

Тактика ведення обострених рассеянного склероза

Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме. У статті розглянуто терапевтичні можливості й стратегії лікування пацієнтів із загостреними розсіяного склерозу (РС) на підставі даних літератури та власних клінічних спостережень. Різноманітні клінічні дослідження показали, що ранній початок і тривале застосування модифікуючої терапії зменшує частоту й ступінь тяжкості релапсів (рецидивів, екзацербаций, загострень, нападів або flare-up), які визначають як спонтанне виникнення нових чи погіршення існуючих неврологічних симптомів, так і затримку розвитку інвалідизації.

Ключові слова: розсіяний склероз, неврологічні симптоми, модифікуюча терапія, релапс.

В настоящее время в результате применения многочисленных методов, модифицирующих течение болезни (БМТ), отмечено снижение частоты обострений рассеянного склероза (РС) [1-3]. Множественные клинические исследования показали, что раннее начало и длительное применение БМТ уменьшают частоту и степень тяжести релапсов и отсрочивают развитие инвалидизации. Однако даже применение адекватной БМТ не гарантирует 100% профилактику обострений, рецидивы продолжают возникать, приводя ко временной или стойкой утрате трудоспособности пациентов [4]. Поэтому правильное распознавание релапсов и их ведение является актуальной проблемой современной неврологии [5]. В статье рассмотрены терапевтические возможности и стратегии лечения пациентов с обострениями РС на основе данных литературы и собственных клинических наблюдений.

Острый релапс (рецидив, экзацербация, обострение, атака или flare-up) — спонтанное возникновение новых или ухудшение существующих неврологических симптомов, приводящее к повышению оценки по шкале EDSS как минимум на 0,5 балла и продолжающееся более 24 ч при отсутствии признаков метаболических изменений или инфекционного процесса. При проведении магнитно-

резонансной томографии (МРТ) могут определяться либо не определяться новые очаги поражения [6, 10].

Учитывая тот факт, что РС представляет собой заболевание с высокой степенью гетерогенности, частота релапсов значительно варьирует среди пациентов, вызывая различную степень нарастания неврологической дисфункции. 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), тогда как у других инвалидизация может оставаться незначительной десятки лет [7]. Прогностические факторы, связанные с прогрессированием инвалидизации, включают высокую частоту релапсов и неполное восстановление после них.

Рецидивы являются характерным проявлением рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (РС), встречающимся у 85-90% пациентов с РС [1, 2]. Релапсы также могут встречаться как при первично-прогрессирующем, так и при вторично-прогрессирующем РС. При этих формах релапсы развиваются на фоне прогрессивно-прогрессирующей инвалидизации, которая и определяет прогрессирующие формы.

© Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко

Релапсы обычно возникают и разворачиваются в течение нескольких дней, средняя их продолжительность составляет от недели до месяца. На ранних стадиях РС неврологические нарушения, связанные с нетяжелым обострением заболевания, могут практически полностью регрессировать без специального лечения [8]. Однако, как правило, без назначения своевременной специфической терапии сохраняется остаточная неврологическая симптоматика, приводящая к накоплению инвалидизации.

Клинические проявления обострений. Рецидивы рассеянного склероза могут варьировать у пациентов, даже у одного и того же пациента. В исследовании Scalfari A. и соавт. выделены системы, наиболее часто страдающие при релапсе: сенсорная — в 54,3% случаев и зрительная — в 21,5% случаев [4].

В большом исследовании, включавшем более 49 тыс. рецидивов [5], поражения зрительной системы наиболее часто встречались на начальной стадии заболевания в молодом возрасте. Поражения чувствительной системы чаще были зарегистрированы при раннем или непрогрессирующем заболевании. Поражения пирамидной, координатором систем и функции тазовых органов наиболее часто встречались у пожилых пациентов и пациентов с прогрессирующим заболеванием. У женщин чаще встречались сенсорные или зрительные симптомы. Мужчины были более склонны к поражениям пирамидной и координатором систем. Важно отметить, что фенотип рецидива был связан с фенотипами предыдущих рецидивов (отношение шансов (OR)=1,8-5). С увеличением возраста и длительности течения заболевания тяжесть рецидивов увеличивалась, а способность к восстановлению уменьшалась [5].

Истинные репасы MS следует отличать от псевдорелапсов, которые могут длиться ≤ 24 ч и быть связаны с физиологическими изменениями, такими как лихорадка, физические упражнения или метаболические изменения. Как правило, симптомы псевдорелапсов полностью регрессируют после восстановления нормального физиологического статуса [9].

Дифференциальная диагностика релапса и псевдорелапса. Учитывая огромное разнообразие симптомов, разную их выраженность

и тяжесть течения, а также необходимость своевременной патогенетической терапии, правильная верификация обострений РС и дифференциальная диагностика с псевдорелапсами невероятно важна. 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. У большинства из них отмечалась инфекция мочевыводящих путей [9, 10]. Псевдорелапс (или псевдоэкзацербация) — это временное нарастание неврологического дефицита в результате метаболических или физиологических факторов, таких как реакция на тепло (как феномен Ухтофа) или высокую температуру тела, воспаление в результате инфекции. Как только провоцирующие факторы будут устранены, неврологический статус пациента вернется к исходному. При осмотре пациента в первую очередь необходимо выполнить скрининг на инфекцию. Если патоген идентифицирован, необходимо проведение этиопатогенетической терапии и наблюдение за состоянием пациента в динамике, пока инфекция не разрешится, после чего проводится повторная оценка неврологического статуса. Гипертермия должна быть откорректирована при помощи антипиретических агентов. Типично псевдорелапс проявляется реактивацией ранее существовавших симптомов вследствие метаболического или инфекционного стресса, приводящего к персеверации воспаления и локальному отеку, начинают клинически проявляться очаги, существовавшие ранее, в результате чего возобновляется и усугубляется прежняя неврологическая симптоматика. Иногда даже возникают отдельные новые неврологические симптомы (очаги, обуславливающие их возникновение, существовали ранее, однако не проявлялись клинически). Кроме того, многие хронические симптомы рассеянного склероза (депрессия, слабость, хроническая боль) могут транзиторно ухудшаться время от времени, однако такие ухудшения не считаются релапсом. Отдельно возникшая слабость или ухудшение функции тазовых органов не могут быть подтверждением обострения заболевания.

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 [14].

Следует отметить, что выявление активных очагов на МРТ при отсутствии ухудшения клинической симптоматики (радиологически изолированный синдром) не может считаться обострением заболевания и не требует назначения специального лечения.

Неправильная диагностика релапса негативно влияет на результаты лечения. Например, кортикостероиды, используемые как стандартная терапия релапсов, обладают умеренными иммуносупрессивными свойствами, что может вызывать ухудшение существующей инфекции вплоть до генерализации. Для профилактики таких осложнений клиницист должен тщательно верифицировать релапс и оставаться настороженным относительно наличия инфекционного процесса [13].

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. Осведомленность об этом как пациента, так и клинициста позволит своевременно начать адекватную БМТ и выбрать оптимальную стратегию лечения в будущем.

Очень важно четко документировать релапсы, их тяжесть и частоту, т.к. данная информация необходима для принятия решения о тактике дальнейшего ведения пациента. Как только обострение подтверждено, следует незамедлительно начинать лечение (схема). Чем раньше начата терапия, тем больше шансов на полное восстановление.

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 [7]. Первым лекарственным препаратом, который был применен для лечения обострений РС на основании кон-

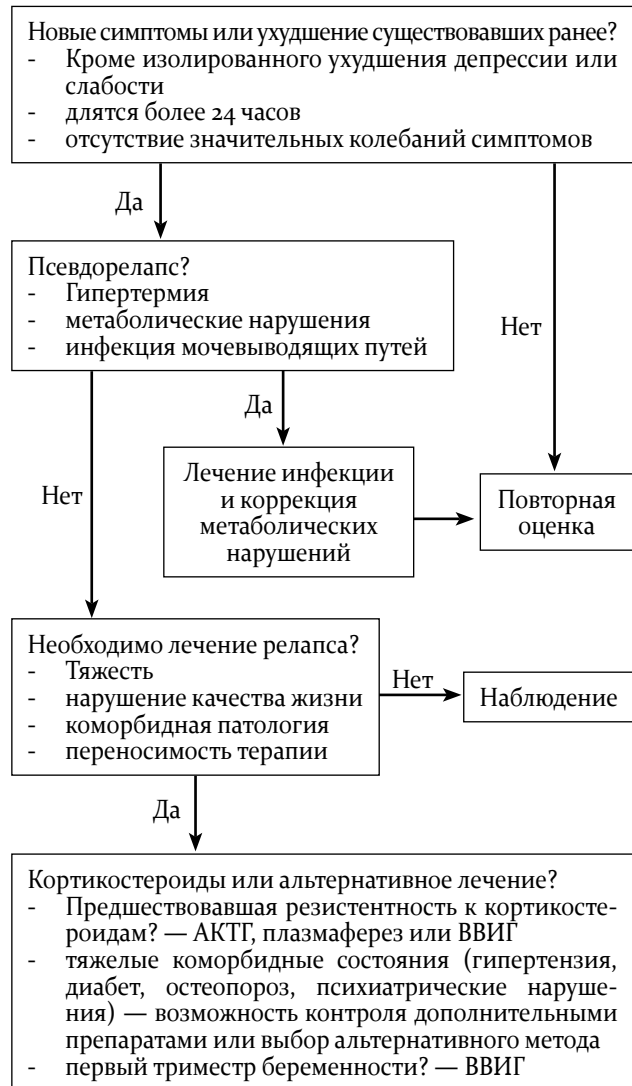


Схема Тактика ведения пациентов с подозрением на возникновение обострения рассеянного склероза

тролируемых исследований, был аденокортикотропный гормон (АКТГ). Вторым препаратом, который до сих пор является золотым стандартом и остается последним, одобренным FDA для лечения рецидива РС, был внутривенный (ВВ) метилпреднизолон (МП) [8, 15]. Его эффективность была доказана множеством клинических исследований, проводимых как в сравнении с плацебо, так и с АКТГ.

В одном из исследований пациенты были рандомизированы в две группы: первая группа получала синтетический АКТГ в дозе 1 мг/сут в течение 15 дней; вторая — ВВ МП в дозе 20 мг/кг/сут первые 3 суток, затем в дозе 10 мг/кг/сут с 4-х по 7-е сутки, 5 мг/кг/сут — с 8-х по 10-е сутки, 1 мг/кг/сут — с 11-х по 15-е сутки. Не выявлено достоверных отличий у пациентов, которые

получали АКТГ и МП. В ряде исследований сравнивали эффективность ВВ МП в дозе 1 г/сут в течение 7 сут и ВМ АКТГ в дозе 80, 60, 40, а затем 20 Ед/сут в течение 7 сут. Установлено, что ВВ МП ассоциировался с более быстрым темпом восстановления в первые несколько дней, однако на 28-е сутки эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой [8, 16]. Другие исследования также подтвердили эти выводы — эффективность и безопасность АКТГ (ВМ в течение 14 сут) по сравнению с ВВ МП (1 г/сут в течение 3 сут) для лечения острых рецидивов РС не имели существенных отличий. На основании результатов этих исследований был сделан вывод о том, что МП является перспективной альтернативой АКТГ при ведении обострений РС [17].

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, повреждение которого происходит во время рецидивов (вследствие чего отмечается накопление контраста в очагах) [9];
- снижение активности клеточных и гуморальных аутоиммунных реакций, что снижает продукцию гамма-интерферона, активность киллерных клеток и продукцию иммуноглобулинов 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;
- уменьшение количества активированных В-лимфоцитов с последующим снижением синтеза IgG в центральной нервной системе.

Учитывая тот факт, что олигодендроциты имеют кортикостероидные рецепторы, кортикостероиды также могут способствовать делению олигодендроцитов и ремиелинизации аксонов [10].

Во многих исследованиях доказано, что лечение кортикостероидами способствует более быстрому восстановлению. Хотя используемые дозировки отличались в этих исследованиях, короткие курсы высокодозированных кортикостероидов (1 г/сут МП в день 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 противоотечное и противовоспалительное действие [12].

В двойном слепом исследовании пациенты с РППС были рандомизированы в группу плацебо или ВВ МП с постепенным снижением дозы в течение 15 сут, начиная с дозы 15 мг/кг/сут в 1-3-й день с ежедневным снижением до достижения дозы 1 мг/кг/сут на 13-15-й день. После окончания слепой фазы исследования пациенты в группе плацебо также получали высокодозированный МП по той же схеме [5]. После парентерального МП пациенты обеих групп получали оральный 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, было отмечено улучшение по шкале EDSS по сравнению с группой плацебо в течение 10 сут. У этих пациентов также зафиксировали более короткие релапсы [11, 13].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективность 500 мг ВВ МП сравнивали с плацебо у пациентов (n=50) с рецидивами РППС и у пациентов с атаками, накладывающимися на прогрессирующий РС [14]. Значитель-

ное улучшение отмечено в группе пациентов с РРРС, получавших ВВ 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 [15].

Ускоренное восстановление после релапсов также отмечено при использовании высоких доз перорального (ПО) метилпреднизолона (МП). В рандомизированном двойном слепом исследовании пациенты, которые перенесли обострение в течение 28 сут или меньше (n=26), получали ПО МП 500 мг/сут в течение 5 сут с последующим 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 визуально-аналоговой шкале и шкале EDSS через 1, 3 и 8 нед. терапии [16]. Промежуточные и низкие дозы кортикостероидов не продемонстрировали эффективности и не ассоциировались с ускорением восстановления.

Пути введения кортикостероидов: ВВ или ПО. На совместном заседании Американского и Европейского комитетов по лечению и исследованиям в области рассеянного склероза (ACTRIMS-ECTRIMS) в 2014 г. были рассмотрены результаты исследования, включавшего 200 пациентов с релапсом [8]. Проведено сравнение эффективности 1000 мг ПО и ВВ МП в течение 3 сут. Первичной конечной точкой был процент пациентов с улучшением неврологического статуса на 28-й день (на 1 или более баллов в наиболее пораженной функциональной системе). Отличия между двумя группами не были клинически достоверными.

Рандомизированное исследование высоких доз ПО МП по сравнению с ВВ МП проведено с участием 40 пациентов. Одна группа получала ПО МП 1 г/сут в течение 5 сут, другая — ВВ МП 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 выводы, что

ПО МП также эффективен, как и ВВ МП, для купирования релапсов РС [17].

В кокрановском обзоре, оценивающем эффективность ВВ МП по сравнению с ПО преднизолоном для лечения острых рецидивов, включавшем 4 исследования [6, 18, 19, 20], не выявлено статистически значимых различий между конечными точками исследований в зависимости от пути введения кортикостероидов. Высокие дозы преднизолона (1250 мг) явились биоэквивалентными 1 г ВВ МП. Однако из-за различных методологических подходов, недостаточного количества пациентов в исследованиях и отсутствия деталей (например, только в одном исследовании подробно описаны нежелательные явления) в кокрановском обзоре не сделаны окончательные выводы об оптимальном пути введения [9].

В настоящее время FDA одобрено применение:

- ВВ МП по 1000 мг/сут — 3-5 сут;
- ВВ дексаметазона по 8 мг/сут — 7 сут;
- ПО преднизолона по 1250 мг/сут — 5 сут;
- ПО метилпреднизолона 1000-1400 мг/сут — 5 сут со снижением дозы до 48 мг/сут, 24 мг/сут — 7 сут, 12 мг/сут — 7 сут;
- ПО дексаметазона 4 мг/сут — 5 сут.

Таким образом, необходимость использования высоких доз кортикостероидов является доказанной, однако дискуссии об их оптимальном способе введения продолжаются.

Нежелательные явления, связанные с кортикостероидами, были выявлены во всех клинических исследованиях. Наиболее часто отмечались бессонница [12, 16, 19, 24], психические нарушения [9, 21] и желудочно-кишечные осложнения. Другие побочные эффекты включали задержку жидкости/отеки, повышенный уровень глюкозы крови, повышение АД, головные боли, акне, сердцебиение, гипокалиемию, некроз головки бедренной кости. Знание побочных эффектов кортикостероидов чрезвычайно важно, 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 про-

ведение дополнительного обследования. Введение препаратов может проводиться в амбулаторных условиях, однако под обязательным контролем врача.

АКТГ. Исследования последних лет показали, что АКТГ имеет 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 известными их типами, среди которых только один 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, через которые 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. 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 [17].

Эти данные объясняют причину возобновления интереса в настоящее время к «старому» АКТГ, так как появление относительно недорогих и достаточно эффективных кортикостероидов отвлекло внимание исследователей от этого препарата на многие годы. Результаты проведенных в последнее время исследований свидетельствуют о перспективности и потенциальной значимости аго-

нистов меланокортиновой системы (таких как АКТГ) для лечения РС и предполагают появление новой информации об оптимальном использовании АКТГ при РС.

Плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали способность АКТГ ускорять восстановление после рецидивов РС. Пациенты с рецидивом РС (n=197) получали АКТГ в течение 14 сут с уменьшением дозы (40 Ед 2 раза в сутки в течение 7 сут с постепенным снижением дозы до минимальной (20 Ед/сут) с 12-х по 14-е сутки). Было выявлено ускоренное восстановление после рецидивов по сравнению с плацебо. В мета-анализе 12 исследований (n=1714) оценивали эффективность кортикостероидов и АКТГ — применение обоих препаратов вызывало улучшение функций как на 8-е, так и на 30-е сутки после начала лечения по сравнению с плацебо [20].

В США FDA одобрено применение геля с медленным высвобождением АКТГ для лечения острых рецидивов рассеянного склероза как первой или второй линии терапии. Гель можно вводить как ВМ, так и ПК от 80 до 120 Ед в течение 14-21 сут [18].

Хотя данные клинических исследований не продемонстрировали явного преимущества геля, содержащего АКТГ, перед кортикостероидами в лечении рецидивов РС [18, 22], существуют единичные сообщения об эффективности АКТГ у пациентов, устойчивых к кортикостероидам. Учитывая более широкий механизм действия АКТГ, возможно, в дальнейшем будут получены более весомые доказательства этому факту. Преимущество АКТГ может заключаться в его использовании у пациентов с непереносимостью кортикостероидов [10, 20]. 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, однако не приводит к асептическому некрозу бедренной кости и даже снижает риск его развития за счет активации рецепторов, локализованных в остеобластах, что способствует их созреванию и выживанию, активируя остеопротекцию [18]. Однако эти данные были получены в экспериментальных исследованиях и нуждаются в дальнейшем 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.

На сегодняшний день пульс-терапия кортикостероидами остается золотым стандартом лечения обострения РС. Недостатком такой терапии является высокая стоимость геля, содержащего АКТГ. Потенциальные выгоды применения АКТГ могут быть связаны с возможной эффективностью у пациентов, которые не реагируют на кортикостероиды либо не переносят их, а также с положительным воздействием на кости посредством стимуляции дегидроэпиандростерона и минералокортикоидов.

Необходимость «продолженной» терапии стероидами. Исследование лечения оптиконеврита показало, что группа пациентов, не получавшая «продолженную» терапию, имела повышенный риск повторного возникновения симптомов после окончания пульс-терапии [15]. Несмотря на то, что при других фенотипических проявлениях релапсов не показано достоверного преимущества «продолженной» терапии, такая схема может быть использована индивидуально при тяжелых релапсах, с учетом особенностей и анамнеза конкретного пациента. Однако это решение должно быть взвешенным, с учетом потенциальных рисков побочных явлений. Также необходимо использование БМТ, получаемой пациентом, так как результаты недавних исследований свидетельствуют, что риск герпеса увеличивается у некоторых пациентов, получающих БМТ, в условиях длительного введения стероидов [16].

Терапия второй линии для обострений РС, не чувствительных к кортикостероидам и АКТГ. У некоторых пациентов релапс не удается купировать ни кортикостероидами, ни АКТГ. В клинических исследованиях было изучено несколько альтернативных методов лечения, включая плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин G (ВВИГ) циклофосфамид, метоксантрон и натализумаб. Однако доказательная база эффективности была получена только для плазмафереза. В последнем руководстве Американской академии неврологии, опубликованном в январе 2011 года, рекомендуется использовать плазмаферез как терапию второй линии для лечения тяжелых релапсов и релапсов, рези-

стентных к терапии кортикостероидами [24].

Плазмаферез. Плазмаферез представляет собой процедуру, в ходе которой от цельной крови отделяют плазму и обменивают ее донорской плазмой или раствором альбумина, после чего возвращают пациенту [22, 23].

В исследовании Weinschenker В.Г. и соавт. [11, 24] была продемонстрирована эффективность плазмафереза у пациентов с РС, не поддающихся лечению кортикостероидами. Пациентам, включенным в исследование, было проведено семь процедур (54 мл/кг) 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 плацебо-контролируемыми. В одно из исследований были включены стероиднорезистентные пациенты (n=153), которым был проведен плазмаферез. Через 6 месяцев после лечения у 59% этих пациентов отмечалось уменьшение неврологического дефицита [25]. Lluftiu и соавт. ретроспективно оценили результаты лечения пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС, которые вначале получали ВВ МП, после чего им был проведен плазмаферез. У 63% пациентов наблюдалось улучшение по шкале EDSS [11, 24].

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

Плазмаферез одобрен FDA в качестве терапии второй или третьей линии, предпочтительным является у пациентов с тяжелыми рецидивами РС (ухудшение более 1 балла по шкале EDSS), при неэффективности или непереносимости кортикостероидов [4, 25]. Также возможно комбинирование плазмафереза с гормональной и другой иммуносупрессорной терапией: в течение 2 нед. от 3 до 5 раз обменивается 1,5 объема плазмы за каждый сеанс, после процедуры ВВ капельно вводится 500-1000 мг МП.

Внутривенные иммуноглобулины. Хотя ВВИГ одобрены FDA для лечения различных иммунных нарушений [15], они в настоящее

время не утверждены для лечения острых рецидивов MS. Несмотря на то, что в литературе встречаются единичные сообщения об эффективности лечения релапсов РС ВВИГ, проведенные исследования не показали статистически значимых улучшений после введения ВВИГ, а также в результате дополнительного лечения ВВИГ, проведенного после курса ВВ МП. Причина споров, связанных с использованием ВВИГ, может заключаться в том, что в большинстве исследований ВВИГ вводились после проведения кортикостероидной пульс-терапии, в результате чего возможные отсроченные эффекты ВВ МП могли перекрывать или скрывать чистые эффекты ВВИГ. В нескольких исследованиях [15, 26], однако, были получены данные о преимуществах сочетанного введения ВВИГ с ВВ МП перед изолированным ВВ МП у пациентов с оптикомиелитом, резистентным к кортикостероидам. ВВИГ вводились в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 сут, затем ежемесячно по 0,4 г/кг/сут в течение 5 мес. Острота зрения восстановилась достоверно лучше у пациентов, которые получали ВВИГ, по сравнению с теми, кто получал только ВВ МП [15]. Нежелательные явления, связанные с ВВИГ, включали головную боль и инфекции в месте введения [14].

Механизм действия ВВИГ на сегодняшний день окончательно не установлен, однако наиболее обоснованными, объясняющими их терапевтический эффект являются противовоспалительное действие, неспецифическая стимуляция Т-клеток, нейтрализация антивирусных и антибактериальных антител, токсинов и инфекционных возбудителей, аутоантител, связывание активирующих компонентов комплемента и нейтрализация активированного комплемента.

Применение ВВИГ в качестве препаратов третьей линии должно быть рассмотрено у пациентов с тяжелым релапсом, при неэффективности и непереносимости кортикостероидной терапии и плазмафереза или при наличии противопоказаний к ним, а также при возникновении релапса у беременных женщин [5, 19].

Назначение митоксантрона возможно при неэффективности другой терапии в случае непрерывно прогрессирующих и тяжелых форм РС.

Результаты лечения обострений РС. Некоторые пациенты могут медленно реаги-

ровать на стандартные процедуры первой линии. В таких случаях целесообразно проведение нейровизуализации для оценки прогрессии нейродегенерации. Также необходимо исключить прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (ПМЛ). Если картина МРТ подозрительна на наличие ПМЛ у пациентов с положительными антителами крови к вирусу Джона Каннингема (JC), особенно у пациентов с длительной лимфопенией, необходимо проводить анализ ликвора на антитела к вирусу JC. Если эти антитела обнаружены, лечение ПМЛ необходимо начать немедленно [24].

Выбор терапии. Выбирая тактику ведения релапса, в первую очередь необходимо 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]. В зависимости от тяжести сопутствующих заболеваний, необходим индивидуальный подход, чтобы смягчить побочные эффекты, связанные с кортикостероидами. Профилактическое лечение может предотвратить некоторые побочные эффекты. При введении антацидов и хлорида калия пациентам до конца терапии кортикостероидами не было зарегистрировано ни одного случая гипокалиемии или желудочно-кишечных побочных эффектов [25]. Пациентам рекомендуется 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 инсулинов или сахароснижающих препаратов, которая проводится под контролем уровня глюкозы крови. Учитывая то, что реакция пациентов на введение высоких доз кортикостероидов сильно варьирует, поэтому ее сложно предсказать, а также принимая во внимание высокую частоту осложнений со стороны ЖКТ, всем пациентам в целях профилактики рекомендуется назначать антациды или ингибиторы протонной помпы, а иногда их сочетание. Введение препаратов следует начать за день-два до начала пульс-терапии и продолжать в течение 10 сут после ее окончания. В случае возникновения бессонницы показано проведение симптомати-

ческой терапии в виде назначения снотворных препаратов [18]. Перед началом введения кортикостероидов необходимо проведение теста на беременность, так как их применения рекомендуется избегать во время первого триместра беременности и с осторожностью относиться в дальнейшем.

Альтернативные методы лечения должны быть рассмотрены у пациентов, которые ранее имели выраженные побочные эффекты либо являются резистентными к терапии кортикостероидами [23]. При введении достаточной дозы МП существенное уменьшение клинических проявлений отмечается уже после 2-4 инфузий, однако следует отметить, что эффект от 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 внутримышечно или подкожно в дозе 80 Ед/сут в течение 5-15 сут в зависимости от выраженности неврологической симптоматики [1, 12, 23]. В случае наличия у пациентов риска развития асептического некроза бедренной кости также рекомендуется сделать выбор в пользу АКТГ из-за его механизма действия на остеообласты [14, 22].

При верификации у пациента подтвержденного релапса введение кортикостероидов следует начинать как можно раньше (максимум в течение недели после возникновения первых симптомов обострения), что позволяет минимизировать остаточную после релапса инвалидизацию. Доказано, что длительность и тяжесть обострения, выраженность остаточных неврологических нарушений напрямую зависят от своевременности проведения курса кортикостероидов в адекватных дозировках. Тактика ведения пациентов с подозрением на возникновение обострения рассеянного склероза представлена на схеме.

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 ВВ 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 внутримышечно, обладающего сходными с МП эффектами [19]. Введение начинают с высокой дозы, которую постепенно снижают (1-2-е сут — 32 мг, 3-4-е сут — 16 мг, 5-7-е сут — 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 последних исследованиях, отсутствует необходимость в обратной титрации дозы с применением пероральных препаратов, так как такая схема не увеличивает эффективность лечения, но увеличивает частоту нежелательных реакций [20]. Также могут назначаться высокие дозы перорального метилпреднизолона (1000-1250 мг/сут) в течение 5-7 сут без обратной титрации.

Если у пациента отмечается тяжелое обострение с нарастанием инвалидизации на 2 и более баллов по шкале EDSS или восстановление после пульс-терапии является недостаточным (сохраняются неврологические симптомы, нарушающие повседневную активность), то при хорошей переносимости возможно проведение повторной пульс-терапии через 2 нед. ВВ МП в дозе 1 г/сут в течение 5 сут [18].

Часто возникает вопрос, нужно ли применять пульс-терапию кортикостероидами при клинически изолированном синдроме. 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 проведение терапии высокодозированными кортикостероидами.

В одном из клинических исследований показано со степенью доказательности класса II, что регулярное применение пульс-терапии ВВ МП (1 г/сут в течение 5 сут каждые 6 мес. в течение 3 лет, при необходимости — лечение релапсов по той же схеме) позволило уменьшить степень инвалидизации по сравнению с пациентами, у которых пульс-терапия применялась только для лечения обострений, хотя общая частота релапсов оставалась сопоставимой в обеих группах [17].

Одним из дискутируемых вопросов является необходимость проведения пульс-терапии при выявлении Gd-активных очагов на МРТ. В этом случае подход должен быть индивидуальным: если пациент обратился с жалобами на нарастание неврологической симптоматики, вследствие чего 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 являться подтверждением релапса [22]. Соответственно, такие пациенты не нуждаются в проведении пульс-терапии, однако очевидна необходимость пересмотра вопроса о назначении или замене БМТ.

Значение рецидивов. Исследования показывают, что частота рецидивов коррелирует с прогрессированием инвалидности [1]. При возникновении частых обострений и новых очагов в головном или спинном мозге следует рассмотреть возможность перехода на более эффективную БМТ или направление на участие в клиническом исследовании [5]. Решение о замене препарата БМТ должно основываться на комплексной оценке клинических и МРТ-данных, включая количество релапсов (которое не изменилось или даже увеличилось после начала приема БМТ); высокую частоту релапсов (два или более в год); наличие тяжелых релапсов (т.е. сопровождающихся грубой остаточной инвалидизацией); признаки активности заболевания по данным МРТ (наличие новых или увеличение старых очагов, накапливающих контраст; T₂-гиперинтенсивных, T₁-гиподенсивных очагов); а также прогрессирование инвалидизации. Таким образом, необходимо проводить оценку МРТ перед началом БМТ, через 6 и 12 мес. в динамике. Также рекомендовано проведение МРТ после тяжелых релапсов для оценки количества новых очагов [1]. Возникновение нетипичных или агрессивных признаков должно инициировать проведение дополнительных обследований для исключения других демиелинизирующих заболеваний, маскирующихся под РС (оптиконеврит Девика, волчанка, саркоидоз,

синдром Сусака или васкулит центральной нервной системы).

Наличие широкого спектра БМТ позволяет снизить частоту релапсов, рецидивы РС становятся значительно менее частыми, в связи с чем целью лечения РС является NEDA — отсутствие каких-либо признаков активности заболевания [27]. Несмотря на это, необходимо проявлять бдительность в отношении признаков рецидива и агрессивно купировать эти изменения.

Список использованной литературы

1. Repovic P., Lublin F.D. Treatment of multiple sclerosis exacerbations // *Neurol. Clin.* — 2011. — Vol. 29. — P. 389-400.
2. Costello K., Halper J., Kalb R., Skutnik L., Rapp R. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. A consensus paper by the Multiple Sclerosis Coalition. — 2014 July.
3. Inusah S., Sormani M.P., Cofield S.S. et al. Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2010. — Vol. 16. — P. 1414-1421.
4. Scalfari A., Neuhaus A., Degenhardt A. et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability // *Brain.* — 2010. — Vol. 133. — P. 1914-1929.
5. Kalincik T., Buzzard K., Jokubaitis V. et al; MSBase Study Group. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2014. — Vol. 20. — P. 1511-1522.
6. Ross A.P., Halper J., Harris C.J. Assessing relapses and response to relapse treatment in patients with multiple sclerosis: a nursing perspective // *Int. J. MS Care.* — 2012. — Vol. 14. — P. 148-159.
7. Thompson A.J., Kennard C., Swash M. et al. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS // *Neurology.* — 1989. — Vol. 39. — P. 969-971.
8. Le Page E., Veillard D., Laplaud D. et al. Efficacy and safety of oral versus intravenous high-dose methylprednisolone in multiple sclerosis relapses, a randomized double blind trial (COPOUSEP). Poster presented at: 2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting; September. Boston, MA. Abstract PS9.3. — 2014. — P. 10-13
9. Grau-López L., Teniente-Serra A., Tintore M. et al. Similar biological effect of high-dose oral versus intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis relapses // *Mult. Scler.* — 2014.
10. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis // *Neurotherapeutics.* — 2013. — Vol. 10. — P. 97-105.
11. Ehler J., Koball S., Sauer M. et al. Therapeutic plasma exchange in glucocorticosteroid-unresponsive patients with clinically isolated syndrome // *Ther. Apher. Dial.* — 2014. — Vol. 18. — P. 489-496.
12. Durelli L., Cocito D., Riccio A. et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations // *Neurology.* — 1986. — Vol. 36. — P. 238-243.
13. Milligan N.M., Newcombe R., Compston D.A. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1987. — Vol. 50. — P. 511-516.

14. Thrower B.W. Relapse management in multiple sclerosis // *Neurologist*. — 2009. — 15 (1). — P. 1-5.
15. Beck R.W., Cleary P.A. Optic neuritis treatment trial: one-year follow-up re-sults // *Arch. Ophthalmol.* — 1993. — Vol. 111. — P. 773-775.
16. Arvin A.M., Wolinsky J.S., Kappos L. et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management // *JAMA Neurol.* — 2015. — 72 (1). — P. 31-39.
17. Rose A.S., Kuzma J.W., Kurtzke J.E. et al. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. ACTH vs. placebo. Final report // *Neurology*. — 1970. — Vol. 20. — P. 1-59.
18. Arnason B.G., Berkovich R., Catania A. et al. Mechanisms of action of adrenocorticotrophic hormone and other melanocortins relevant to the clinical management of patients with multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2013. — Vol. 19. — P. 130-136.
19. Sloka J.S., Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2005. — Vol. 11. — P. 425-432.
20. Simsarian J.P., Saunders C., Smith D.M. Five-day regimen of intramuscular or subcutaneous self-administered adrenocorticotrophic 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.
21. Frohman E.M., Shah A., Eggenberger E. et al. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations // *Neurotherapeutics*. — 2007. — Vol. 4. — P. 618-626.
22. Cortese I., Chaudhry V., So Y.T., Cantor F., Cornblath D.R., Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: re-port of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. — 2011. — Vol. 76. — P. 294-300.
23. Trebst C., Reising A., Kielstein J.T., Hafer C., Stangel M. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis // *Blood Purif.* — 2009. — Vol. 28. — P. 108-115.
24. Weinshenker B.G., O'Brien P.C., Petterson T.M. et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease // *Ann. Neurol.* — 1999. — Vol. 46. — P. 878-886.
25. Llufrui 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.
26. Achiron A., Kishner I., Dolev M. et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis // *J. Neurol.* — 2004. — Vol. 251. — P. 1133-1137.
27. Rotstein D.L., Healy B.C., Malik M.T., Chitnis T., Weiner H.L. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort // *JAMA Neurol.* — 2015. — Vol. 72. — P. 152-158.

Надійшла до редакції 13.02.2018 року

MANAGEMENT OF RELAPSES IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

L.A. Dzyak, O.S. Tsurkalenko

Abstract

The therapeutic possibilities and strategies for treating patients with exacerbations of multiple sclerosis (MS) based on literature data and on the own clinical observations was described in the article. A lot of clinical studies have shown that early onset and prolonged use of disease modifying therapy reduces the frequency and severity of relapses (relapse, exacerbation, exacerbation, attack or flare-up), defined as the spontaneous appearance of new or worsening of existing neurologic symptoms, and also delay the development of disability.

Keywords: multiple sclerosis, neurological symptoms, disease modifying therapy, relapse.