© Коллектив авторов, 2013
УДК 617.917

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (НА ПРИМЕРЕ РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ)

Л.В. Лорина¹, Н.Т. Джапаралиева¹, Л.М. Михеева²

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань (1)

Неврологическое отделение №1
Рязанской областной клинической больницы, г. Рязань (2)

Лечение рассеянного склероза (РС) является одной из актуальных проблем современной практической неврологии. В связи с тем, что этиология заболевания остается неясной, невозможны профилактика и этиотропная терапия. В то же время активное внедрение в практику препаратов, изменяющих течение заболевания (ПИТРС), перевело рассеянный склероз из разряда неизлечимых заболеваний в категорию труднокурабельных. На сегодняшний день иммуномодулирующие препараты являются средством выбора для патогенетической терапии РС. В работе представлены основные факторы, определяющие современные подходы к терапии РС. На основании данных литературы и результатов собственных наблюдений приведены основные схемы терапии на различных стадиях заболевания в зависимости от типа течения заболевания больных РС в Рязанской области.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, патогенетическая терапия, ПИТРС, цито-статика.*

Немногим более 20 лет назад считалось, что в обозримом будущем нет перспектив для успешного лечения РС. Проблема лечения РС имеет большое социальное значение, что связано с постоянным ростом количества больных, омоложением контингента, отсутствием точно установленных причин возникновения болезни, сложностью патогенеза, отсутствием действенных методов терапии этого заболевания, быстрой инвалидизацией пациентов [2, 3, 11, 18]. Однако, хотя радикальное излечение РС и сейчас невозможно, к настоящему времени уже предложены достаточно эффективные способы терапии, позволяющие во многих случаях в значительной степени влиять на течение заболевания [3, 9, 20].

Как известно, аксональное повреждение при РС начинается уже на начальной стадии заболевания, что диктует необходи-

мость раннего начала активного лечения. Ранняя терапия РС замедляет прогрессирование неврологического дефицита, отдаляет трансформацию ремиттирующего РС во вторично-прогрессирующий [2, 19]. Трудности в понимании этиологии РС делают невозможной профилактику и этиотропную терапию, поэтому на первый план выходит патогенетическая и симптоматическая терапия. В связи с этим возникает необходимость пересмотра ряда организационных мероприятий в ведении больных РС, а также в выборе и реализации способов патогенетической и симптоматической терапии.

Стратегическая цель при лечении больного РС - предотвратить нарастание инвалидизации. Основными задачами терапии являются профилактика обострений, купирование их и нивелирование неврологических расстройств. Выделяют три основных направления патогенетиче-

ской терапии РС: лечение обострений, иммуномодулирующая терапия и иммуносупрессивная терапия.

Обострение рассеянного склероза является показанием для госпитализации в неврологический стационар. При лечении обострений РС применяют кортикостероидные препараты (КС). Для оптимального эффекта КС необходимо правильно подобрать схему введения и дозу препаратов. Наиболее целесообразна высокодозная внутривенная пульс-терапия КС с последующим постепенным снижением дозы. Использование гормонов в виде пульс-терапии дает более быстрое восстановление, а в случае моносимптомного дебюта заболевания увеличивает время до формирования достоверного РС. КС сокращают длительность и выраженность воспалительного процесса, обладая также иммуносупрессивным действием. Противовоспалительное действие связано, прежде всего, со снижением проницаемости сосудов и ГЭБ за счет торможения синтеза простагландинов. Механизмы иммуносупрессивного действия заключаются в уменьшении содержания активированных иммунокомпонентных клеток, образовании аутоантител и влиянии на клеточный иммунитет [2, 3, 11].

В Областной клинической больнице г. Рязани для купирования обострения используются следующие схемы лечения в зависимости от тяжести обострения и выраженности неврологической симптоматики:

1. Метилпреднизолон (солумедрол) 1000 мг внутривенно капельно № 5-7
2. Метилпреднизолон (солумедрол) 500 мг внутривенно капельно № 3-5
3. Дексаметазон 8 мг внутривенно №5-10
4. Дексаметазон 8 мг внутримышечно №10-15
5. Преднизолон 5 мг перорально по схеме из расчёта 1 мг на 1 кг массы тела больного, максимальная доза в течение 5 дней, затем снижение дозы на 5 мг каждые 3 дня до полной отмены препарата. Необходимо отметить, что длительный

пероральный прием преднизолона для лечения обострений рассеянного склероза существенно менее эффективен и более опасен в плане развития побочных эффектов, поэтому применяется реже [10].

Дополнительно по показаниям применяется плазмаферез, как с введением кортикостероидов в процессе переливания, так и в виде отдельной процедуры. Плазмаферез проводится в специализированном отделении переливания крови врачами-трансфузиологами, продолжительность – 5 сеансов. Плазмаферез наиболее эффективен при тяжелых обострениях болезни, когда воспалительные процессы наиболее выражены. Эта процедура значительно улучшает состояние у больных с острыми, тяжелыми атаками болезни, не поддающимися воздействию гормональной терапии, тем самым поддерживая положительный эффект длительное время [2, 10, 11].

В последнее время взгляды на возможности терапии РС значительно изменились благодаря появлению группы препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). К сожалению, они не способны полностью излечить больного, но в значительной мере улучшают качество жизни пациентов. К препаратам этого ряда относятся бета-интерфероны (ИФН-β), глатирамера ацетат и цитостатики [1, 2, 8, 9, 12, 19]. ПИТРС различаются по механизмам действия. Терапевтические эффекты ИФН-β связаны с угнетением пролиферации и активации воспалительных клеток, подавлением продукции провоспалительных цитокинов, а также уменьшением поступления лейкоцитов в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер. Механизм действия глатирамера ацетата заключается в конкурентном с основным белком миелина связывании с молекулой II класса главного комплекса гистосовместимости, участвующей в презентировании антигенов, а также активации Th2-фенотипа CD4⁺-Т-клеток, пересекающих гематоэнцефалический барьер, что приводит к угнетению аутоиммунного ответа на антигены миелина [3, 13, 14, 16].

Основным принципом терапии, модулирующей течение РС, в настоящее время считается раннее ее назначение с целью предотвращения обострений, снижения их частоты, стабилизации состояния и замедления нарастания инвалидизации [9, 11, 19].

На 1.01.2013 население Рязанской области составило 1 млн 157 тыс 700 человек. В области зарегистрировано 730 человек с достоверным диагнозом РС, соответственно, заболеваемость в области составляет 63 на 100 тыс населения, область относится к зоне высокой заболеваемости.

По федеральной программе препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, бесплатно получают 256 человек (36 % больных), из них бета-интерфероны – 162 (60%), глатирамера ацетат – 84 пациента (30 %). Бета-интерферон 1b получают 90 пациентов, бета-интерферон 1a в/м – 29, бета-интерферон 1a п/к – 53 (из них 16 – в дозе 22 мкг, 27 – в дозе 44 мкг), глатирамера ацетат – 84 больных. 65 пациентам проводится иммуносупрессивная терапия митоксантроном или метотрексатом, как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами ПИТРС 1 группы.

Бета-интерферон 1b назначался в следующих случаях: клинически изолированный синдром с высоким риском перехода в достоверный РС, уровень инвалидизации в дебюте более 2,5 баллов – 20 человек; ремиттирующий РС с обострениями, уровень инвалидизации 2,5-4,5 баллов – 48 пациентов; вторично-прогрессирующий РС с обострениями, уровень инвалидизации не более 6,5 баллов – 22 больных.

Бета-интерферон 1a п/к в дозе 44 мкг был рекомендован при ремиттирующем РС с частыми обострениями или при вторично-прогрессирующем РС, с уровнем инвалидизации не более 6 баллов – 27 пациентов.

Бета-интерферон 1a п/к в дозе 22 мкг назначался преимущественно при ремиттирующем РС с редкими обострениями, уровнем инвалидизации 2,5-4,5 баллов – 16 человек.

Бета-интерферон 1a в/м использовался в основном в дебюте заболевания с минимальным уровнем инвалидизации до 2х баллов – 16 человек, а также при ремиттирующем РС с редкими обострениями, уровнем инвалидизации до 3,5 баллов и сохраненной трудоспособностью – 13 человек.

Глатирамера ацетат применялся в основном при ремиттирующем РС с редкими обострениями, уровнем инвалидизации до 3,5 баллов и сохраненной трудоспособностью – 62 человек, а реже при ремиттирующем РС с частыми обострениями, уровнем инвалидизации до 5 баллов – 22 человека.

Показания для цитостатической монотерапии выставлялись в следующих случаях: активный быстро прогрессирующий ремиттирующий РС, более 3х клинических обострений в год, уровень инвалидизации более 4 баллов – 10 человек (индукционная терапия с последующим переходом на ПИТРС 1 группы); вторично-прогрессирующий РС, отсутствие эффекта от иммуномодулирующей терапии, уровень инвалидизации более 6,5 баллов – 25 человек; первично-прогрессирующий РС, нарастание инвалидизации более чем на 2 балла за год – 10 человек. 20 пациентов получали митоксантрон или метотрексат в составе комбинированной терапии, курсом в течение трёх-шести месяцев.

В ОКБ разработаны и внедрены в практику схемы цитостатической терапии, проводимой по строгим показаниям при неэффективности традиционного лечения. Они доступны для патогенетического лечения РС в качестве препаратов 2 и 3 линии. Лечение цитостатиками осуществляется как в составе комбинированной терапии, так и в виде иммуносупрессивной монотерапии. Применяются следующие препараты с цитостатическим действием: митоксантрон и метотрексат [4, 5].

Митоксантрон – цитостатический препарат, показавший свою эффективность при рассеянном склерозе. Основным механизмом действия препарата считается подавление размножения Т и В-лимфоцитов и нарушение процессов антиген-представления. Митоксантрон вводится внутривен-

но (струйно или капельно) в дозе 10 или 20 мг, кратность введения зависит от тяжести состояния и степени прогрессирования заболевания. В связи с кардиотоксичностью данного препарата важен гематологический и кардиологический контроль до и после лечения, проведение которого должно стать золотым стандартом терапии митоксантроном [1, 4, 7, 17].

Метотрексат - цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. Метотрексат тормозит различные биохимические реакции, влияя на синтез белков, ДНК, РНК, оказывает антипролиферативное действие на мононуклеарные клетки. В настоящее время он считается препаратом третьей линии, допустимым к применению при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе. Метотрексат вводится внутривенно в дозе 25 мг один раз в месяц (индукция терапии), затем внутримышечно в дозе 5 мг в неделю или перорально по схеме: 5 мг 2 раза в день через 12 часов в течение 2х дней подряд, затем 5 дней перерыв [1, 5, 15].

Длительность цитостатической терапии определяется клинической эффективностью лечения и контролем безопасности – все пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, проводят контроль общего и биохимического анализов крови и мониторинг ЭКГ 1 раз в 3 месяца на протяжении всего периода лечения [3, 11].

Лечение ПИТРС должно быть продолжительным и непрерывным, так как патологический процесс при РС остается чувствительным к лечению интерферонами довольно длительное время [9, 12].

Терапия ПИТРС прекращалась в случае беременности, при непереносимости препаратов или их неэффективности. Неэффективностью лечения считалось неуклонное прогрессирование заболевания в течение 1 года его применения или необходимость проведения 3 курсов гормональной терапии за 1 год. Возможными методами повышения эффективности иммуномодулирующей терапии являются увеличение дозы препарата, эскалация лечения и применение комбинированной терапии [3, 11,

18].

При рассеянном склерозе также важна роль симптоматической терапии. Основными задачами этой терапии являются: уменьшение выраженности остаточных неврологических проявлений или полная их компенсация; предупреждение осложнений (пролежни, вторичные инфекции, образование контрактур и др.); максимально долгое сохранение способности пациента к профессиональной деятельности, самообслуживанию, социальной активности. В качестве симптоматической терапии широко применяются антиоксиданты (препараты тиоктовой кислоты, мексидол, цитофлавин), нейрометаболические и нейротрофические препараты (актовегин, церебролизин, кортексин), холинергические средства (нейромидин, глиатилин, церебро, цераксон). По показаниям назначаются миорелаксанты (мидокалм, баклофен, сирдалуд) [2, 3, 6, 11, 18].

Реабилитация при рассеянном склерозе применяется на всех стадиях заболевания. Практически всем пациентам назначается внутривенное лазерное облучение крови, массаж спастических конечностей, лечебная гимнастика. В настоящее время больным РС рекомендуется сохранять максимальную активность во всех областях жизнедеятельности [2, 6, 11, 18].

Все пациенты с установленным диагнозом рассеянного склероза, а также с подозрением на него, находятся под наблюдением врача Областного центра больных рассеянным склерозом. Кабинет ОЦБРС находится на территории Областной клинической больницы, что позволяет оперативно решать экстренные вопросы диагностики и лечения и обеспечивает необходимую преемственность между стационаром и поликлиникой.

Таким образом, выбор иммуномодулирующих препаратов зависит прежде всего от типа течения РС и скорости прогрессирования заболевания. Назначение современной терапии, модулирующей течение РС, требует индивидуального подхода к подбору лечения с тщательным анализом показаний, противопоказаний и

возможных побочных явлений; также необходим тщательный мониторинг состояния пациентов в период лечения с целью оценки как эффективности, так и безопасности назначенной терапии. Рассеянный склероз в современном понимании является междисциплинарной проблемой, требующей особого подхода к диагностическим и лечебным вопросам, и госпитализация пациентов в условиях многопрофильного стационара оптимально соответствует Федеральным стандартам по лечению рассеянного склероза.

Литература

1. Авдеев Ф.В. Подходы к лечению злокачественного и быстро прогрессирующего рассеянного склероза / Ф.В. Авдеев, А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 7, вып. 2. – С. 90-97. – (Вып. 2: Рассеянный склероз).
2. Гусев Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.
3. Гусев Е.И. Рассеянный склероз: справочник / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, И.Д. Столяров. – М.: Реал Тайм, 2009. – 296 с.
4. Лорина Л.В. Опыт применения митоксантрона при вторично-прогрессирующем течении рассеянного склероза / Л.В. Лорина, Л.М. Михеева // Нейроиммунология. – 2011. – Т.9, №3-4. – С. 105-106.
5. Лорина Л.В. Метотрексат в терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза / Л.В. Лорина, Н.Т. Джапаралиева, Е.В. Муравьева // Нейроиммунология. – 2013. – Т.9, №1-2. – С. 87-88.
6. Медицинская реабилитация больных рассеянным склерозом с двигательными и чувствительными нарушениями / Е.В. Гранатов [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – №1, вып. 1(68). – С. 165-169. – (Вып. 1: Неврология. Рассеянный склероз).
7. Опыт использования препарата митоксантрон в лечении больных рассеянным склерозом / С.А. Сиверцева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 7, вып. 2. – С. 98-106. – (Вып. 2: Рассеянный склероз).
8. Опыт применения биоаналога интерферона бета-1 β для лечения рассеянного склероза / Ф. А. Хабилов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 9, вып. 2. – С. 113-122. – (Вып. 2: Рассеянный склероз).
9. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее / А.Н. Бойко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 7, вып. 2. – С. 90-97. – Вып. 2: Рассеянный склероз).
10. Современные подходы к диагностике и терапии рассеянного склероза в условиях многопрофильного стационара / Л.В. Лорина [и др.] // Теоретические и практические вопросы клинической медицины: сб. науч. тр., посвящ. 30-летию ГБУ Рязанской области «Рязанская областная клиническая больница». – Рязань, 2012. – С. 28-30.
11. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс информ, 2012. – 272 с.
12. Approaches to the management of agents used for the treatment of multiple sclerosis: consensus statements from a panel of U.S. managed care pharmacists and physicians / R.M. Miller [et al] // J. Manag. Care Pharm. – 2012. – №18. – P. 54-62.
13. Dhib-Jalbut S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis / S. Dhib-Jalbut, S. Marks // Neurology. – 2010. – Vol. 74(Suppl 1). – P. 17-24.
14. Freedman M.S. Canadian treatment optimization recommendations (TOR) as a predictor of disease breakthrough in patients with multiple sclerosis treated with interferon b-1a: analysis of the PRISMS study / M.S. Freedman, F.G. Forrestal // Mult. Scler. – 2008. – №14. – P. 1234-1241.
15. Gray O. Methotrexate for multiple sclerosis / O. Gray, G.V. McDonnell, R.B. Forbes // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2008. – Issue 4.
16. Kieseier B.C. The mechanism of action of interferon- β in relapsing multiple sclerosis. – 2009. – № 7, вып. 2. – С. 98-106. – (Вып. 2: Рассеянный склероз).

- rosis / B.C. Kieseier // CNS Drugs. – 2011. – Vol. 25, №6. – P. 491-502.
17. Le Page E. French Mitoxantrone Safety Group Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study / E. Le Page, E. Leray, G. Edan // Mult. Scler. – 2011. – Vol. 17, № 7. – P. 867-875.
18. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases / S.L. Hauser [et al.] // Harrison's Principles of Internal Medicine. – 17th ed. – New York: McGraw-Hill Medical, 2008. – P. 2611-2621.
19. Stadelman C. Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications / C. Stadelman // Curr. Opin. Neurol. – 2011. – № 24. – P. 224-229.
20. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis / A Gajofatto [et al.] // Mult. Scler. – 2009. – №15. – P. 50-58.

PRINCIPLES OF MODERN TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS (AT THE EXAMPLE OF RYAZAN REGION)

L.V. Lorina, N.T. Dzhaparalieva, L.M. Mikheeva

Treatment of multiple sclerosis (MS) is one of the most challenging problems of the modern practice of neurology. Due to the fact that the etiology of the disease is still unclear, and it is impossible for prevention and etiological therapy. At the same time, the active introduction of drugs in the clinical practice of disease-modifying therapy for multiple sclerosis (DMT), earlier was kind of impossible but at present days it is one of the difficult disease to treat. Now a days, immunomodulatory drugs are the drug of choice for the pathogenetic treatment of MS. The paper presents the main factors determining the current approaches to the treatment of MS. Based on the literature data and the results of our observations are given basic regimen in different stages of the disease depending on the type of disease in MS patients at Ryazan region.

Keywords: *multiple sclerosis, pathogenetic treatment, cytostatics, DMT.*

Лорина Л.В. – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: neurology.rzgmu@mail.ru.

Джапаралиева Н.Т. – очный аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: neurology.rzgmu@mail.ru.

Михеева Л.М. – заведующая I-ым неврологическим отделением ГУЗ РОКБ, главный внештатный невролог Министерства здравоохранения Рязанской области, г. Рязань.

E-mail: info@rokb.ru.