь должен выполнить скрининг на инфекцию, если патоген идентифицирован, то необходимо проведение этиопатогенетической терапии и наблюдение за состоянием пациента в динамике, пока инфекция не разрешится, после чего проводят повторную оценку неврологического статуса. Гипертермия должна быть откорректирована при помощи антипиретических агентов. Типично псевдорелапс проявляется реактивацией ранее существовавших симптомов вследствие метаболиче-

ского или инфекционного стресса, приводящего к персеверации воспаления и локальному отеку, начинают клинически проявляться очаги, существовавшие ранее, но находившиеся в неактивном состоянии, в результате чего возобновляется и усугубляется прежняя неврологическая симптоматика [13, 24]. Иногда возникают новые неврологические симптомы (очаги, обуславливающие их возникновение, существовали ранее, однако не проявлялись клинически). Многие хронические симптомы РС, такие как депрессия, слабость и хроническая боль, могут транзиторно ухудшаться время от времени, однако такие ухудшения не считаются релапсом [16]. Возникновение общей слабости при отсутствии другой симптоматики также не может свидетельствовать о развитии обострения заболевания [34].

Сложность дифференциальной диагностики релапса и псевдорелапса заключается в том, что инфекция может быть триггером развития истинного релапса. В таком случае неврологические симптомы не уменьшаются, а сохраняются и даже нарастают при контроле гипертермии и после разрешения инфекции [8, 32].

Неправильная диагностика релапса негативно влияет на результаты лечения. Например, кортикостероиды — стандартная терапия, используемая для лечения релапсов, обладают противовоспалительными и умеренными иммуносупрессивными свойствами, что может вызывать развитие побочных явлений, в частности, ухудшение существующей инфекции вплоть до генерализации и развития фатальной инфекции [19, 26]. Для профилактики таких осложнений клиницист должен тщательно верифицировать релапс и оставаться настороженным в отношении наличия инфекционного процесса.

Выявление и документирование острого релапса

Клиницист должен объяснить пациенту важность своевременной верификации релапсов и необходимость немедленно сообщать лечащему врачу о любых новых симптомах или изменениях самочувствия. Высокая частота релапсов в первые несколько лет заболевания является независимым фактором риска быстрой инвалидизации [19, 21, 32]. Осведомленность об этом как пациента, так и клинициста позволит своевременно начать адекватную БМТ и выбрать оптимальную стратегию лечения в будущем.

Кроме того, очень важно мониторировать частоту релапсов для оценки эффективности БМТ и при необходимости изменить ее [15, 35]. Решение о коррекции превентивной терапии (замене препарата БМТ) должно основываться на комплексной оценке данных как клинических, так и магнитно-резонансной томографии (МРТ), включая количество релапсов (которое не изменилось или

даже увеличилось после начала БМТ), высокую частоту релапсов (два или более в год), наличие тяжелых релапсов (сопровождающихся грубой остаточной инвалидизацией), признаки активности заболевания по данным МРТ (наличие новых или увеличение старых очагов, накапливающих контраст (рисунок), T2-гиперденсивные очаги, T1-гиподенсивные очаги); а также прогрессирование инвалидизации [11, 23, 35].

Необходимо оценивать данные МРТ в начале БМТ, через 6 и 12 мес. Также рекомендовано проведение МРТ после тяжелых релапсов для установления количества новых очагов. Выявление активных очагов на томограмме при отсутствии ухудшения клинической симптоматики (радиологически изолированный синдром) не может считаться обострением заболевания и не требует назначения специального лечения.

Очень важно документировать релапсы, их тяжесть и частоту, потому что эта информация необходима для принятия решения о тактике дальнейшего ведения пациента.

Терапевтические возможности лечения острых релапсов

В начале XX века терапией выбора острого релапса был постельный режим, так как считалось, что такая тактика приводит к скорейшему восстановлению утраченных функций и сокращению длительности атак. Первым препаратом для лечения обострений РС на основании результатов контролируемых исследований был адренкортикотропный гормон (АКТГ). Вторым препаратом, который до сих пор является золотым стандартом и

остаётся последним, одобренным FDA для лечения рецидива РС, был внутривенный (в/в) метилпреднизолон (МП). Его эффективность по сравнению как с плацебо, так и с АКТГ, доказана во многих клинических исследованиях.

В исследовании G. Abbruzzese и соавт. [1], опубликованном в 1983 г., 60 пациентов были рандомизированы в две группы. Первая группа получала синтетический АКТГ в дозе 1 мг/сут в течение 15 сут, вторая — в/в МП в дозе 20 мг/кг массы тела в сутки первые 3 суток, затем в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки с 4-х по 7-е сутки, 5 мг/кг массы тела в сутки — с 8-х по 10-е сутки, 1 мг/кг массы тела в сутки — с 11-х по 15-е сутки. Не выявлено достоверных отличий между пациентами, получавшими АКТГ и МП. В ряде исследований сравнивали эффективность в/в МП в дозе 1 г/сут в течение 7 сут и внутримышечного (в/м) АКТГ в дозе 80, 60, 40, а затем 20 ЕД/сут в течение 7 сут. Установлено, что в/в МП ассоциировался с более быстрым темпом восстановления в первые несколько дней, однако на 28-е сутки эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой [1, 40]. Другие исследования также подтвердили эти выводы — эффективность и безопасность АКТГ (в/м в течение 14 сут) по сравнению с в/в МП (1 г/сут в течение 3 сут) для лечения острых рецидивов РС не имели существенного преимущества. На основании результатов этих исследований сделан вывод о том, что МП является перспективной альтернативой АКТГ при ведении обострений РС.

Кортикостероиды. Механизм действия

Механизм, посредством которого кортикостероиды приводят к ускоренному восстановлению, изучен не полностью, однако считают, что в основном он реализуется за счет иммунологических и противовоспалительных свойств. Основными эффектами кортикостероидов являются:

- уменьшение продукции медиаторов воспаления и выраженности локального отека, что способствует стабилизации проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повреждение которого происходит во время рецидивов (вследствие чего отмечается накопление контраста в очагах) [35];
- снижение активности клеточных и гуморальных аутоиммунных реакций, что уменьшает продукцию γ -интерферона, активность киллерных клеток и продукцию иммуноглобулина G;
- подавление продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов;
- снижение способности Т-клеток мигрировать в центральную нервную систему;
- активация избирательного апоптоза активированных иммунных клеток, которая приводит к элиминации патогенного клона эффекторных клеток, снижению хелперной активности и выраженности эффекторных реакций;

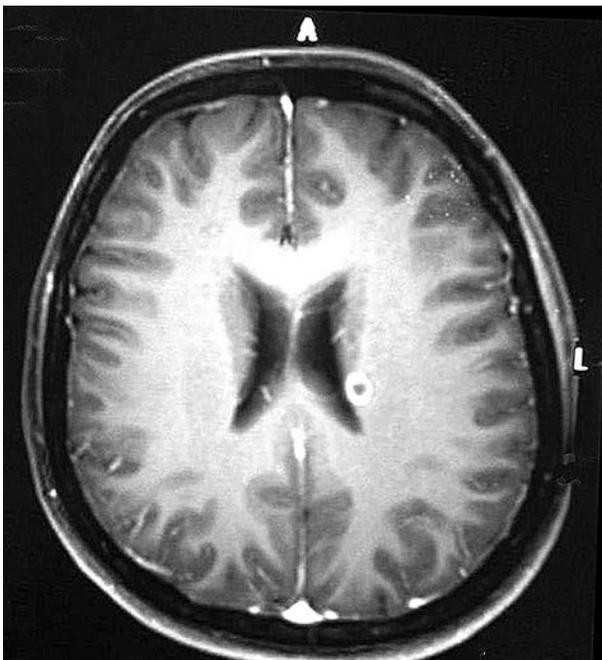


Рисунок. Перивентрикулярный очаг слева с кольцевидным накоплением контраста

• снижение уровня активированных В-лимфоцитов с последующим уменьшением синтеза иммуноглобулина G в центральной нервной системе.

Учитывая тот факт, что олигодендроциты имеют кортикостероидные рецепторы, кортикостероиды также могут способствовать делению олигодендроцитов и ремиелинизации аксонов [37].

Во многих исследованиях доказано, что лечение кортикостероидами способствует более быстрому восстановлению [11, 20, 29]. Хотя используемые дозировки отличались в этих исследованиях, короткие курсы высокодозированных кортикостероидов (1 г/сут МП в течение 3—7 сут — пульс-терапия) показали наибольшую эффективность для лечения релапсов. В основном рекомендуется назначение МП, который отличается от преднизолона наличием метильной группы, что ускоряет его связывание с рецепторами и воздействие на клетки-мишени и обуславливает менее выраженное минералокортикоидное воздействие по сравнению с глюкокортикоидным, что способствует снижению частоты побочных явлений. МП способен проникать через ГЭБ, благодаря чему он оказывает как общее, так и местное противовоспалительное и противовоспалительное действие.

В двойном слепом исследовании, проведенном M. Fabian и соавт. [12], пациенты с РППС были рандомизированы в группу плацебо или в/в МП с постепенным снижением дозы в течение 15 сут, начиная с дозы 15 мг/кг массы тела в сутки в 1—3-й день с ежедневным снижением до достижения дозы 1 мг/кг массы тела в сутки в 13—15-й день. После окончания слепой фазы исследования пациенты в группе плацебо также получали высокодозированный МП по той же схеме. После парентерального МП пациенты обеих групп получали пероральный преднизолон, начиная со 100 мг/сут, с постепенным снижением дозы в течение 120 сут. В этом исследовании высокодозированный МП ассоциировался с более быстрым восстановлением. У достоверно большего количества пациентов, получавших МП, отмечено улучшение по шкале EDSS по сравнению с группой плацебо в течение 10 сут. У этих пациентов также зафиксировали более короткие релапсы.

В другом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании эффективность 500 мг в/в МП сравнивали с плацебо у пациентов (n = 50) с рецидивами РППС и у пациентов с атаками, накладывающимися на прогрессирующий РС [26]. Значительное улучшение отмечено в группе пациентов с РППС, получавших в/в МП, по сравнению с плацебо в 1-ю и 4-ю неделю терапии. У пациентов с прогрессирующим РС также наблюдали значительное улучшение на 4-й неделе терапии по сравнению с плацебо [26].

Ускоренное восстановление после релапсов также отмечено при использовании высоких доз перорального (ПО) МП. В рандомизированном

двойном слепом исследовании, проведенном F. Sellebjerg и соавт. [31], пациенты, которые перенесли обострение в течение 28 сут или меньше (n = 26) получали ПО МП в дозе 500 мг/сут в течение 5 сут со снижением дозы в течение 10 сут или плацебо (n = 25). У пациентов, получавших высокие дозы ПО МП, отмечено значительное улучшение неврологического статуса по сравнению с исходным в отличие от группы плацебо, по визуальной аналоговой шкале и шкале EDSS через 1, 3 и 8 нед терапии. Промежуточные и низкие дозы кортикостероидов не продемонстрировали эффективности и не ассоциировались с ускорением восстановления [31, 32].

Пути введения кортикостероидов: внутривенно или перорально?

Доказанной является необходимость использования высоких доз кортикостероидов, но продолжают дискуссии об оптимальном способе их введения.

Рандомизированное исследование высоких доз ПО МП по сравнению с в/в МП проведено V. M. Martinelli и соавт. в 2009 г. [25]. Сорок пациентов были рандомизированы в две группы. Одна группа получала ПО МП в дозе 1 г/сут в течение 5 сут, другая — в/в МП в дозе 1 г/сут также в течение 5 сут. Оба препарата продемонстрировали статистически значимое влияние на уменьшение инвалидности и очагов, накапливающих гадовист, по данным МРТ, в течение долгого времени (как в 1-ю, так и на 4-ю неделю). Установлен сопоставимый уровень безопасности и профиль переносимости. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что ПО МП так же эффективен, как и в/в МП, для купирования релапсов РС. J.M. Burton и соавт. провели кокрановский обзор, оценивая эффективность в/в МП по сравнению с ПО преднизолоном для лечения острых рецидивов РС [7]. Этот анализ включал 4 исследования с участием в общей сложности 169 пациентов. Не выявлено статистически значимых различий в конечных точках исследований в зависимости от пути введения кортикостероидов. Высокие дозы преднизолона (1250 мг) были биоэквивалентными 1 г в/в МП. Однако из-за разных методологических подходов, недостаточного количества пациентов в исследованиях и отсутствия детальной информации (например, только в одном исследовании подробно описаны нежелательные явления), в кокрановском обзоре не сделаны окончательные выводы об оптимальном пути введения [7].

Нежелательные явления, связанные с кортикостероидами, выявлены во всех клинических исследованиях. Чаще всего это были бессонница [16, 25, 27, 31, 34], психические нарушения [25, 31] и желудочно-кишечные осложнения. Другие побочные эффекты включали задержку жидкости/отеки, повышенный уровень глюкозы в крови, по-

вышение артериального давления, головные боли, акне, сердцебиение, гипокалиемию, некроз головки бедренной кости. Знание побочных эффектов кортикостероидов имеет большое значение, так как индивидуальная чувствительность пациентов и переносимость пульс-терапии часто связаны с сопутствующими заболеваниями. Назначение кортикостероидов противопоказано, если пациенты имеют неконтролируемые сопутствующие заболевания, которые повышают вероятность развития побочных явлений. В связи с этим перед назначением пульс-терапии необходимо провести дополнительное обследование. Введение препаратов можно проводить в амбулаторных условиях, однако под обязательным ежедневным контролем клинициста.

Адренкортикотропный гормон

Исследования последних лет показали, что АКТГ оказывает прямой противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект, реализуемый путем активации центральных и периферических меланокортиновых (МК) рецепторов, дополняющий его способность стимулировать высвобождение эндогенных кортикостероидов. АКТГ — агонист МК-рецепторов, связывается со всеми их типами. Связь с одним из них приводит к стимуляции стероидогенеза надпочечниками. МК₁-рецепторы представлены в меланоцитах кожи, эпителиальных клетках, моноцитах, нейтрофилах, лимфоцитах, подоцитах почек, периакведуктальном сером веществе ЦНС, микроваскулярных эндотелиальных клетках, астроцитах и Шванновских клетках. МК₂-рецепторы — это рецепторы надпочечниковых желез, посредством которых осуществляется стимуляция стероидогенеза. Они также расположены в остеобластах и коже. МК₃- и МК₄-рецепторы обнаружены в ЦНС: МК₃-рецепторы — преимущественно в гипоталамусе и лимбической системе, МК₄-рецепторы, одни из наиболее распространенных рецепторов ЦНС, — в коре, таламусе, гипоталамусе, стволе мозга, спинном мозге и астроцитах. МК₅-рецепторы чаще всего выявляют в экзокринных железах и лимфоцитах [3, 33]. Очевидно, что система МК выполняет много регуляторных функций в организме человека, в том числе регулирует меланогенез и синтез глюкокортикоидов, контролирует потребление пищи, расход энергии, половую функцию, поведенческие реакции, внимание, память, обучение, и, что особенно важно для РС, обеспечивает нейропротекцию, иммунную модуляцию и противовоспалительные эффекты [33, 40]. Эти данные объясняют причину возобновления интереса к АКТГ в настоящее время. Появление относительно недорогих и достаточно эффективных кортикостероидов объясняет угасший интерес к этому препарату. Результаты проведенных в последнее время исследований свидетельствуют о перспективности и потенциаль-

ной значимости агонистов меланокортиновой системы (таких как АКТГ) для лечения РС.

Плацебоконтролируемые исследования продемонстрировали способность АКТГ ускорять восстановление после релапсов РС. Пациенты с релапсом РС (n=197) получали АКТГ в течение 14 сут с уменьшением дозы (40 ЕД дважды в сутки в течение 7 сут с постепенным снижением дозы до минимальной (20 ЕД/сут) с 12-х по 14-е сутки). Выявлено ускоренное восстановление после релапсов по сравнению с плацебо. В метаанализе 12 исследований с участием 1714 пациентов оценили эффективность кортикостероидов и АКТГ. Применение обоих препаратов способствовало улучшению неврологических функций как на 8-е, так и на 30-е сутки после начала лечения, по сравнению с плацебо [3, 33].

В США FDA одобрило применение геля с медленным высвобождением АКТГ для лечения острых рецидивов РС. Гель можно вводить как в/м, так и подкожно, в дозе от 80 до 120 ЕД в течение 14—21 сут [15, 27]. Хотя данные клинических исследований не продемонстрировали явного преимущества геля, содержащего АКТГ, перед кортикостероидами в лечении релапсов РС [19, 22], существуют единичные сообщения об эффективности АКТГ у пациентов, устойчивых к кортикостероидам. Учитывая более широкий механизм действия АКТГ, возможно, в будущем будут получены более весомые доказательства этого факта. Преимуществом АКТГ является возможность его использования у пациентов с непереносимостью кортикостероидов [23, 24]. С этой точки зрения важным остается вопрос о потенциальных различиях в безопасности геля, содержащего АКТГ, и кортикостероидов. В целом АКТГ имеет сходный профиль нежелательных реакций, но не приводит к асептическому некрозу бедренной кости и даже снижает риск его развития за счет активации MC2Rs-рецепторов, локализованных в остеобластах, что способствует их созреванию и выживанию, повышая остеопroteкцию [40]. Однако эти данные получены в экспериментальных исследованиях и нуждаются в клиническом подтверждении. Представляет интерес изучение того, как эффекты АКТГ влияют на секрецию нейротрансмиттеров (норадреналина, ацетилхолина, дофамина), что может улучшить результаты лечения и, возможно, повлиять на течение прогрессирующих форм РС [31, 37].

На сегодняшний день пульс-терапия кортикостероидами остается золотым стандартом лечения релапсов РС [32]. Недостатком такой терапии является то, что стоимость геля, содержащего АКТГ, значительно дороже, чем стероидов. Потенциальные выгоды могут быть связаны с возможной эффективностью у пациентов, которые не реагируют на кортикостероиды либо не переносят их, и с положительным воздействием на кости посредством стимуляции дегидроэпиандростерона и минералокортикоидов.

Терапия второй линии для пациентов с обострениями рассеянного склероза, не чувствительных к кортикостероидам и адrenoкортикотропному гормону

У некоторых пациентов релапс РС не удается купировать ни кортикостероидами, ни АКТГ. В клинических исследованиях изучено несколько альтернативных методов лечения, включая плазмаферез, циклофосфамид, внутривенный иммуноглобулин G и натализумаб. Доказательная база эффективности имеется только для плазмафереза. В последнем руководстве Американской академии неврологии, опубликованном в январе 2011 г., рекомендуется использовать плазмаферез как терапию второй линии для лечения тяжелых релапсов и релапсов, резистентных к терапии кортикостероидами [8, 32].

Плазмаферез

Плазмаферез — процедура, в ходе которой от цельной крови отделяют плазму и заменяют ее донорской плазмой или раствором альбумина, а также другими компонентами (в основном эритроцитами и тромбоцитами), после чего возвращают пациенту [9, 20].

В исследовании В. G. Weinschenker и соавт. [39] продемонстрировали эффективность плазмафереза у пациентов с РС, не поддающихся лечению кортикостероидами. Проведено семь процедур (54 мл/кг массы тела) в течение 2 нед. После плазмафереза у 42 % пациентов отмечено улучшение по сравнению с 5,9 % из группы плацебо. Ограничением данного исследования была неоднородность выборки.

Эффективность плазмафереза продемонстрирована также в других исследованиях, хотя многие из них были не плацебоконтролируемыми. В одно из исследований были включены стероидо-резистентные пациенты (n = 153), которым проведен плазмаферез. Через 6 мес после лечения у 59 % этих больных отмечено уменьшение неврологического дефицита [23]. Проведена ретроспективная оценка результатов лечения пациентов с демиелинизирующими заболеваниями (рецидивирующе-ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом), которые сначала получали в/в МП, после чего им был проведен плазмаферез. У 63 % пациентов наблюдали улучшение по шкале EDSS или увеличение остроты зрения [37].

Проведение плазмафереза требует госпитализации. Часто отмечают нежелательные явления — гепарин-связанная тромбоцитопения (9 %), карбункулы (5 %), реже встречаются анемия, гипотензия, парестезии, гематомы [20, 23, 29].

Внутривенные иммуноглобулины

Хотя в/в иммуноглобулины (ИГ) одобрены FDA для лечения разных иммунных нарушений [11, 35],

они в настоящее время не утверждены для лечения острых рецидивов РС. Несмотря на то, что в литературе имеются единичные сообщения об эффективности лечения релапсов РС в/в ИГ, проведенные исследования не показали статистически значимого улучшения после введения в/в ИГ, а также после дополнительного лечения в/в ИГ после курса в/в МП. Причина споров, связанных с использованием в/в ИГ, может заключаться в том, что в большинстве исследований в/в ИГ вводили после проведения кортикостероидной пульс-терапии, в результате чего возможные отсроченные эффекты в/в МП могли перекрывать или скрывать чистые эффекты в/в ИГ. В нескольких исследованиях [5, 35] получены данные о преимуществах сочетанного введения в/в ИГ с в/в МП перед изолированным в/в МП у пациентов с оптикомиелитом, резистентным к кортикостероидам. Внутривенный ИГ вводили в дозе 0,4 г/кг массы тела в сутки в течение 5 сут, затем ежемесячно по 0,4 г/кг массы тела в течение 5 мес. Острота зрения восстановилась достоверно лучше у пациентов, которые получали в/в ИГ, по сравнению с теми, кто получал только в/в МП. Нежелательные явления, связанные с в/в ИГ, включали головную боль и инфекции в месте введения. Внутривенный ИГ может быть альтернативным лечением релапсов только в том случае, если стероиды и плазмаферез противопоказаны (в дозе 2 г/кг массы тела в течение 5—7 сут), но необходимо проведение масштабных плацебоконтролируемых исследований, оценивающих эффективность в/в ИГ [11].

Выбор терапии

Выбирая тактику ведения релапса, врач в первую очередь должен оценить наличие противопоказаний к применению кортикостероидов. К сопутствующим заболеваниям, течение которых будет ухудшаться под воздействием кортикостероидов, относят артериальную гипертензию, сахарный диабет, язвенную болезнь, психические расстройства [6]. Необходим индивидуальный подход, чтобы смягчить побочные эффекты, связанные с кортикостероидами. Профилактическое лечение может предотвратить некоторые побочные эффекты. Пациентам рекомендуют придерживаться диеты с низким содержанием натрия и высоким — калия во время лечения стероидами. Пациентам с сахарным диабетом во время пульс-терапии иногда необходима коррекция дозы инсулина или сахароснижающих препаратов, которую проводят под контролем уровня глюкозы в крови. Учитывая то, что реакция пациентов на введение высоких доз кортикостероидов сильно варьирует, поэтому ее сложно предсказать, а также высокую частоту осложнений со стороны желудка, всем пациентам в качестве профилактики рекомендуют назначать антациды или ингибиторы протонной помпы, иногда — их сочетание [15, 31, 32]. Введение препара-

тов следует начать за день-два до начала пульс-терапии и продолжать в течение 10 сут после ее окончания. В случае возникновения бессонницы показано проведение симптоматической терапии в виде назначения снотворных препаратов. Перед началом введения кортикостероидов необходимо провести тест на беременность, так как их применения рекомендуют избегать во время первого триместра беременности и с осторожностью назначать в последующие триместры [35].

Альтернативные методы лечения должны быть рассмотрены у пациентов, которые ранее имели выраженные побочные эффекты либо являются резистентными к терапии кортикостероидами [40]. При введении достаточной дозы МП существенное уменьшение клинических проявлений отмечается уже после 2—4 инфузий, однако эффект пульс-терапии кортикостероидами может быть отсроченным, в связи с чем необходимо выждать 2 нед после последней дозы для верификации резистентности релапса к кортикостероидам. Таким пациентам может быть предложено лечение гелем, содержащим АКТГ, вводимым в/м или подкожно в дозе 80 ЕД/сут в течение 5—15 сут в зависимости от выраженности неврологической симптоматики [2, 13, 33]. В случае наличия у пациента риска развития асептического некроза бедренной кости также рекомендуется сделать выбор в пользу АКТГ из-за его механизма действия на остеобласты [25, 35]. Плазмаферез является эффективным для ведения релапсов, устойчивых к кортикостероидам. Рекомендуется проведение от 5 до 10 процедур через день [3]. Внутривенный ИГ можно рассматривать как препарат третьей линии для пациентов с релапсами, которым противопоказаны стероиды, АКТГ и плазмаферез [11].

При верификации у пациента релапса введение кортикостероидов следует начинать как можно раньше (максимум — в течение недели после возникновения первых симптомов обострения), что позволяет минимизировать остаточную инвалидизацию после релапса. Доказано, что длительность и тяжесть обострения, выраженность остаточных неврологических нарушений напрямую зависят от своевременности проведения курса кортикостероидов в адекватных дозировках.

Нет единого мнения относительно минимальной эффективной дозы, длительности лечения и пути введения системных кортикостероидов при релапсе РС. Обычно рекомендуют использовать в качестве терапии первой линии в/в МП в дозе 1 г/сут на 400 мл физиологического раствора в течение 5 сут (возможно введение 1000 мг однократно или по 500 мг МП дважды в сутки — утром и в обед). Также возможно использование коротких курсов дексаметазона в/м, обладающего эффектами, сходными с МП. Введение начинают с высокой дозы, которую постепенно снижают (1—2-е сутки — 32 мг, 3-и—4-е сутки — 16 мг, 5—7-е сутки — 8 мг). По

данным некоторых авторов, противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты у дексаметазона даже более выражены, чем у МП. При тяжелых релапсах возможно продление курса лечения до 7 сут. Как показано в исследованиях последних лет, отсутствует необходимость в обратной титрации дозы с применением пероральных препаратов, поскольку такая схема не повышает эффективности лечения, но увеличивает частоту нежелательных реакций [31]. Также можно назначать высокие дозы ПО МП (1000—1250 мг/сут) в течение 5—7 сут без обратной титрации.

Если у пациента отмечается тяжелое обострение с нарастанием инвалидизации на 2 балла и более по шкале EDSS или восстановление после пульс-терапии является недостаточным (сохраняются неврологические нарушения, нарушающие повседневную активность), то при хорошей переносимости возможно проведение повторной пульс-терапии через 2 нед в/в МП в дозе 1 г/сут в течение 5 сут [8].

Часто возникает вопрос, нужно ли применять пульс-терапию кортикостероидами при выявлении клинически изолированного синдрома. В этом случае тактика ведения пациентов зависит от степени регресса неврологического дефицита на момент верификации диагноза. Если восстановление еще неполное или влияет на трудоспособность, то необходимо немедленно начать терапию высокодозированными кортикостероидами.

В одном из клинических исследований показано с уровнем доказательств класса II, что регулярное применение пульс-терапии в/в МП (1 г/сут в течение 5 сут каждые 6 мес в течение 3 лет, при необходимости — также лечение релапсов по той же схеме) позволило уменьшить степень инвалидизации по сравнению с пациентами, у которых пульс-терапию применяли только для лечения обострений, хотя общая частота релапсов была сопоставимой в обеих группах [33].

Одним из дискутируемых вопросов является необходимость проведения пульс-терапии при выявлении на магнитно-резонансной томограмме накапливающих контраст очагов. В этом случае подход должен быть индивидуальным: если пациент обратился с жалобами на нарастание неврологической симптоматики и был направлен на МРТ, то выявленные очаги лишь являются морфологической верификацией возникшего релапса и необходимо проводить пульс-терапию. В случае, если МРТ выполнена при плановом посещении, без ухудшения состояния пациента, обнаружение на сканах новых или персистирующих старых Gd-активных очагов свидетельствует в пользу активного процесса в головном мозге, однако не может быть подтверждением релапса. Соответственно, такие пациенты не нуждаются в проведении пульс-терапии. Однако необходимо изучить вопрос о назначении или замене БМТ.

Клинические задачи

1. *Случай 1.* Женщина 52 лет с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом поступила в приемный покой с жалобами на невозможность ходить из-за двухсторонней слабости в ногах, которая развилась около 12 ч назад. Она также жалуется на императивные позывы к мочеиспусканию. Обычно при ходьбе она использует костыль с тройной опорой, иногда — ходунки. Последний релапс рассеянного склероза отмечен 2 года назад. Какой наиболее рациональный подход к ведению этой пациентки?

- А. Выполнить анализ мочи и посев на стерильность.
- Б. Госпитализировать для проведения пульс-терапии в/в МП.
- В. Не предпринимать никаких действий.
- Г. Провести МРТ головного мозга.

2. *Случай 1 (продолжение).* По лабораторным данным у пациентки диагностирована острая инфекция мочевыводящих путей, по поводу которой было проведено адекватное лечение (с учетом чувствительности флоры). Однако при оценке неврологического статуса после окончания антибиотикотерапии выявлена сохраняющаяся слабость в ногах. Пациентка способна пройти лишь несколько шагов с двухсторонней поддержкой. Во время проведения последней пульс-терапии в/в МП развилась тяжелая крапивница. Какой наиболее рациональный подход к ведению этой пациентки?

- А. Продолжить антибиотикотерапию до полного регресса неврологической симптоматики.
- Б. Начать 5-дневный курс в/в МП.
- В. Начать введение в/в ИГ.
- Г. Назначить гель, содержащий АКТГ, в/м.

3. *Случай 2.* Женщина 30 лет с РППС получает БМТ глатирамера ацетатом. Диагноз поставлен 6 лет назад. Сообщила, что в последние два дня у нее появилась парестезия в левой ноге. Слабости и изменений чувствительности в ноге нет, ходьба не нарушена. Какой наиболее рациональный подход к ведению этой пациентки?

- А. Нет необходимости в немедленном начале лечения, так как недостаточно симптомов для подтверждения релапса.
- Б. Госпитализировать для проведения пульс-терапии в/в МП.
- В. Провести плазмаферез.
- Г. Провести МРТ головного мозга.

4. *Случай 2 (продолжение).* На следующий день пациентка сообщила о возникновении слабости в левой ноге, которая ограничивает дистанцию возможной ходьбы до 200 м. При осмотре выявлено снижение силы в левой ноге, сухожильные рефлексы с ног S > D, снижение поверхностной чувствительности с уровня T4. Лабораторные тесты в норме. При МРТ выявлен новый активный спинальный очаг демиелинизации. Какой наиболее рациональный подход к ведению этой пациентки?

- А. Наблюдение за динамикой неврологического статуса.
- Б. Немедленное начало пульс-терапии в/в МП.
- В. Постепенное увеличение дозы ПО преднизолона.
- Г. Назначение плазмафереза в связи с тяжестью обострения.

5. *Случай 2 (продолжение).* Пациентка осмотрена через 2 нед после последней инфузии в/в МП. Сохраняется снижение силы в левой ноге до 3 баллов. Дистанция ходьбы ограничена 150 м. На томограмме сохраняется накопление контраста новым спинальным очагом, при проведении повторной МРТ головного мозга выявлено 3 новых активных очага. Какой наиболее рациональный подход к ведению этой пациентки?

- А. Нет необходимости в назначении дополнительной терапии.
- Б. Проведение повторного курса пульс-терапии в/в МП.
- В. Назначение в/в ИГ.
- Г. Госпитализация для проведения плазмафереза.

6. *Случай 3.* Пациенту с подтвержденным релапсом РС назначен 5-дневный курс в/в МП. На третьи сутки появились жалобы на нарушение сна, тревожность в ночное время, общую слабость днем. Какой наиболее рациональный подход к ведению этого пациента?

- А. Прервать пульс-терапию и возобновить ее после исчезновения жалоб.
- Б. Полностью прекратить пульс-терапию, ограничившись 3 инфузиями.
- В. Назначить снотворные препараты.
- Г. Снизить дозу МП.

Правильные ответы

1. А. 2. Г. 3. А. 4. Б. 5. Б. 6. В.

Литература

1. Abbruzzese G., Gandolfo C., Loeb C. «Bolus» methylprednisolone versus ACTH in the treatment of multiple sclerosis // *Ital. J. Neurol. Sci.* — 1983. — Vol. 2. — P. 169—172.
2. Alcauskas M., Krieger S., Oynhausen S. et al. Diagnostic accuracy of the emergency department in the multiple sclerosis population (data from the Mount Sinai Resource Utilization in MS Project [RESUMS]). Poster presented at the 62nd American Academy of Neurology Annual Meeting (April 10—17, 2010, Toronto, Ontario, Canada).
3. Arnason B. G., Berkovich R., Catania A. et al. Mechanisms of action of adrenocorticotropic hormone and other melanocortins relevant to the clinical management of patients with multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2012. [Epub ahead of print]
4. Barnes D., Hughes R. A., Morris R. W. et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 902.
5. Benjamins J., Nedelkoska L., Bealmeare B., Lisak R. ACTH 1—39 protects oligodendroglial progenitor cells from excitotoxic and inflammation-related damage and promotes their proliferation and differentiation. Poster presented at the 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (October 10—13, 2012, Lyon, France).
6. Brusaferrri F., Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials // *J. Neurol.* — 2000. — Vol. 247. — P. 435—442.
7. Burton J. M., O'Connor P. W., Hohol M., Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 12. — CD006921.
8. Clinical Review — Relapse in multiple sclerosis // *BMJ.* — 2015. — *Moda access:* <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1765> (Published 14 April 2015)
9. Cortese I., Chaudhry V., So Y. T. et al. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurol.* — 2011. — Vol. 76. — P. 294—300.
10. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations // *Neurotherapeutics.* — 2007. — Vol. 4, N4. — P. 618—626.
11. Elovaara I., Kuusisto H., Wu X. et al. Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse // *Clin. Neuropharmacol.* — 2011. — Vol. 34. — P. 84—89.
12. Fabian M., Lublin F., Wolinsky J. and the PROMISE Trial Study Group. Evaluation of progressive relapsing MS patients in the PROMISE trial. Poster presented at the 63rd American Academy of Neurology Annual Meeting (April 9—16, 2011, Honolulu), Poster P07.
13. Filippini G., Brusaferrri F., Sibley W. A. et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — CD001331.
14. Fox R. J., Cutter G., Chan A. et al. Comparative effectiveness using a matching-adjusted indirect comparison between delayed-release dimethyl fumarate and fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis // *Value Health.* — 2015. — Vol. 18. — P. A750.
15. Freedman M. S., Patry D. G., Grand'Maison F. et al. Treatment optimization in multiple sclerosis // *Can. J. Neurol. Sci.* — 2004. — Vol. 31. — P. 157—168.
16. Frohman E. M., Shah A., Eggenberger E. et al. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations // *Neurotherapeutics.* — 2007. — Vol. 4. — P. 618—616.
17. Kalb R. The emotional and psychological impact of multiple sclerosis relapses // *J. Neurol. Sci.* — 2007. — Vol. 256. — P. S29-S33.
18. Kappos L., Freedman M. S., Polman C. H. et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 389—397.
19. Karussis D., Biermann L. D., Bohlega S. et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — Vol. 13. — P. 61—71.
20. Lufriu S., Castillo J., Blanco Y. et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months // *Neurology.* — 2009. — Vol. 73. — P. 949—953.
21. Leray E., Yaouanq J., Le Page E. et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis // *Brain.* — 2010. — Vol. 133. — P. 1900—1913.
22. Lublin F. D., Baier M., Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis // *Neurology.* — 2003. — Vol. 61. — P. 1528—1532.
23. Magaña S. M., Keegan B. M., Weishenker B. G. et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination // *Arch. Neurol.* — 2011. — Vol. 68. — P. 870—878.
24. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis // *Ann. Ind. Acad. Neurol.* — 2009. — Vol. 12(4). — P. 264—272.
25. Martinelli V. M., Rocca M. A., Annovazzi P. et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS // *Neurology.* — 2009. — Vol. 73. — P. 1842—1848.
26. Morrow S. A., Stoian C. A., Dmitrovic J. et al. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis // *Neurology.* — 2004. — Vol. 63. — P. 1079—1080.
27. Perumal J. S., Caon C., Hreha S. et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis // *Eur. J. Neurol.* — 2008. — Vol. 7. — P. 677—680.
28. Rakusa M., Murphy O., McIntyre L. et al. Testing for urinary tract colonisation before high-dose corticosteroid treatment in acute multiple sclerosis relapses: prospective algorithm validation // *Eur. J. Neurol.* — 2012. [Epub ahead of print]
29. Ramo C., Grau L., Giner P. et al. A multicentric, double blind randomized clinical and MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. Poster presented at the 65th American Academy of Neurology Annual Meeting (April 21—28, 2012, New Orleans, Louisiana). Poster P01.128.
30. Repovic P., Lublin F. D. Treatment of multiple sclerosis exacerbations // *Neurol. Clin.* — 2011. — Vol. 29. — P. 389—400.
31. Sellebjerg F., Frederiksen J. L., Nielsen P. M., Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS // *Neurol.* — 1998. — Vol. 51. — P. 529—534.
32. Sellebjerg F., Barnes D., Filippini G. et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses // *Eur. J. Neurol.* — 2005. — Vol. 12(12). — P. 939—946.
33. Simsarian J. P., Saunders C., Smith D. M. Five-day regimen of intramuscular or subcutaneous self-administered adrenocorticotropic hormone gel for acute exacerbations of multiple sclerosis: a prospective, randomized, open-label pilot trial // *Drug Des. Devel. Ther.* — 2011. — Vol. 5. — P. 381—389.
34. Thrower B. W. Relapse management in multiple sclerosis // *Neurologist.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1—5.
35. Tramacere I., Del Giovane C., Salanti G. et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — Vol. 9. — CD011381.
36. Treatment of relapses of multiple sclerosis (a review) // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S. S. Korsakova.* — 2013. — Vol. 113(10 Pt 2). — P. 69—77.
37. Trebst C., Reising A., Kielstein J. T. et al. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis // *Blood Purif.* — 2009. — Vol. 28. — P. 108—115.
38. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* — 2007. — Vol. 256. — P. S5-S13.
39. Weinschenker B. G. Plasma exchange for severe attacks of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system // *J. Clin. Apher.* — 2001. — Vol. 16. — P. 39—42.
40. Zaidi M., Sun L., Robinson L. J. et al. ACTH protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of bone // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — Vol. 107. — P. 8782—8787.

Л. А. ДЗЯК, О. С. ЦУРКАЛЕНКО

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Актуальні проблеми в лікуванні пацієнтів з рецидивно-ремітивним розсіяним склерозом

Представлено сучасні погляди на діагностику та лікування загострень розсіяного склерозу з позиції доказової медицини. При верифікації у пацієнта релапсу введення кортикостероїдів слід розпочати якомога раніше, що дає змогу мінімізувати залишкову інвалідизацію після релапсу. Доведено, що тривалість і тяжкість загострення, вираженість залишкових неврологічних порушень безпосередньо залежать від своєчасності проведення курсу кортикостероїдів в адекватних дозах. Короткі курси високодозованих кортикостероїдів найбільш ефективні при лікуванні релапсів. Обираючи тактику ведення релапсу, лікар має врахувати наявність протипоказань до застосування кортикостероїдів. Альтернативні методи лікування мають бути розглянуті у пацієнтів, в яких раніше спостерігали виражені побічні ефекти або які резистентні до терапії кортикостероїдами.

Ключові слова: розсіяний склероз, релапс, кортикостероїди, пульс-терапія.

L. A. DZYAK, O. S. TSURKALENKO

Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine, Dnipro

Current problems of treatment patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

The current observations of the diagnosis and treatment of the multiple sclerosis exacerbation from the point of evidence-based medicine are described in the article. When exacerbation of multiple sclerosis is confirmed, corticosteroids therapy should be initiated as early as possible to minimize the residual disability after relapse. It is evidenced that the duration and severity of exacerbation, severity of residual neurological disorders are in direct dependence of the timeliness of the corticosteroids course in adequate doses. Short courses of corticosteroids in high-dose showed the greatest efficacy in the treatment of exacerbation. However, choosing method of exacerbation treatment, the doctor should first assess the presence of corticosteroids therapy contraindications. Alternative therapies should be considered in patients who have previously had significant side effects or are resistant to treatment with corticosteroids.

Key words: multiple sclerosis, exacerbation, corticosteroids, pulse-therapy.