УДК: 616-004:159.952.4

В.М. Школьник, О.М. Бараненко, О.В. Погорелов, О.І. Кальбус
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Сучасні підходи до лікування при загостренні розсіяного склерозу з позицій доказової медицини

У статті викладено сучасні уявлення про розсіяний склероз (РС), діагностику та лікування пацієнтів із загостренням РС з позицій доказової медицини. У процесі діагностики загострення РС необхідно виключити псевдорецидив — тимчасове погіршення самопочуття та неврологічного статусу пацієнта внаслідок впливу метаболічного чи фізіологічного факторів, а також запальних процесів, пов'язаних з інфекцією. Найчастішою причиною псевдорецидиву є інфекція сечових шляхів. Методом вибору лікування при рецидиві РС є щоденне внутрішньовенне введення 1 г метилпреднізолону протягом 3–5 діб. За відсутності ефекту від метилпреднізолону або наявності протипоказань до його застосування рекомендується проведення плазмаферезу.

Ключові слова: *рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз, екзацербація, псевдорецидив.*

Сучасні уявлення про розсіяний склероз

Розсіяний склероз (РС) — хронічне прогресуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС) з переважно хвилеподібним перебігом, яким хворіють близько 2,5 млн людей у світі, з них 630 тис. — в Європі та 400 тис. — у США (National Multiple Sclerosis Society, 2011). Для РС притаманні періоди стабільного стану (ремісії) та загострення (екзацербації, рецидиви), під час яких у пацієнтів з'являються різноманітні неврологічні синдроми. Хвороба спричинена ушкодженням різних відділів ЦНС (головного та спинного мозку, а також зорових нервів). РС, як вважають, виникає у генетично схильної людини внаслідок дії одного чи декількох факторів навколишнього середовища (віруси, бактерії, нестача сонячного світла тощо). РС вважають аутоімунним захворюванням, водночас не всі згодні з цим, оскільки конкретні мішені імунної атаки досі не ідентифіковані. Тому РС розглядається як імуно-опосередкована хвороба ЦНС та належить до групи демієлінізуючих захворювань, основним патологічним проявом яких є руйнування мієліну. Однак на сьогодні з'явилася безліч фактів, які свідчать про те, що РС не є виключно демієлінізуючим захворюванням. Ураження мієлінових оболонок навіть на ранніх етапах хвороби супроводжується і пошкодженням аксонів, хоча особливо велика їх втрата відбувається у фазі загострення та прогресування захворювання. В останні роки отримано дані про ураження при РС як білої, так і сірої речовини ЦНС, що зумовлює розвиток необоротного неврологічного дефіциту і пояснює повільно наростаючу протягом усієї хвороби атрофію мозку (Leray E. et al., 2010).

РС переважно (у 50% випадків) вражає осіб молодого (20–40 років) віку. Дебют РС виявляють у <1% хворих віком молодше 10 років, у 10–15% молодше 20 років, у 20% хворих віком 40–50 років. Дебютування захворювання після 50 років зустрічається вкрай рідко. Жінки хворіють у 2–4 рази частіше. Ймовірність розвитку РС у популяції країн північної півкулі становить 0,1%. За наявності РС у одного з батьків ризик розвитку хвороби підвищується до 1–3%. За даними німецьких дослідників, випадки РС у дітей віком до 10 та 15 років становлять 0,64 та 2,64 на 100 тис. населення відповідно (Reinhardt K., 2014).

РС — хвороба з великою неоднорідністю перебігу. У пацієнтів відзначають різну швидкість прогресування хвороби та накопичення неврологічної дисфункції, яка призводить до інвалідності. У деяких осіб можуть розвиватися значні неврологічні порушення протягом перших років після початку хвороби, в той час як у інших — протягом десятиліть (Geurts J.J. et al., 2012). Визначені фактори, що детермінують прогноз: ступінь інвалідизації в перші 2–5 років, частота рецидивів, кількість вогнищ на магнітно-резонансній томографії (МРТ), вираженість атрофії, характер клінічних симптомів (Confavreux C. et al., 2003).

Виділяють 4 типи перебігу РС, кожний з яких може мати легкий, помірний або тяжкий характер:

- рецидивно-ремітуючий РС (РРРС) — перебіг захворювання хвилеподібний, після загострення відзначається ремісія (85%);
- вторинно-прогресуючий РС характеризується переходом ремітуючого перебігу з чіткими загостреннями і ремісіями в анамнезі до поступового наростання неврологічної симптоматики з нечастими загостреннями (до появи хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ) у 50% хворих із РРРС через 10 років розвивалася ця форма РС);
- первинно-прогресуючий РС — поступове неухильне прогресування захворювання без періодів загострень та ремісій (10%);
- прогресуючий РС із загостреннями — на тлі неухильного прогресування відзначають поодинокі загострення (5%).

Діагностику РС проводять відповідно до діагностичних критеріїв McDonalds 2010 (Polman C.H. et al., 2011).

З появою інтерферону бета почалася нова ера в лікуванні пацієнтів із РС — а саме ХМТ, яка дозволяє знизити частоту виникнення рецидивів та нових вогнищ на МРТ (Río J. et al., 2011). Крім того, результати численних клінічних випробувань свідчать, що ранній початок ХМТ затримує розвиток інвалідності (Kappos L. et al., 2007). Однак навіть із застосуванням ХМТ у хворих можуть виникати гострі рецидиви РС (ГРРС).

Загострення РС

Згідно з критеріями McDonalds, ГРРС (екзацербацією) вважають появу нового чи погіршення раніше стабільного неврологічного порушення, що гостро розвинулося, та на підставі клініко-лабораторних досліджень встановлено причину ураження, що має запальний і демієлінізуючий характер. Нові неврологічні симптоми або старі, які посилилися, мають супроводжуватися об'єктивним неврологічним погіршенням, для оцінки якого найчастіше використовують шкалу функціональних систем (ФС) (Functional System Score — FSS) та розширену шкалу оцінки інвалідизації (Expanded Disability Status Scale — EDSS), а саме — збільшення за шкалою EDSS на 0,5–2 бали по одній або на 1 бал по ⩾2 ФС. Зміна за ФС має відповідати симптомам, які з'явились у пацієнта, що зберігаються ⩾ 24 год та не пов'язані з такими клінічними факторами, як лихоманка, інфекції, травми, реакції на лікарські препарати, їм має передувати не менше ніж 30-денний період стабільного перебігу захворювання (Thrower B.W., 2009).

Типові загострення РС включають: одночи двобічне (рідше) порушення зору, спричинене невритом зорового нерва; сенсорні чи моторні порушення, часто внаслідок ураження спинного мозку; стовбурові симптоми, що проявляються нестійкою диплопією, онімінням обличчя, атаксією. ГРРС можуть бути вогнищевими або мульти-

фокальними і зазвичай супроводжуються змінами неврологічного статусу за шкалою EDSS на ⩾0,5 бала. Загострення РС вважають наявним, якщо у пацієнта при клінічному обстеженні виявляють зміни неврологічного статусу за EDSS (моторні, сенсорні, когнітивні), виключені супутні захворювання і на МРТ видно активні осередки. ГРРС зазвичай з'являються та розвиваються протягом декількох днів, при цьому середня тривалість рецидиву становить 1–4 тиж. Рецидив у більшості випадків не потребує невідкладної медичної допомоги. Також існують переконливі докази щодо підвищення ризику загострення РС протягом декількох тижнів після інфекційного епізоду. Вважають, що інфекція може провокувати загострення РС але, з іншого боку, існують докази про відсутність підвищення ризику загострення РС після імунізації проти грипу, у хворих на вірусний гепатит В, вітряну віспу, правець. Хоча при більшості ГРРС вираженість симптомів певною мірою зменшується, неповне відновлення є важливим фактором незворотності неврологічних порушень при РРРС (Vollmer T., 2007).

Важливо відрізняти справжнє загострення РС від псевдорецидиву (ПР). ПР — тимчасове погіршення неврологічного дефіциту внаслідок метаболічного чи фізіологічного фактора, наприклад вплив тепла (також відомий як «Uhthoff's phenomenon»), лихоманка чи запальні зміни, пов'язані з інфекцією. ПР зазвичай є реактивацією попереднього чи вже існуючого симптому, а не новою неврологічною подією. За даними систематичного огляду встановлено, що у 40% пацієнтів, госпіталізованих із загостренням РС, у подальшому гострий рецидив (ГР) виключався. Примітно, що у більшості з цих пацієнтів ідентифіковано інфекцію сечових шляхів (Alcauskas M. et al., 2010; Repovic P., Lublin F.D., 2011). Крім того, багато хронічних симптомів РС, таких як депресія, втома, хронічний біль та розлади сну, іноді тимчасово погіршують самопочуття хворого (Freedman M.S. et al., 2004).

Однією з проблем у диференційній діагностиці справжнього ГР від ПР є те, що інфекції також можуть викликати справжні рецидиви, у таких випадках симптоми не покращуються з контролем температури тіла або інфекції. Неправильно діагностований ГР може мати глибокі негативні наслідки для результатів лікування. Наприклад, застосування кортикостероїдів, стандартної терапії для лікування ГР може призводити до розвитку або погіршення існуючих у хворого інфекцій, у тому числі й фатальних (Lyons P.R. et al., 1988). Для запобігання таким ускладненням необхідно якомога точніше діагностувати ГР та зберігати пильність щодо скринінгу інфекції (Rakusa M. et al., 2013).

Лікування при загостренні РС

Лікування ГР показано, якщо пацієнт повідомляє, а лікар виявляє нові неврологічні симптоми та зміни у неврологічному стані, що впливають на якість життя (сенсорні, моторні, когнитивні, емоційні), при виключенні супутніх захворювань; МРТ виявляє вогнища, що накопичують контраст. Якщо під час рутинного обстеження МРТ у безсимптомного пацієнта виявляється нове вогнище або вогнище, яке накопичує контраст порівняно з минулим МРТ, це не є свідченням ГР у хворого. У таких випадках необхідно розглянути питання про зміну ХМТ (Myhr K.M., Mellgren S.I., 2009). Слід також зазначити, що загострення РС можуть порушувати соціальне, особисте і трудове життя пацієнтів, викликати як у них, так і в їх опікунів емоційний дискомфорт, тому виявлення і лікування ГР є найважливішим компонентом допомоги при РС (Halper J., 2007; Kalb R., 2007).

Алгоритм ведення пацієнта із РС при підозрі на загострення хвороби відображено на рисунку.

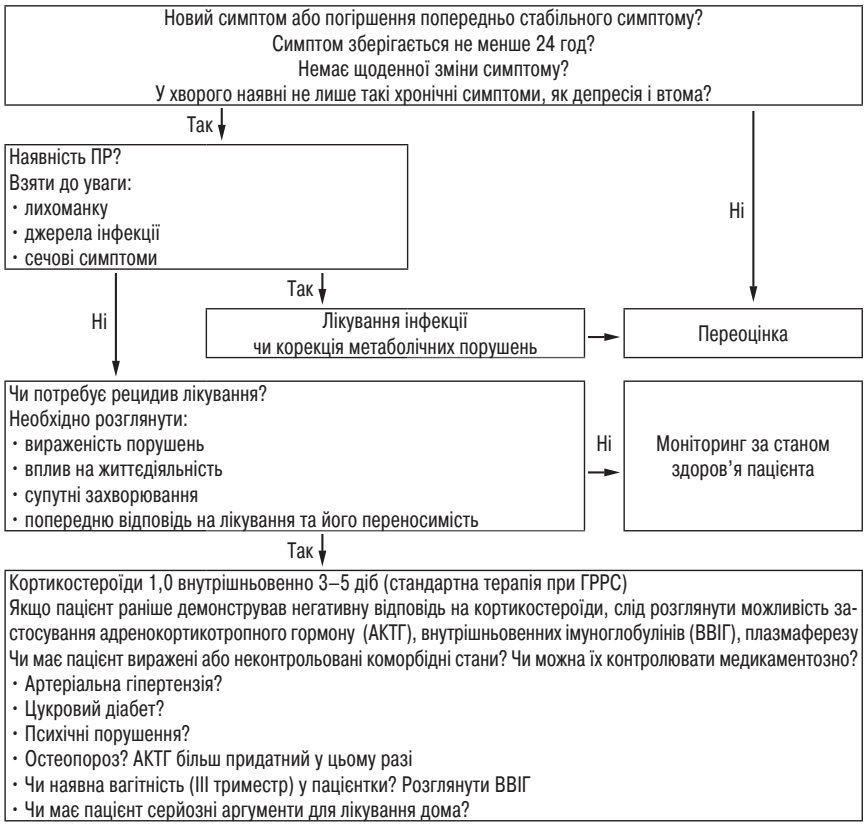
Основні методи лікування при загостренні РС наведено у таблиці.

Кортикостероїди

Конкретний механізм дії, завдяки якому кортикостероїди приводять до пришвидшення відновлення при загостренні РС, ще не встановлено. Вважається, що вони нормалізують порушення в гематоенцефалічному бар'єрі, які відбуваються під час рецидиву, знижуючи здатність Т-клітин мігрувати в ЦНС та змінюючи імуносупресивну активність шляхом інгібування протизапальних цитокінів та пришвидшення апоптозу імунних клітин (Miller D.H. et al., 1992; Sloka J.S., Stefanelli M., 2005). Оскільки олігодендроцити мають кортикостероїдні рецептори, кортикостероїди можуть також сприяти поділу олігодендроцитів і ремієлінізації аксонів (Richert N.D. et al., 2001).

Існують дані декількох узгоджених досліджень та метааналізів щодо сприятливого впливу кортикостероїдів на загострення РС. Найбільш ефективними для лікування ГРРС

Рисунок



Алгоритм ведення хворого на РС при підозрі на загострення

Таблиця **Лікування при загостренні РС**

Препарат або метод	Методика застосування	Ефективність	Рівень доказу
Метилпреднізолон (МП)	Введення МП внутрішньовенно 500–1000 мг протягом 3–5 днів	Ефективний	Рівень А
АКТГ	80–120 ОД внутрішньом'язово щодня 2–3 тиж	Ефективний	Рівень А
Плазмаферез, використовується при неефективності МП	Заміщення 1–1,5 об'єму циркулюючої плазми крові за 1 день протягом 3–5 днів	Ефективний	Рівень В
Мітоксантрон застосовують як препарат другого ряду при неефективності інших методів	12 мг/м^2 внутрішньовенно (протягом 5–15 хв) 1 раз на 3 міс	Ефективний	Рівень А
Імуноглобулін	ВВІГ 0,4 г/кг маси тіла		
	як монотерапія	Неефективний	Рівень С
	як додаткове лікування до МП при загостренні РС	Неефективний	Рівень А

вважають кортикостероїди у високій дозі. Результати численних досліджень свідчать, що це лікування пов'язане з більшою швидкістю відновлення. Найчастіше МП застосовують у дозі 1 г/добу (Myhr K.M., Mellgren S.I., 2009; Thrower B.W., 2009; Ayache S.S., 2014).

Рекомендована тривалість внутрішньовенного введення МП становить 3–5 днів. Введення МП протягом 5 днів рекомендується за наявності у клініці ГР моторних симптомів (Burton J.M. et al., 2012). За відсутності ефективності МП у зазвичай застосовуваних дозах слід розглянути можливість пульс-терапії МП в дозі 2 г/добу (Oliveri R.L. et al., 1998; Fierro B. et al., 2002). Поки недостатньо фактів про необхідність прийому преднізолону перорально після внутрішньовенного курсу лікування (Perumal J.S. et al., 2008).

Преднізолон перорально часто застосовують при легких та помірних загостреннях РС, тривалість яких зменшується при такому застосуванні. Водночас немає стандартного режиму для цього виду лікування, зазвичай рекомендована доза становить 1–1,5 мг/кг маси тіла пацієнта на добу, але тривалість лікування і титрування можуть відрізнятися (Morrow S.A. et al., 2004).

В останні роки проведено декілька досліджень, в яких порівнювали ефективність застосування МП внутрішньовенно (1000 мг) та перорально у високих дозах (500–1250 мг). Згідно з отриманими результатами, обидва режими лікування однаково ефективні щодо клінічних наслідків (відновлення рецидиву і подальшого прогнозу) та радіологічних результатів (Sharrack B. et al., 2000; Martinelli V. et al., 2009; Morrow S.A. et al., 2012; Ramo C. et al., 2012). Але все ще немає достатніх доказів того, що застосування кортикостероїдів перорально та внутрішньовенно еквівалентне. Кортикостероїди у середніх та низьких дозах не продемонстрували ефективності та не були пов'язані з укороченням швидкості відновлення (Thrower B.W., 2009).

АКТГ

АКТГ — високоочищений препарат відповідного гормону, який стимулює кору надниркових залоз, що підвищує синтез та секрецію кортизолу, кортикостерону та альдостерону. Ефективність АКТГ доведено в контрольованих клінічних дослідженнях (Filippini G. et al., 2000). АКТГ затверджений тільки в США як препарат для короткострокового лікування пацієнтів із загостренням РС. Препарат рекомендовано для осіб з непереносимістю кортикостероїдів у високих дозах та пацієнтів, лікування яких кортикостероїдами в минулому було неефективним. АКТГ вводять внутрішньом'язово. У клінічній практиці зазвичай починають із 80 ОД/добу впродовж тижня з подальшим зниженням дози протягом 2–3 тиж (Ross A.P. et al., 2013).

Плазмаферез

Плазмаферез — процедура, при виконанні якої плазма крові пацієнта замінюється донорською чи розчином альбуміну та інших компонентів (головним чином еритроцитів і тромбоцитів). В оновленій настанові Американської академії неврології (American Academy of Neurology) плазмаферез характеризується як «ймовірно ефективний» метод лікування стійких до кортикостероїдів ГР при РРРС на основі дослідження B.G. Weinshenker (2001). У цьому рандомізованому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні показано помірне та суттєве поліпшення функціональної здатності у 42% пацієнтів, які отримали плазмаферез, проти 5,9% у групі з плацебо. На основі щонайменше одного дослідження I класу та двох дослідженень II класу достовірності встановлено ефективність плазмаферезу та можливість його застосування як другої лінії терапії при ГР, що стійкі до кортикостероїдів у хворих на РРРС (Weinshenker B.G., 2001; Trebst C. et al., 2009; Llufriu S. et al., 2009; Cortese I. et al., 2011; Magaña S.M. et al., 2011).

Імуноглобулін

Хоча застосування ВВІГ схвалено Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) для лікування різних імунних порушень, на сьогодні він ще не рекомендований при ГР у хворих на РРРС. Однак слід зазначити наявність результатів дослідження, що свідчать про ефективність застосування ВВІГ (Achiron A. et al., 2004). При порівнянні ефективності застосування ВВІГ (0,4 г/кг/добу протягом 5днів) та внутрішньовенного МП (1 г/добу протягом 3 днів) не виявлено ніяких статистично значущих відмінностей між групами лікування. Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням ВВІГ, включали головний біль та деякі постін'єкційні ускладнення. Водночас вважають, що застосування ВВІГ може бути альтернативою, якщо кортикостероїди і плазмаферез протипоказані.

Проведено ретроспективний аналіз лікування 108 вагітних із РРРС, розподілених на дві групи. Пацієнти 1-ї групи отримували імуноглобулін 0,4 г/кг/добу 5 днів підряд протягом 1-го тижня після пологів, з додатковими дозами 0,4 г/кг/добу через 6–12 тиж після пологів. Пацієнти 2-ї групи отримували безперервно ВВІГ 0,4 г/кг/добу протягом 5 днів підряд на 6–8-му тижні вагітності, з додатковими дозами 0,4 г/кг/добу один раз кожні 6 тиж, протягом 12 тиж після пологів. В учасників обох груп відзначали значно нижчі частоти рецидивів порівняно з пацієнтами, які не лікувалися. Лікування ВВІГ для пацієнтів та новонароджених, яке проводили у період вагітності або в післяпологовий період було безпечним, без тяжких побічних ефектів. Хоча застосування ВВІГ не є стандартним методом лікування РС, деякі неврологи стверджують, що засіб можна використовувати для зниження ризику рецидиву протягом 3 міс після народження дитини — період, коли жінкам рекомендується припинити ХМТ. Але ці потенційні можливості ВВІГ залишаються недоведеними (Elovaara I. et al., 2011).

Мітоксантрон

На підставі результатів рандомізованого багатоцентрового плацебо-контрольованого дослідження MIMS мітоксантрон (у дозі 12 мг/м^2 поверхні тіла внутрішньовенно 1 раз на 3 міс) зареєстрований для лікування РРРС як препарат другого ряду за неефективності МП (Hartung H.P. et al, 2002). Після розгляду всіх наявних доказів Підкомітет зі стандартів якості Американської академії неврології (Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology) у 2003 р. дійшов висновку, що мітоксантрон знижує частоту клінічних загострень, активність на МРТ і прогресування захворювання (Goodin D.S. et al. 2003). Водночас накопичено дані досліджень III і IV класів достовірності, які свідчать про підвищення частоти випадків систолічної дисфункції та гострої лейкемії (therapy-related acute leukemia — TRAL) при лікуванні мітоксантроном. Систолічну дисфункцію відзначають у 12%, застійну серцеву недостатність — у 0,4%, а лейкемію — у 0,8% пацієнтів із РС, які отримували мітоксантрон. На підставі цього зроблено висновок, що ризик систолічної дисфункції та лейкемії у пацієнтів, які отримували мітоксантрон, вищий, ніж вважалося раніше, хоча переконливих постмаркетингових даних епіднагляду все ще недостатньо (Marriott J.J. et al., 2010).

Висновки

При діагностиці ГР РС необхідно виключити ПР як можливу причину погіршення стану пацієнта.

На сьогодні пульс-терапія кортикостероїдами (щодобово 1,0 г МП внутрішньовенно протягом 3–5 днів) стандартна для лікування пацієнтів із ГР при РРРС. При цьому наявність у клініці загострення моторних або стовбурних симптомів потребує більш тривалого лікування (5 діб). За відсутності ефекту слід розглянути можливість пульс-терапії метилпреднізолоном в дозі 2 г/добу. Незважаючи на результати досліджень, що свідчать про подібну ефективність застосування МП внутрішньовенно та перорально у високих дозах (1250 мг/добу), цей режим лікування ще не може бути рекомендований у клініці.

При непереносимості кортикостероїдів або відсутності ефекту їх застосування в минулому, можливе проведення плазмаферезу або застосування АКТГ.

Хоча ВВІГ не затверджений для лікування ГР РС, існує можливість його застосування для зниження ризику рецидиву протягом 3 міс після народження дитини — період, коли жінкам рекомендується припинити ХМТ. Вивчення ефективності використання ВВІГ при РС триває.

Призначаючи мітоксантрон, слід враховувати його негативний вплив на серцеву діяльність.

Список використаної літератури

Achiron A., Kishner I., Dolev M. et al. (2004) Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. J. Neurol., 251: 1133–1137.

Alcauskas M., Krieger S., Oynhausen S. et al. (2010) Diagnostic accuracy of the emergency department in the multiple sclerosis population (data from the Mount Sinai Resource Utilization in MS Project [RESUMS]). 62nd American Academy of Neurology Annual Meeting, April 10–17. Toronto, Canada.

Ayache S.S., Créange A., Farhat W.H. et al. (2014) Relapses in multiple sclerosis: effects of high-

dose steroids on cortical excitability. Eur. J. Neurol., 21(4): 630–636.

Burton J.M., O'Connor P., Hohol M. et al. (2012) Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst. Rev.,12: CD006921.

Confavreux C., Vukusic S., Adeleine P. (2003) Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain, 126: 770–782.

Cortese I., Chaudhry V., So Y.T. et al. (2011) Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 76(3): 294–300.

Elovaara I., Kuusisto H., Wu X. et al. (2011) Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse. Clin. Neuropharmacol., 34: 84–89.

Fierro B., Salemi G., Brighina F. et al. (2002) A transcranial magnetic stimulation study evaluating methylprednisolone treatment in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 105 (3): 152–157.

Filippini G., Brusaferri F., Sibley W.A. et al. (2000) Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst. Rev., 4: CD001331.

Freedman M.S., Patry D.G., Grand'Maison F. et al. (2004) Treatment optimization in multiple sclerosis. Can. J. Neurol. Sci., 31: 157–168.

Geurts J.J., Calabrese M., Fisher E. et al. (2012) Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. Lancet Neurol., 11(12): 1082–1092.

Goodin D.S., Arnason B.G., Coyle P.K. et al. (2003) The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 61(10): 1332–1338.

Halper J. (2007) The psychosocial effect of multiple sclerosis: the impact of relapses. J. Neurol. Sci., 256: 33–34.

Hartung H.P, Gonsette R., König N. et al. (2002) Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet, 360(9350): 2018–2025.

Marriott J.J., Janis M. et al. (2010) Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 74: 1463–1470.

Kalb R. (2007) The emotional and psychological impact of multiple sclerosis relapses. J. Neurol. Sci., 256: 29–33.

Kappos L., Freedman M.S., Polman C.H. et al. (2007) 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, 370: 389–397.

Leray E., Yaouanq J., Le Page E. et al. (2010) Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain, 133: 1900–1913.

Llufriu S., Castillo J., Blanco Y. et al. (2009) Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months. Neurology, 73: 949–953.

Lyons P.R., Newman P.K., Saunders M. (1988) Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis: a profile of adverse effects. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 51: 285–287.

Magaña S.M., Keegan B.M., Weishenker B.G. et al. (2011) Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. Arch. Neurol., 68: 870–878.

Marriott J.J., Miyasaki J.M., Gronseth G. et al. (2010) Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 74: 1463–1470.

Martinelli V., Rocca M.A., Annovazzi P. et al. (2009) A short-term randomized MRI study of high–dose oral *vs* intravenous methylprednisolone in MS. Neurology, 73(22): 1842–1848.

Miller D.H., Thompson A.J., Morrissey S.P. et al. (1992) High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 55: 450–453.

Morrow S.A., McEwan L., Alikhani K. et al. (2012) MS patients report excellent compliance with oral prednisone for acute relapses. Can. J. Neurol. Sci., 39: 352–354.

Morrow S.A., Stoian C.A., Dmitrovic J. et al. (2004) The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis. Neurology, 63: 1079–1080.

Myhr K.M., Mellgren S.I. (2009) Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. Suppl., 189: 73–80.

National MS Society (2011) Multiple sclerosis: just the facts (www.nationalmssociety.org).

Oliveri R.L., Valentino P., Russo C. et al. (1998) Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. Neurology, 50(6): 1833–1836.

Perumal J.S., Caon C., Hreha S. et al. (2008) Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. Eur. J. Neurol., 15(7): 677–680.

Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann. Neurol., 69(2): 292–302.

Rakusa M., Murphy O., McIntyre L. et al. (2013) Testing for urinary tract colonisation before high–dose corticosteroid treatment in acute multiple sclerosis relapses: prospective algorithm validation. Eur. J. Neurol., 20(3): 448–452.

Ramo C., Grau L., Giner P. et al. (2012) A multicentric, double blind randomized clinical and MRI study of high-dose oral *vs* intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. 65th American Academy of Neurology Annual Meeting, April 21–28. New Orleans, USA.

Reinhardt K., Weiss S., Rosenbauer J. et al. (2014) Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture — new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011). Eur. J. Neurol., 21(4): 654–659.

Repovic P., Lublin F.D. (2011) Treatment of multiple sclerosis exacerbations. Neurol Clin., 29: 389–400.

Repovic P., Lublin F.D. (2011) Treatment of multiple sclerosis exacerbations. Neurol. Clin., 29: 389–400.

Richert N.D., Ostuni J.L., Bash C.N. et al. (2001) Interferon beta–1b and intravenous methylprednisolone promote lesion recovery in multiple sclerosis. Mult. Scler.,7: 49–58.

Río J., Comabella M., Montalban X. (2011) Multiple sclerosis: current treatment algorithms. Curr. Opin Neurol., 24: 230–237.

Ross A.P., Ben-Zacharia A., Harris C. et al. (2013) Multiple sclerosis, relapses, and the mechanism of action of adrenocorticotropic hormone. Front Neurol., 4: 21.

Sharrack B., Hughes R.A., Morris R.W. et al. (2000) The effect of oral and intravenous methylprednisolone treatment on subsequent relapse rate in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci., 173(1): 73–79.

Sloka J.S., Stefanelli M. (2005) The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. Mult. Scler., 11: 425–432.

Thrower B.W. (2009) Relapse management in multiple sclerosis. Neurologist., 15: 1–5.

Trebst C., Reising A., Kielstein J.T. et al. (2009) Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. Blood Purif., 28: 108–115.

Vollmer T. (2007) The natural history of relapses in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci., 256: 5–13.

Weinshenker B.G. (2001) Plasma exchange for severe attacks of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. J. Clin. Apher., 16: 39–42.

Современные подходы к лечению при обострении рассеянного склероза с позиций доказательной медицины

В.М. Школьник, А.Н. Бараненко, А.В. Погорелов, А.И. Кальбус

Резюме. *В статье изложены современные представления о рассеянном склерозе (РС), диагностике и лечении пациентов с обострениями РС с позиций доказательной медицины. В процессе диагностики обострения РС необходимо исключить псевдорецидив — временное ухудшение самочувствия пациента и его неврологического статуса вследствие влияния метаболического или физиологического факторов, а также воспалительных процессов, связанных с инфекцией. Наиболее частой причиной псевдорецидива является инфекция мочевых путей. Методом выбора лечения при рецидиве РС является ежедневное внутривенное введение 1 г метилпреднизолона на протяжении 3–5 сут. При отсутствии эффекта от метилпреднизолона или наличия противопоказаний к нему рекомендуется проведение плазмафереза.*

Ключевые слова: *рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, экзацербация, псевдорецидив.*

New approaches to treatment of exacerbation of multiple sclerosis on evidence-based medicine positions

V.M. Shkolnyk, O.M. Baranenko, O.V. Pogorielov, O.I. Kalbus

Summary. *The modern concept of multiple sclerosis (MS), diagnosis and treatment of acute exacerbations of MS from the standpoint of evidence-based medicine are described. In the process of diagnosis of MS exacerbations a pseudorelapse should be excluded — temporary deterioration of health of the patient and his neurological status due to metabolic or physiological factors or inflammatory processes associated with infections. The most frequent cause of pseudorelaps is a urinary tract infection. Drug of choice for the treatment of MS relapse is a daily intravenous injection of 1g methylprednisolone for 3–5 days. Plasmapheresis is recommended when there is no effect or there are contraindications to MP.*

Key words: *relapsing-remitting multiple sclerosis, exacerbation, pseudorelaps.*

Адреса для листування:
Бараненко Олександр Миколайович
49000, Дніпропетровськ,
вул. Леніна,1, корпус 1
Дніпропетровська медична академія
МОЗ України,
кафедра неврології і офтальмології
E-mail: faithalexandr@i.ua

Одержано 14.04.2014