

УДК. 616.832-0.04

РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ – СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)**Булеца Б.А., Пулик О.Р., Ігнатович І.І., Чирибан М.М.***Ужгородський національний університет, кафедра нервових хвороб, психіатрії з курсами нейрохірургії і туберкульозу, м. Ужгород***Ключові слова:** розсіяний склероз, дегенерація, інтерферон, пульс терапія.

Розсіяний склероз (РС) – аутоімунне захворювання, основним патофізіологічним механізмом якого є аутоагресія проти мієліна ЦНС. Проте, як показали дослідження [3, 5, 6], морфологічних змін при РС знають в основному аксони. Власне аксональна дегенерація є причиною розвитку атрофії головного мозку і необоротного неврологічного дефіцита, який приводить до інвалідизації хворих. Особливо важливий той факт, що пошкодження аксонів починається вже на початковій стадії хвороби, що диктує необхідність проведення ранньої активної терапії РС.

На жаль, і сьогодні це захворювання залишається невиліковним. Але, якщо раніше терапевтична допомога пацієнтам з РС зводилася лише до спроб купірувати загострення і проведення симптоматичного лікування, то тепер з'явилася можливість впливати на перебіг захворювання. Це стало можливим завдяки впровадженню в практику засобів превентивної (модифікаційної) терапії. Застосування окремих препаратів веде до зменшення числа загострень хвороби, робить їх менш вираженими і сповільнює розвиток інвалідизації, що є основною метою лікування хворих РС. Таким чином, сучасний підхід до лікування РС складається з профілактики загострень, купірування їх і проведення симптоматичної терапії.

Якщо проаналізувати лікування даної хвороби в попередніх роках пропермілом, сироваткою Маргуліса, молозивом, його результати не давали бажаного ефекту.

Найбільш важливі питання, які виникають при призначенні превентивної терапії: кому назначити це

лікування, коли його починати, коли припинити і що є показником неефективності цього лікування [1, 2, 4].

Безперечними показниками до застосування засобів модифікуючої терапії є достовірний РС: реміттуючий перебіг захворювання, вік пацієнта від 18 до 50 років, два вогнища на ЯМР.

Починати таке лікування слід як можна раніше, оскільки ушкодження аксонів, яке в подальшому веде до необоротного неврологічного дефекта, починається вже на початковій стадії захворювання.

До препаратів, які знижують частоту загострень РС, відносяться В-інтерферони і копаксон. Застосування β-інтерферонів, які характеризуються протівірусною та імунномодулюючою дією, при РС базується на припущенні ролі персистуючої і латентної вірусної інфекції у виникненні цього захворювання у людей із зміненою імунною системою. β-інтерферони характеризуються дуже широким спектром дії, основними напрямками якого є вплив на реплікацію вірусів і стимуляція продукції протизапальних факторів.

До β-інтерферонів, які застосовуються при лікуванні РС, відносяться бетаферон, авонекс і ребіф. Всі ці препарати достовірно знижують частоту загострень при реміттуючому перебігу РС і сповільнюють наростання інвалідизації. Їх застосування приводить до скорочення числа госпіталізацій і проведення курсів гормональної терапії. Ефективність цих препаратів оцінюється приблизно в 30%.

Найбільш набутий досвід по лікуванню РС – бетафероном. Це рекомбінантний β-інтерферон-1а, який виробляється культурою кишкової палички. Бетаферон не тільки скорочує число екзацербаций при реміт-

виробляється культурою кишкової палички. Бетаферон не тільки скорочує число екзацербаций при ремітуючому перебігу РС, але і сповільнює розвиток захворювання при вторинно прогресуючій його формі, перебіг якої може бути як із загостреннями, так і без них. Препарат вводиться хворими підшкірно в дозі 8 млн міжнародних одиниць (МО). У хворих, які не реагують на стандартні дози бетаферона, при високому ступені інвалідизації можна призначити великі дози – 12 млн МО.

Авонекс – людський рекомбінантний β -інтерферон-1а має ту перевагу, що вводиться 1 раз на тиждень в/м в дозі 6 млн МО.

Ребіф – також β -інтерферон-1а, вводиться підшкірно 3 рази на тиждень. Його можна застосовувати у двох дозах: 6 млн МО і 12 млн МО. Різниця показників ефективності лікування ребіфом різними дозами статистично не достовірна.

При лікуванні β -інтерферонами частота загострень суттєво знижується на другий рік лікування. Призначати бетаферон і ребіф рекомендується пацієнтам із інвалідизацією до 5,5 бала по шкалі EDSS (Expanded Disability Status Scale), авонекса – до 4,0 бала, але в будь-якому випадку хворий повинен бути ходячим.

Всі β -інтерферони можуть викликати побічні ефекти: місцеві шкірні реакції (аж до некроза) і грипоподібні симптоми (підвищення температури, нездужання, міалгії).

Другим препаратом превентивної терапії, відмінним по механізмі дії від β -інтерферонів є копаксон. Це єдиний на сьогоднішній день препарат, який зупиняє демієлінізацію нервових клітин. Він складається із 4 амінокислот: глутаміна, лізіна, аланіна і тирозіна. Препарат пригнічує клітинно-обумовлену відповідь на один із основних аутоантигенів ЦНС – основний білок мієліна. Взаємодія Т-клітин з копаксоном, замість основного білка мієліна, веде до утворення супресорних копаксон-специфічних Т-клітин. Ці клітини, проникаючи в ЦНС, секретують протизапальні фактори, які гальмують розвиток імунної відповіді, яка приводить до демієлінізації. Препарат вводять щоденно підшкірно в дозі 20 мг. Він викликає лише почервоніння в місці ін'єкції. У незначного числа хворих можуть відмічатися системні постін'єкційні реакції у вигляді загальної гіперемії, відчуття стиснення у грудній клітці, задишку, серцебиття. Ці явища самостійно проходять впродовж декількох хвилин, не потребуючи медикаментозної корекції.

Лікування РС ми проводимо стероїдами (солюмедролом і медролом) по такій схемі: перші три дні призначався солюмедрол в дозі 500 мг два рази на день в/в крапельно на 100 мл фізіологічного розчину, четвертий день – 250 мг солюмедролу два рази на день, п'ятий день – 250 мг один раз на день і 6-й день – 125 мг один раз в день. Після солюмедролу призначали таблетки медролу по 64 мг на добу впродовж 11 днів. Після 11 дня щодня доза медролу зменшувалась на 4 мг [1, 2].

Київський науково-дослідний інститут розсіяного склерозу пропонує наступну схему лікування предні-

золоном [3, 5]: три дні по 0,25 мг один раз у день, після 5 днів по 5 мг один раз на добу, збільшуючи дозу на 5 мг кожні 5 днів упродовж 15 днів. Після 15 днів кожні три дні зменшується доза на 0,25 мг і доводиться до 0.

Кафедра нервових хвороб 2-го Московського медичного університету запропонувала наступну методику [4]:

1-4 день – 50 мг преднізолону на добу;

5-6 день – 55 мг;

7 день – 70 мг;

8 день – 50 мг;

9 день – 75 мг;

10 день – 45 мг;

11 день – 80 мг;

12 день – 40 мг;

13 день – 85 мг;

14 день – 35 мг;

15 день – 90 мг;

16 день – 30 мг;

17 день – 95 мг;

18 день – 25 мг;

19 день – 100 мг;

20 день – 0.

Науково-дослідний інститут неврології м. Москва рекомендує таку схему лікування РС [9]:

- преднізолон 60 мг через день, поступово кожні три дні знижувати дозу на 5 мг;

- ретаболіл 5%, 1,0 в/м, один раз на тиждень, № 10;

- церебролізін 1,0, в/м, щодня, № 20;

- компламін 15%, 2,0 в/м, щодня, № 20;

- комплекс вітамінів В1, В12, С і Е.

Санкт-Петербурзька медична академія пропонує таку схему лікування РС [11]:

преднізолон 1,5 мг на 1 кг ваги на добу (в середньому 80-100 мг).

Кожні три дні зменшується доза на 25 мг і доводиться до 0. Паралельно назначається альмагель, препарати калія.

Деякі автори [8, 9, 10, 11, 12] рекомендують лікувати РС сінактен-депот і сінактен-ретард. Призначається розчин сінактену по 1 мл в/м через день 10-12 ін'єкцій.

Ряд авторів [5, 6, 7, 8] вважають, що глюкокортикоїди призначаються при вперше виявленому РС, прогресивному перебігу і виражених загостреннях. Не слід призначати при ремісії хвороби, при незначних вогнищевих симптомах під час загострення, при відсутності прогресивності і захворювання. Не слід призначати їх також при гіпертонічній хворобі, гіперглікемії, ожирінні, виразці шлунка і дванадцятипалої кишки.

Застосовуючи кортикостероїди при РС ряд вчених виходять із наступних показників механізму їх дії [17, 18, 19, 20, 21]:

Знижують кількість Т-лімфоцитів у периферичній крові, особливо Т-гелпери, які взаємодіючи з В-лімфоцитами, стимулюють їх трансформацію в клітини (плазмощити), які синтезують антитіла.

Зменшують вивільнення цитокінів із лімфоцитів і макрофагів, чим гальмують проліферацію лімфоцитарних клонів.

Блокують вивільнення TNF (tumor nekrosis factor) пухлинного некротичного фактора, який є токсичним по відношенню до олігодендроцитів.

Блокують вивільнення γ -інтерферона із лімфоцитів, який активізує макрофаги, гранулоцити.

Знижують активацію макрофагів і розщеплення молекул комплексу антигенів (major histocompatibility complex – МНС).

Зменшують розщеплення FC фрагментів (рецепторів) на макрофагах і нейтрофілах, зменшуючи цим цитотоксичну дію.

Знижується продукція Ig G в сироватці крові на тривалий час (біля 3 місяців) після в/в введення кортикостероїдів.

Зменшується синтез Ig G в ЦНС упродовж місяця.

Знижується кількість антитіл до базисного білка мієліна.

Гормональна пульс-терапія купірує загострення РС, а також сповільнює розвиток як ремітуючого, так і вторинно-прогресуючого РС.

Слід відмітити, що надзвичайно важливо в період між загостреннями проводити активну, адекватну симптоматичну терапію [13, 14, 15, 16].

Для багатьох хворих РС значною проблемою є загальна втомлюваність, яка зустрічається в 75-92% випадках. Для її корекції дуже важливим є продовження активного способу життя і проведення дозованих фізичних навантажень (надмірне фізичне навантаження може посилити цей симптом). Препаратом вибору при лікуванні втомлюваності є амантадін. У більшості випадків достатньою дозою є 100 мг на добу. Для збільшення тривалості його терапевтичної дії рекомендують “канікули” на 1-2 дні на тиждень. При його неефективності можна приміняти селегілін-дофамінергічний препарат – в дозі 5 мг на добу.

Частим симптомом при РС є інтенційний і постуральний тремор. Тремтіння може бути дуже вираженим і виникати навіть при намаганні рухатися, будучи основним інвалідизуючим фактором. Позитивну дію має ізоніазід, який впливає на постуральний тремор. Ізоніазід застосовують в дозі 800-1200 мг на добу в поєднанні з 100 мг піридоксина (для попередження розвитку полінейропатії).

Незначний вплив на тремор виявляють гексамідін, карбамазепін, клоназепам. Для лікування тремору при РС запропонований і ондансетрон, що блокує центральні і периферичні 5 НТЗ-рецептори, і таким чином є антагоністом серотоніна. Спроби медикаментозної корекції тремтіння можуть бути доповнені різними методами реабілітації – вправами на координацію; при вираженому треморі можна використати фіксацію на зап'ястях невеликих вантажів в 400-600 г.

Одним із найчастіших та інвалідизуючих симптомів РС є підвищення м'язевого тону по спастичному типу. Спастичність може навіть більше утруднювати рухи як слабкість. З часом підвищений тонус у згинаючих групах м'язів може привести до форму-

вання контрактур. Основою лікування спастичності повинно бути проведення ЛФК, масажу і фізіотерапії. Для зниження спастичності найбільш часто застосовують баклофен. Цей препарат частково метаболізується в печінці, тому до початку лікування і кожні 6 місяців слід перевіряти її функції. Початкова доза баклофена – 5 мг на добу, максимальна – 100 мг на добу. Бажано призначити початкову дозу (як і збільшувати її) на ніч, щоб запобігти зменшенню побічних ефектів: сонливості, втомлюваності, слабості, нудоти, головокружіння. Необхідно пам'ятати, що різка відміна баклофена може спровокувати судомні напади. Іншим поширеним засобом зменшення спастичності є тизанідін. Він також метаболізується в печінці, в зв'язку з чим необхідний контроль її функції перед початком терапії, і потім через 1, 3 і 6 місяців лікування. Початкова доза тизанідіна 2-4 мг на добу. Її можна подвоювати кожні 3 дні, але загальна добова доза не повинна перевищувати 36 мг.

Більша половина хворих РС на певному етапі розвитку захворювання відчуває різні по характеру та інтенсивності болі. Больові синдроми при РС бувають гострими (невралгія трійчастого нерва, тонічні спазми), підгострими (при ретробульбарному невриті, геморагічному циститі) і хронічними. Половину всіх больових синдромів складають хронічні болі у вигляді дизестезії в кінцівках і болі в спині. Дорзалгія частіше всього обумовлена порушеною статикою з формуванням патологічної пози. Лікування залежить від характеру больового синдрому. Ефективним засобом лікування невралгії трійчастого нерва при РС, як і ідіопатичної невралгії, є карбамазепін. Хорошу дію проявляють і інші протисудомні препарати – фенітоїн, габапентин і ламотриджін. Болі при ретробульбарному невриті добре купіруються застосуванням анальгетиків, нестероїдних протизапальних препаратів, і при необхідності кортикостероїдів. При хронічних пекучих невропатичних болях найбільш поширені трициклічні антидепресанти, а також ГАМК-ергічні препарати. Хороший ефект при таких болях дає комбінована терапія з застосуванням кломіпраміна (10-25 мг/доб.), галоперідола (0,5-1,0 мг/доб.) і карбамазепіна (100-200 мг/доб.). Болі в спині добре знімаються нестероїдними протизапальними засобами. Для корекції патологічної пози і укріплення м'язів можуть бути корисними масаж, фізіотерапія, ЛФК. Для зняття больових м'язевих спазмів використовують бензодіазепіни і антиконвульсанти.

Досить частими симптомами РС є депресія. Очевидно, депресія при РС мультифакторіальна. Причини її можуть бути реакція на хворобу, саме захворювання і побічні ефекти терапії, що проводиться. При лікуванні депресії бажане поєднання медикаментозної та психотерапії. Найчастіше призначають амітриптілін (початкова доза – 25 мг, терапевтична – 150-300 мг). Але й інші антидепресанти так само ефективні при РС, як і при депресіях іншого походження, хоча їх побічні холінолітичні ефекти (сухість слизових, порушення акомодатії, головні болі, ортостатична гіпотензія, тахікардія) при цьому захворюванні мо-

жуть виникати і при менших дозах препарату. При цьому слід врахувати й те, що прояви холінолітичної активності можуть посилювати затримку сечі, порушення зору, утруднення ковтання (через сухість в роті). Тому для лікування депресії у хворих РС рекомендують застосовувати селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніна, які позбавлені холінолітичних властивостей – тразадон (початкова доза 50 мг, терапевтична – 150-600 мг), сертралін (початкова доза 25 мг, терапевтична – 50 мг), флуоксетин (початкова і терапевтична дози – 20 мг), пароксетин (початкова доза 20 мг, терапевтична – 50 мг) і т. д. Ці препарати ефективні і зазвичай добре переносяться. Розпочинати лікування слід з мінімальних початкових доз, повільно підвищуючи їх через 3-5 днів. Для досягнення бажаного результату потрібно декілька тижнів. Якщо через 4-5 тижнів ефекту від лікування нема, або через 6-8 тижнів відмічається лише незначна дія препаратів, а також у випадку виникнення побічних явищ, що важко переносяться, необхідно міняти препарат. У випадку ж хорошого ефекту терапію слід продовжити до 6 місяців, а потім знову оцінити стан хворого для вирішення питання про відміну антидепресанта або продовження його прийому.

Нерідко перебіг РС супроводжують різні пароксизмальні синдроми, які можуть бути сенсорними, моторними і змішаними. До них відносяться симптом Лермітта, симптом Утгофа, пароксизмальний свербіж, лицьова міокімія, тонічні спазми, дизартрія, спазм конвергенції і т. д. Ці пароксизмальні симптоми характеризуються малою тривалістю (біля 2 хв.) і більшою частотою – до декілька сотень в день, часто провокуються певними факторами – рухом, стресом, сенсорними стимулами, гіпервентиляцією. Всі ці пароксизмальні розлади в більшості випадків добре піддаються лікуванню навіть невеликими дозами карбамазепіна – 50-100 мг на добу, або габапентіна – 100-300 мг на добу. При необхідності дозу можна збільшувати до досягнення бажаного результату. Препаратами другого ряду для лікування подібних розладів є фенітоїн, фенобарбітал, клоназепам, амітриптілін та ін. Якщо таке лікування неефективне, показана гормональна пульс-терапія.

У більшості хворих РС є розлади сечовипускання. Часто вони є основною причиною порушення настрою, істотно знижуючи якість життя. З клінічної точки зору порушення сечовиділення у хворих РС можна поділити на труднощі утримання та труднощі випорожнення сечового міхура. Нерідко спостерігається поєднання цих розладів. Більшості хворим з порушеннями сечовипускання можна допомогти консервативно. При імперативних позивах на сечовипускання призначають: толперодін (4 мг), амітриптілін

(25-30 мг), ніфедипін, оксибутинін (2,5-10 мг). При труднощах випорожнення сечового міхура призначають α -блокатор – теразозін (5-10 мг); побічною дією цього препарату є розвиток ортостатичної гіпотензії. Можна приміняти засоби, зменшуючі напруження м'язів зовнішнього сфінктера сечового міхура – тизанидін (8 мг), діазепам. При неефективності консервативної терапії показано хірургічне лікування.

Таким чином, слід відмітити, що лікування РС – це застосування цілого комплексу терапевтичних засобів, які спрямовані на покращення стану імунної системи, застосування вазоактивних препаратів, тканинних активаторів і нейропротекторів.

На всіх етапах стаціонарного і амбулаторного лікування медикаментозна терапія повинна бути доповнена методами нейрореабілітації. Фізіотерапевтичні процедури призначають хворим на початковій стадії захворювання, при ремітгуючому перебігу в період ремісії і неповної ремісії. При рухових розладах назначають електрофорез прозеріна або дібазола на кінцівки продольно, електростимуляція відповідних периферичних нервів. При порушенні сечовипускання рекомендовано: розчин атропіна при невтриманні сечі та імперативних позивах до сечовипускання або розчин пілокарпіна при затримці сечі на область сечового міхура та поперековий відділ хребта. Основою лікування спастичності повинно бути проведення ЛФК, масажу і фізіотерапії. Фармакологічне лікування тільки доповнює ці методи, але не замінює їх. Тепло сприяє зниженню м'язевого тонууса. В стаціонарі можна призначати теплолікування парафіном, озокерітом, ванни хвойні, кисневі з температурою 35-36° С. Але необхідно пам'ятати про підвищену чутливість хворих РС до тепла. Так, підвищення температури тіла хоча би на 1° С (наприклад, після гарячої ванни) викликає погіршення наявних симптомів на 100%, може спровокувати появу нових симптомів. Після нормалізації температури покращення настає в значній кількості хворих. Більше половини хворих на певному етапі захворювання відчуває болі, різні по характеру та інтенсивності. На фоні нестероїдних протизапальних препаратів, доповнених антидепресантами, призначають УВЧ, ультразвук, мікрохвильову терапію, масаж. Для нормалізації глюкокортикоїдної функції кори наднирників призначають індуктотермію області проекції наднирників. ЛФК призначають індивідуально, в залежності від клінічної картини захворювання, але надмірне фізичне навантаження може погіршити стан хворого. При фізичному навантаженні потрібно враховувати актуальний стан хворого, потрібно допомагати на даному етапі реабілітації, але не прискорювати сам процес.

ЛІТЕРАТУРА

1. Булеца Б.А. Некоторые эпидемиологические и клинические особенности рассеянного склероза. / Сб. работ Ленинградской мед. академии. – Ленинград, 1998. – С.19.
2. Булеца Б.А., Ігнатович І.І. Лікування розсіяного склерозу солфомедолом. // Зб. робіт “Нейроіммунологія в неврології та нейрохірургії”. – 2000. – С.9.
3. Віннічук С.М. Нервові хвороби: Підручник. – К.: Здоров'я. – 2000. – 684 с.

4. Віннічук С.М. Епідеміологія розсіяного склерозу в Україні. // Наук. пр. конференції "Нейроіммунологія в неврології та нейрохірургії". – К., 2000. – С.8.
5. Віннічук С.М. Терапевтична ефективність препарату "ребір" у лікуванні хворих з розсіяним склерозом. // Український медичний часопис. – № 6. – 2000. – С.55.
6. Гирип В.Н. Синдром приобретенного иммунодефицита. – К.: Здоровье, 1991. – 141 с.
7. Голованов Е.С. Иммунный статус как важнейший фактор здоровья и возможность выбора рациональной коррекции его нарушений. // Сб. Здоровье семьи – XXI век. – Пермь, 2001. – С.90-91.
8. Деметер О.С. Експериментальне дослідження нового транквілізатора – похідного галової кислоти. Автореферат канд. дис. 14.03.07. / Київський інститут фармакології та токсикології / – К., 1997. – 20 с.
9. Евтушенко С.К. Рассеянный склероз. Лечение и оздоровление. // Материалы 9-го симп. Всерос. об-ва рассеянного склероза. – Санкт-Петербург, 2000. – С.46-48.
10. Коломиец Л.А. Генерализованная герпетическая инфекция: Факты и концепции. – Минск, 1992. – 350 с.
11. Кононенко В.В. Клініка, діагностика та лікування цитоме-галовірусного енцефаліту у дорослих. // Лік. справа. – № 5. – С.61-64.
12. Ярош А.А. Етіологія, патогенез розсіяного склероза: дис. докт. мед. наук: 14.01.15. / Київ. ін-тут удосконалення лікарів. – К. – 1992. – 35 с.
13. Armeson B.G. Role of interferon's in demyelinating disease. // J. Neurol. Transmission. – 1997. – Vol.307(7). – P.403-414.
14. Barknof F. A correlative triad of gadolinium – DTPA MRI, EDSS, and CSF-MBP in relapsing multiple sclerosis patients treated with high dose intravenous methylprednisolone. // Neurology. – 1992. – № 42. – P.63.
15. Clark C.M. Ventricular size, cognitive function and depression in patients with multiple sclerosis. // Can J. Neurol. Sci. – 1992. – № 19. – P.352-356.
16. Kurtzke J.F. The Dissability Status Scale for multiple sclerosis apologia. // J. Neurology. – 1989. – № 39. – P.291-302.
17. Milo R. Glatiramer Acetate of Interferon-beta for Multiple Sclerosis. // A Guide to Drog Choice: CNS Drugs. – Vol.11(4). – P.290-306.
18. Munato A. Comparathe pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human iterferonbets-la after intramuscular and subcutaneous administratio. // Europen Journal of Neurology. – 1998. – № 5. – P.187-193.
19. Sipe I.C. A neurological rating scale for use in multiple sclerosis. // Neurology (Cleveland). – 1984. – № 34. – P.1368-1372.
20. Pazzili C. Magnetic resonance imaging changes with recombinant human interferon beta-la a chort term study in relapsing remiting multiple sclerosis. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1996. – № 61. – P.251-258.
21. Zhao G. Clinical and magnetic resonance imaging changes correlate in a clinical trial monitoring cyclos porine therapy for multiple sclerosis. // J Neuroimaging. – 1997. – Vol.(v)7. – P.1-7.

SUMMARY

SCLEROSIS MULTIPLEX MODERN METHODS OF TREAT MENT

Buletsa B.A., Chiriban M.M.

The work deals with the thirty years experience of multiple sclerosis treatment.

The authors inferred that satisfactory results could be receive by application of corticosteroids.

Key words: multiple sclerosis, degeneration, interpheron, puls therapy.