

Ю.О. МАТВІЄНКО, С.В. МАТВІЄНКО
ЛІКУВАННЯ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ
Ч.1. ТЕРАПІЯ ЗАГОСТРЕНЬ

Розсіяний склероз належить до найбільш проблемних неврологічних захворювань, разом з тим на нинішньому етапі розвитку медицини його лікування добре розроблене. У представленому нижче циклі статей подана інформація по різних аспектах терапії цієї недуги, зокрема, лікуванню загострень, хворобо-модифікуючому і симптоматичному лікуванню.

Ключові слова: розсіяний склероз, загострення, терапія, глюкокортикоїди, кортикотропін, плазмаферез

Рассеянный склероз относится к наиболее проблемным неврологическим заболеваниям, вместе с тем на нынешнем этапе развития медицины его лечение хорошо разработано. В представленном ниже цикле статей представлена информация по различным аспектам терапии этого недуга, в частности, по лечению обострений, болезнь-модифицирующему и симптоматическому лечению.

Ключевые слова: рассеянный склероз, обострение, терапия, глюкокортикоиды, кортикотропин, плазмаферез

Multiple sclerosis is one of the most challenging neurological disorders, nonetheless at the actual stage of medicine's development the treatment is developed. Cycle of articles below presents information on the different fasts of management of this ailment, in particular on treatment of exacerbations, disease-modifying and symptomatic treatment.

Key words: multiple sclerosis, exacerbation, treatment, corticosteroids, corticotropin, plasmapheresis

1. ВСТУП

Розсіяний склероз (РС) — хронічне прогресуюче запальне демієлінізуюче захворювання. Його рецидивуючо-ремітуючий перебіг найпоширеніший у пацієнтів із цією недугою.

Загострення РС зазвичай означають як нововиниклий або прогресуючий неврологічний дефіцит, що триває понад 24 години за відсутності лихоманки або інфекції. Воно є характерним проявом цієї хвороби і часто асоціюється з вираженим функціональним погіршенням і зниженням якості життя, пов'язаної із здоров'ям. Для абсолютної більшості таких пацієнтів найактуальнішою проблемою залишається непередбачуваність екзацерацій.

Останні відображають формування нових бляшок демієлінізації або запалення попередніх демієлінізуючих вогнищ у будь-якій ділянці центральної нервової системи (ЦНС). Загалом найпоширеніші симптомокомплекси пов'язані з новими або активованими старими запальними процесами в зоровому нерві, мозочку, спинному мозку і великих півкулях. Тому презентуючі прояви захворювання (зорові, рухові, сенсорні, координаторні, когнітивні та інші) можуть коливатися або комбінуватися між собою.

Важливо виключити певні стани, що призводять до так званих “псевдоекзацерацій”, наприклад лихоманку, інфекції (переважно верхніх дихальних та сечовивідних шляхів), стреси та дію високих температур.

Природна еволюція загострень РС полягає в тому, що вони завершуються регресом симптомів із подальшим досягненням ремісії й інколи (на ранніх стадіях розладу) повним (хоча й тимчасовим) одужанням; разом з тим резидуальні симптоми можуть персистувати і сприяти

поступовому наростанню інвалідизації. Саме тому лікування екзацерацій є важливим напрямом у терапії РС.

Контроль загострень при цьому захворюванні, на думку багатьох авторів, має ще один аспект — психологічний, оскільки допомагає встановити хороші відносини між лікарем і пацієнтом, а також дає останньому впевненість у власній спроможності контролювати свою хворобу.

2. ЕВОЛЮЦІЯ ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ: ВІД КОРТИКОТРОПІНУ ДО КОРТИКОСТЕРОЇДІВ І ПОВЕРНЕННЯ ДО КОРТИКОТРОПІНУ.

У першій половині 20 століття методом вибору лікування екзацерації РС був ліжковий режим, котрий, на думку тодішніх лікарів, полегшував одужання і скорочував тривалість симптомів. Це було підтримано у багатьох наукових (переважно німецькомовних) публікаціях 1930–1940-х років.

2.1. КОРТИКОТРОПІН ЯК ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ.

Одну з перших англійських публікацій, присвячену контрольованому дослідженню лікування загострень РС, написали Miller et al. Ці вчені у 40 пацієнтів застосовували кортикотропін (АКТГ) або фізіологічний розчин. Згадана робота ще й досі вважається першим контрольованим дослідженням при цьому захворюванні. Пацієнти, залучені в нього, означувалися як “особи із чітким РС, у котрих виявлявся хоча б один новий симптом тривалістю менше 14 днів без спонтанного поліпшення”. Всі учасники дослідження були рандомізовані у 2 групи — у першій їм призначали АКТГ, у другій здійснювали лише ін’єкції фізіологічного розчину. Хворі, що йшли на гормонотерапію, одержували 60 МО двічі на день протягом першого тижня лікування, 40 МО двічі на день протягом другого тижня і 60, 40 і 20 МО на другий, четвертий і шостий день третього тижня. Згідно з висновками авторів, “препарат здійснює сприятливий вплив на клінічні прояви загострення хвороби”.

В іншому дослідженні 1967 року, здійсненого Rippe et al., дійшли результатів, що кортикотропін у добовій дозі 30 МО при прийомі протягом 35 днів непогано діє на “гострий РС”. Цікаво, що в цьому дослідженні також оцінювали “хронічні випадки” хвороби, хоча даної групи так і не було чітко окреслено.

Проте методологічно найліпше (тобто велике, контрольоване, подвійно сліпе, багатоцентрове) клінічне дослідження ролі АКТГ при РС здійснили Rose et al. Хворих рандомізували на прийом гормону чи плацебо. Було залучено 197 осіб із 10 клінік у США. В цьому дослідженні вперше використали Шкалу оцінки стану інвалідизації (DSS), котру згодом модифікували в розширену версію (EDSS). В основній групі 40 МО АКТГ вводили внутрішньом’язово двічі на день протягом 7 днів, далі 20 МО двічі на день протягом 7 днів, що засвідчило позитивний вплив порівняно із плацебо-групою. Такі дані зрештою привели до визнання препарату, як придатного для лікування екзацерацій РС і схвалення FDA до використання з цією метою.

Стара ідея ліжкового режиму при загостренні хвороби вивчалася повторно (Hoogstraten et al.), його порівнювали із застосуванням АКТГ. Виявилось, що такий немедикаментозний вплив ефективний лише в поєднанні з гормонотерапією. Насамкінець варто зазначити, що механізм дії АКТГ при РС пов’язаний із стероїдогенним потенціалом.

2.2. СИСТЕМНІ СТЕРОЇДИ

Другий і дотепер останній агент, схвалений FDA для терапії екзацербачії РС, — метилпреднізолон внутрішньовенно (МПВВ). Було проведено кілька досліджень, у яких його порівнювали із АКТГ і плацебо.

Механізм дії системних кортикостероїдів пов'язаний із імуносупресією, а також із протинабряковим ефектом. Більше того, відомо, що їх застосування асоціюється із лімфопенією, зокрема зниженням рівня В-лімфоцитів та їх доступності у запальних зонах, наслідком чого є зменшення кількості клітин, що синтезують IgG в ЦНС. Це може приводити до зниження патологічної проникності гематоенцефалічного бар'єра та подальшого зменшення активних вогнищ на МРТ.

У дослідженні Abbruzzese et al. від 1983 року 60 пацієнтів рандомізували в дві групи — у першій з них хворі одержували внутрішньовенно синтетичний АКТГ в дозі 1 мг/добу, розведений у 250 мг фізіологічного розчину протягом 15 днів, у другій — болюсний МПВВ в дозі 20 мг/кг/добу протягом 3 днів, далі — 10 мг/кг/добу протягом наступних 3 днів, далі — 5 мг/кг/добу протягом ще 4 днів і зрештою — 1 мг/кг/добу протягом останніх 4 днів. Якщо вважати, що пацієнти з другої групи мали середню масу близько 70 кг, то добові дози гормонального препарату мали би становити 1400, 700, 350 і 70 мг відповідно. Не виявлено жодної різниці між двома режимами терапії. Згідно з висновками дослідників, АКТГ і ВВМП демонструють аналогічну ефективність при загостреннях РС, разом з тим останній діє швидше, і загалом “високі дози стероїдів при внутрішньовенному застосуванні є корисною альтернативою у лікуванні гострого демієлінізуючого розладу”.

Хронологічно наступне дослідження МПВВ при екзацербачії РС було проведене Barnes et al. в 1985 році. У ньому 25 хворих рандомізували на введення метилпреднізолону в дозі 1 г/добу протягом 7 днів або АКТГ внутрішньом'язово в добовій дозі 80 мг із поступовим щотижневим зниженням до 60, 40 і 20 мг (загалом 28 днів). Клінічне поліпшення у групі метилпреднізолону наставало швидше (протягом перших 3 днів) і утримувалося до 28-го дня дослідження. Разом з тим, через 3 місяці міжгрупової різниці виявлено не було.

Результати подвійно сліпого, рандомізованого дослідження АКТГ на противагу дексаметазону і метилпреднізолону при РС опублікували Milanese et al. в 1989 році. 30 пацієнтів рандомізували у групи з таким терапевтичним режимом: 1) АКТГ із схемою введення — 50 мг/добу протягом 7 днів, далі 25 мг/добу протягом 4 днів, потім 12,5 мг/добу протягом останніх 3 днів; 2) дексаметазон у дозі 8 мг/добу (7 днів), далі 4 мг/добу (4 дні), потім 2 мг/добу (3 дні); 3) метилпреднізолон у дозі 40 мг/добу (7 днів), потім 20 мг/добу (4 дні), далі 10 мг/добу (3 дні). Кожен препарат розводили у 250 мг фізрозчину і застосовували внутрішньовенно. Проаналізувавши результати, автори дійшли висновку, що хворі, котрі приймали АКТГ і дексаметазон, демонстрували клінічне поліпшення, останній виявив найліпший терапевтичний ефект, еквівалентні ж дози метилпреднізолону не були настільки ж добрими, як інші порівнювані препарати. Таким чином, було засвідчено вираженіший лікувальний вплив високих доз кортикостероїдів на противагу низьким.

У подвійно сліпому, рандомізованому, контрольованому дослідженні Thompson et al. оцінювали відносну ефективність МПВВ і АКТГ при загостреннях РС. Шістдесятирічного пацієнта було рандомізовано у 2 групи: 1) МПВВ в дозі 1 г/добу протягом 3 днів з подальшим переходом на плацебо внутрішньом'язово (14 днів); 2) плацебо внутрішньовенно протягом 3 днів з переходом на АКТГ в добовій дозі 80 мг із подальшим зниженням до 20 мг протягом 14 днів. Виявлено очевидне поліпшення загальномедичного стану в обох групах, котрі були еквівалентні у поняттях рівня одужання і кінцевого прогнозу через 3 місяці. Разом з тим

зазначено, що 3-денний курс внутрішньовенних інфузій має чіткі технічні переваги над 14-денним режимом внутрішньом'язового введення тестованих медикаментів.

Висновки плацебо-контрольованого дослідження МПВВ на противагу плацебо, здійсненого Durelli et al., опубліковано у 1986 році. 23 хворих на РС рандомізували у дві групи. В першій досліджувані особи приймали метилпреднізолон у низхідному режимі (1–3 дні — 15 мг/кг/добу, 4–6 дні — 10 мг/кг/добу, 7–9 дні — 5 мг/кг/добу, 10–12 дні — 2,5 мг/кг/добу, 13–15 дні — 1 мг/кг/добу), в другій як плацебо протягом 15 днів використовували фізіологічний розчин. Під кінець контрольованої фази хворим із другої групи починали вводити МПВВ згідно з режимом, розробленим для першої групи. Після завершення інфузійної гормонотерапії пацієнти з обох груп починали приймати преднізолон перорально, починаючи з добової дози 100 мг, котру поступово знижували протягом 120 днів. Серед 10 осіб із плацебо-групи 6 відзначило суб'єктивне поліпшення на 4–8 день після ініціації лікування, тоді як клінічно значуще поліпшення було лише в 4 хворих. Всі пацієнти із першої групи засвідчили суб'єктивне поліпшення на 1–3 день терапії, а з 13 осіб 12 відзначили достовірне поліпшення. Протягом подвійно сліпої фази дослідження співвідношення між респондерами та нереспондерами було достовірно вищими серед тих, хто приймав гормонотерапію, порівняно із плацебо.

Інше подвійно сліпе, плацебо-контрольоване дослідження високих доз МПВВ завершили Milligan et al. у 1987 році. В ньому 50 пацієнтів із РС рандомізували на введення високих доз (500 мг/добу) метилпреднізолону протягом 5 днів або еквівалентного об'єму фізіологічного розчину. В групі гормонотерапії хворі демонстрували поліпшення балів шкал інвалідизації через 4 тижні (19 осіб із 26), ніхто не мав погіршення загального стану, а серед 7 нереспондерів 6 пацієнтів мали прогресуючі форми захворювання. У контрольній групі (24 особи) 7 осіб демонстрували поліпшення балів інвалідизації, 6 осіб — їх погіршення, в 10 хворих стан залишився без змін. Такі результати підтверджують сприятливий вплив від застосування метилпреднізолону.

У результатах опублікованого в 1992 році дослідження лікування зорового невриту, хоча воно і не стосувалося РС, порівнювали пероральне використання при цьому стані преднізолону (1 мг/кг/добу протягом 14 днів; 156 осіб), МПВВ (1 г/день протягом 3 днів з переходом на пероральний преднізолон у дозі 1 мг/кг/добу протягом 11 днів; 151 особа) і плацебо (перорально протягом 14 днів; 150 осіб). В ньому брали до уваги дуже чутливі прогностичні маркери, зокрема, контрастну чутливість очей, розміри зорових полів, кольоровий зір і його гостроту. Виявлено, що функції зору відновлюються швидше на фоні призначення метилпреднізолону порівняно із плацебо, і хоча з часом міжгрупові різниці зменшувалися, через 6 місяців у групі МПВВ продемонстровано ліпші показники щодо зорових полів, контрастної чутливості та кольорового зору, але не його гостроти. Прогностичні показники між групами преднізолону і плацебо між собою достовірно не відрізнялися. Окрім того, рівень нових епізодів зорового невриту був вищим у групі пероральної гормонотерапії (преднізолон), але не серед тих, хто приймав МПВВ. Автори дійшли висновку, що внутрішньовенне введення метилпреднізолону з подальшим переходом на преднізолон перорально поліпшує відновлення зору при зоровому невриті, тоді як пероральна монотерапія преднізолоном неефективна і навіть підвищує ризик нових екзацербаций.

Отже, дози метилпреднізолону із згаданих вище досліджень варіюють — від 15 мг/кг/добу до 1 г/добу. Виявлено, що низькі дози були неефективними, а дозовий діапазон 0,5–1 г/добу визнано найоптимальнішим.

Також варіює тривалість лікування, й останніми роками консенсус щодо того, як довго має тривати терапія загострення РС, дуже змінився. У 1960–1980-х роках нормою вважалося

лікування екзацербачії хвороби протягом 4 тижнів і навіть 35 днів. Останнім часом адекватним періодом є 3–7 днів.

З 1990-х років вивчали призначення високих доз метилпреднізолону перорально і цей шлях використання медикаменту був цілком сумірним із МПВВ. Фінансові та інші практичні переваги такого підходу очевидні. Було проведено кілька клінічних досліджень із цього приводу.

У 1998 році опубліковано результати подвійно сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження Sellebjerg et al., у якому 51 хворого на РС рандомізували в групу перорального прийому метилпреднізолону (в добовій дозі 500 мг протягом 5 днів із подальшим її зниженням та відміною) або в плацебо-групу. В першій з них кількість респондерів була достовірно вищою. Висновок авторів: пероральний прийом цього препарату у високих дозах придатний для контролю загострень РС, хоч і супроводжується численними (але не серйозними) побічними ефектами.

У дослідженні Vargas et al. 42 пацієнти із РС були розподілені у групу призначення метилпреднізолону перорально і 38 хворих — на МПВВ. Первинним прогностичним показником була міжгрупова різниця за шкалою EDSS більше ніж на 1 бал через 4 тижні. Достовірної різниці виявлено не було, тому автори дійшли висновку, що при загостренні РС оптимальніше застосувати згаданий агент перорально, а не внутрішньовенно, беручи до уваги комплаєнтність, безпеку і ціну.

Недавно (2009 р.) опублікували результати короткого рандомізованого МРТ-дослідження застосування високих доз метилпреднізолону перорально на противагу МПВВ (Martipelli et al.). 40 хворих рандомізували на прийом препарату внутрішньовенно або перорально в дозі 1 г/добу протягом 5 днів. Виявлено, що обидва режими були однаково ефективними як щодо зменшення кількості вогнищ демієлінізації, підсилених гадолінієм, так і з погляду клінічної ефективності, безпеки і переносимості.

2.3. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ПРИЗНАЧЕННЯ СТЕРОЇДІВ І АКТГ

Застосування кортикостероїдів або АКТГ пов'язане з розвитком багатьох побічних ефектів. Чутливість до них і їх відносна частота варіюють у різних хворих і залежать від багатьох чинників — коморбідностей, дозування, тривалості терапії, шляху призначення медикаменту. Згідно з висновками рандомізованих клінічних досліджень, загалом, хоч і на фоні певних ризиків, короткотермінове призначення глюкокортикоїдів або АКТГ (навіть у високих дозах) асоціюється з нечастими і відносно несерйозними ускладненнями. Побічні ефекти, пов'язані із вживанням АКТГ, стосуються головним чином стероїдогенного впливу і близькі до побічних ефектів кортикостероїдів. У таких пацієнтів можуть виявлятися підвищена чутливість до нових і реактивація латентних інфекцій, недостатність наднирників унаслідок раптової відміни препарату після тривалого застосування, синдром Кушинга, підйоми артеріального тиску, затримка солі й рідини в організмі, гіпокаліємія, симптоми, що нагадують інші захворювання. Існує підвищений ризик перфоративних і геморагічних ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту, появи або погіршення ейфорії, безсоння, дратівливості, коливань настрою, особистісних змін, депресії та психозу. Обережно слід призначати АКТГ пацієнтам із цукровим діабетом, міастенією, гіпотирозом та цирозом печінки, при тривалому використанні існує ризик виникнення катаракт, очних інфекцій, глаукоми, а також зниження щільності кісток. Cass et al. систематизували побічні ефекти у 47 пацієнтів із РС при лікуванні АКТГ. Останнє включало початкову “інтенсивну” фазу, за якою йшла “підтримуюча” терапія. В першій фазі АКТГ швидкої дії (40 МО/добу) вводили протягом 8 годин щодня внутрішньовенно (10 днів), у другій — застосовували АКТГ тривалої дії (50–60 МО внутрішньом'язово двічі на

день з подальшим зменшенням добової дози на 20 МО кожні 3–5 днів до досягнення цільової підтримуючої дози 20–40 МО кожен другий день). У досліджуваній групі був 41 пацієнт, котрий одержував підтримуюче лікування. Протягом ініціальної інтенсивної терапії АКТГ в 19 пацієнтів спостерігали помірну гіперглікемію (глюкоза крові натще — 120–150 мг/дл), в одного хворого розвинувся стероїдний діабет (глюкоза крові натще — 185 мг/дл) через тяжке виснаження наднирників, що потребувало тимчасового припинення лікування. Також на підтримуючій фазі в одного хворого, котрий не мав жодних ускладнень під час інтенсивного лікування, виявили дуже високий рівень глюкози натще, в нього розвинулася діабетична кома, яка закінчилася летально. Що стосується остеопорозу, то цей стан діагностували в одного пацієнта у фазі інтенсивного лікування і в двох осіб — у підтримуючій фазі. Всі вони були жінки.

Говорячи загалом, найпоширенішими стероїд-індукованими ускладненнями стали гастроентерологічні (переважно печія), збільшення маси тіла, набряки, емоційні порушення дисфорія або тривожність, безсоння, м'язово-скелетний біль, тахікардія, вугрі, біль голови, неприємний металевий присмак протягом або після внутрішньовенної інфузії. Інформація про гіперглікемію, гіпертензію, “місяцеподібне обличчя” і гірсутизм траплялися рідше.

Серед побічних ефектів із залученням м'язово-скелетної системи остеопороз виявляли принаймні в 50% пацієнтів на фоні тривалої стероїдотерапії. Згідно з висновками Schwid et al. “одиночна пульс-терапія глюкокортикоїдами не впливає на зниження кісткової щільності хворих на РС із повним діапазоном пересування; що стосується серійного режиму пульс-терапії, то вона не здійснює кумулятивного впливу на щільність кісток згідно з ретроспективним аналізом; зміни щільності стегнової кістки в таких хворих із низьким амбулаторним потенціалом пов'язані з гіпомобільністю, а не введенням гормонів”. Також, хоча й існують дані, що повторні курси пульс-терапії глюкокортикоїдами можуть підвищувати ризик ускладнень, дослідження Zorzop et al., присвячене оцінці довготермінових наслідків високих доз МПВВ при РС, зокрема впливу на кісткову щільність, засвідчило, що такий терапевтичний режим не асоціюється з остеопорозом. Разом з тим остеопенія спостерігалася частіше в основній групі, порівняно з контрольною (здорові особи), і її виявляли лише в осіб, як одержували лікування з приводу загострень хвороби і мали високі бали EDSS. На основ сказаного можна думати, що обмеження пересування, а не гормонотерапія, ймовірно, сприяє зниженню кісткової щільності.

Згідно з повідомленнями, асептичний некроз не є частим ускладненням призначення стероїдів при РС, найвища його частота спостерігалася у хворих із системним червоним вовчаком на фоні хронічного використання глюкокортикоїдів. Виникнення цього ускладнення непередбачуване, хоча часто воно розвивається в інтервалі кількох тижнів від початку лікування. Безпосередній зв'язок між стероїдотерапією і патогенезом асептичного некрозу не зовсім зрозумілий порівняно з іншими ускладненнями.

При застосуванні кортикостероїдів також описано психіатричні побічні ефекти. Тяжкі її варіанти (психоз, депресія, маніакальні епізоди) виявляються приблизно у третини хворих. Безсоння наявне у близько 50% пацієнтів після пульс-терапії або перорального прийому цих ліків. Ризик психозу найвищий у перші дні-тижні після ініціації лікування, зокрема в жінок.

Інші часті побічні ефекти — інфекційні. Переважно це пневмонії, інфекції сечовивідних шляхів і септичні артрити/бурсити.

Розвиток задніх і субкапсулярних катаракт є давно відомим побічним ефектом стероїдотерапії, ці стани зазвичай виникають на фоні низьких доз гормонів.

Згідно з даними літератури, такі ускладнення, як гіпертензія, дисліпідемія, гіперглікемія/діабет, трапляються з різною частотою. Частота підйомів артеріального тиску

визначається тривалістю терапії, денною дозою препаратів і величиною досліджуваної популяції. Вплив використання кортикостероїдів на метаболізм вуглеводів прямо пропорційний преморбідній толерантності до глюкози, і стероїд-індуковані зміни співвідносні із станами інсулінорезистентності. Дослідження більш ніж 20000 пацієнтів засвідчило, що відносний ризик розвитку гіперглікемії, котра потребуватиме лікування, достовірно підвищується при вживанні гормонів порівняно з контрольною групою. Feldman-Billard et al. оцінювали короткотермінову толерантність 3-денної пульс-терапії МПВВ з приводу захворювань очей у 80 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і виявили зростання пікового рівня глюкози у 2 рази через 10 годин після інфузії. У більшості з них була потрібна інсулінова корекція. Що стосується хворих віком понад 70 років, то серед них часто виявляли 3-кратний підйом пікового рівня глюкози, що потребувало введення інсуліну. У висновках подвійно сліпого, рандомізованого, контрольованого дослідження Thompson et al., у якому порівнювали ефективність АКТГ і МПВВ в лікуванні екзацерації РС, повідомили про одного пацієнта, котрий мав припинити прийом метилпреднізолону через дуже високий підйом рівня глюкози крові, та 2 хворих із глюкозурією без необхідності відміни терапії з тих, котрим прописали АКТГ.

Відносно низький рівень і тяжкість побічних ефектів у дослідженнях АКТГ і системних стероїдів, спостережувані при короткотерміновому призначенні, можуть пояснюватися виключенням із досліджень осіб із коморбідностями, що є причиною недооцінки частоти серйозних ускладнень застосовуваного лікування.

2.4. РЕНЕСАНС КОРТИКОТРОПІНУ В ЛІКУВАННІ ЕКЗАЦЕРБАЦІЙ РС

Тривалий час був загальноновизнаним факт, що дія АКТГ при загостреннях РС визначається його кортикотрофічними властивостями. Проте результати досліджень цього агента при інших захворюваннях (нефротичному синдромі, опсоклонусі-міоклонусі, інфантильних спазмах) забезпечили клінічні докази, що його стероїдогена дія не пояснює ефективності кортикотропіну при згаданих розладах. Наприклад, при інфантильних спазмах (суто неврологічному захворюванні) АКТГ змінює церебральну активність при системному призначенні, і ці зміни не можна пояснити глюкокортикоїдною активністю, оскільки призначення кортикостероїдів демонструє сумнівну ефективність при цьому стані, а для досягнення оптимальної ефективності необхідні такі дози АКТГ, які перевищують необхідні для максимального вивільнення глюкокортикоїдів.

Недавно засвідчено, що АКТГ, окрім ефектів, реалізованих за посередництвом наднирників, має безпосередні протизапальні й імуномодулюючі впливи через активацію центральних і периферичних меланокортинових (МК) рецепторів. АКТГ — меланокортиновий агоніст, він зв'язується зі всіма п'ятьма класами МК рецепторів, з яких лише один (другого типу, рецептор МК2) дотичний до стероїдогенезу в наднирниках. Рецептори МК1 експресуються у меланоцитах шкіри, епітеліальних клітинах, моноцитах, нейтрофілах, лімфоцитах, подоцитах нирок, сірій речовині навколо водопровідної ділянки головного мозку, ендотелії дрібних судин, астроцитах і клітинах Шванна. Рецептори МК2 містяться в наднирниках і дотичні до стероїдогенних ефектів АКТГ, крім того, вони локалізуються в остеобластах і шкірі. Рецептори МК3 і МК4 ідентифіковані у ЦНС — перший з них наявний переважно в гіпоталамусі й лімбічній системі, а другий найбільше експресується в корі великих півкуль, таламусі, гіпоталамусі, стовбурі головного і спинному мозку, а також в астроцитах. Рецептори МК5 дуже поширені в людському організмі, їх найбільше в екзокринних залозах і лімфоцитах.

Таким чином, дослідження МК пептидів та їх рецепторів спростовують тривале уявлення, що позитивні впливи АКТГ залежать лише від їх здатності стимулювати вивільнення ендогенних кортикостероїдів. Очевидно, що МК система впливає на багато регуляторних функцій в організмі, зокрема меланогенез, утворення глюкокортикоїдів, контроль поглинання їжі й енергетичних витрат, статеву активність, поведінку, увагу, пам'ять, навчання, а в контексті РС має стосунок до нейропротекції, імуномодуляції і протизапальних ефектів.

Ці нові дані нині можуть пояснити посилений інтерес до такого “старого” агента, як АКТГ. Очевидно, що в 1970-х роках його вивчали недостатньо. Крім того, поява ефективних і відносно недорогих кортикостероїдних препаратів відвернула увагу медичних професіоналів від цього середника. Нові дослідження мали би зосередитися на потенційній ролі агоністів МК системи (зокрема, і кортикотропіну) в лікуванні РС.

Хоча дані клінічних досліджень не засвідчили чіткої різниці в ефективності між АКТГ і кортикостероїдами у лікуванні загострень при згаданій хворобі, в літературі трапляються ситуативні повідомлення про пацієнтів, котрі не відреагували на глюкокортикоїди, проте відчували полегшення від кортикотропіну. Це ж стосується і переносимості препаратів. Проте необхідно мати більше даних перед розробкою рекомендацій на користь використання АКТГ на противагу МПВВ чи пероральним стероїдам, беручи до уваги високу ціну АКТГ.

Важливе запитання, на котре поки що немає відповіді, стосується потенційної різниці у профілі безпеки кортикотропіну порівняно з кортикостероїдами. Наприклад, ризик зниження щільності кісткової тканини важливий в контексті застосування глюкокортикоїдів у високих дозах або тривалими курсами; таке лікування призводить до зниження виділення естрогенів, тестостерону і ниркових андрогенів, поглинання кальцію в шлунково-кишковому тракті та зростання його екскреції й посилення виділення паратгормону, що, в свою чергу, призводить до надмірної активності остеобластів. Також терапія кортикостероїдами індукує остеонекроз, ймовірно, через посилений апоптоз остеобластів. Потенційні ж нейропротекторні впливи АКТГ були засвідчені в експериментальних дослідженнях Zaidi et al. Якщо ж їх вдасться підтвердити у клінічних дослідженнях з якісним дизайном, то це стане підґрунтям для цілком нових підходів при лікуванні пацієнтів із коморбідним остеопорозом. Існуючі дані на користь кортикотропіну є лише експериментальними. Більше того, АКТГ може бути розумним вибором при поєднанні РС із іншими автоімунними розладами, але ця гіпотеза також вимагає клінічних доказів. Незважаючи на багато преклінічних даних щодо АКТГ і МК системи, слід насамперед відповідати на клінічні запитання. Дослідження імунологічних аспектів застосування кортикотропіну необхідні для визначення механізмів його дії при РС. Крім того, вивчення пульс-терапії цим агентом при рецидивуючо-ремітуючому або вторинно прогресуючому варіанті захворювання може пояснити можливі хворобо-модифікуючі впливи. Вивчення впливу АКТГ на секрецію нейротрансмітерів (зокрема норадреналіну, ацетилхоліну і дофаміну), ймовірно, сприяло б поліпшенню лікування прогресуючих форм РС. Додаткові фундаментальні дослідження необхідні для чіткого визначення впливу кортикотропіну на кістки, це ж стосується і клінічних досліджень ролі АКТГ в осіб, що часто вживають глюкокортикоїди, наприклад, у хворих із частими загостреннями РС.

Твердження, що терапевтична дія кортикотропіну походить лише від його кортикостероїдних ефектів, не зовсім правильне. Проте ще у 1980-х роках воно відіграло позитивну роль і привело до визнання застосування високих доз кортикостероїдів у терапії загострень РС. Відтоді основний фокус змістився на використання МПВВ, як найбажаніший підхід у таких пацієнтів.

3. ТЕРАПІЯ ДРУГОГО РЯДУ У ХВОРИХ ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ, РЕЗИСТЕНТНИХ ДО КОРТИКОСТЕРОЇДІВ І КОРТИКОТРОПІНУ

Цілком очевидно, що в лікарській практиці нерідко трапляються хворі на РС, котрі не реагують ні на глюкокортикоїди, ні на АКТГ. Вивчалось кілька альтернативних підходів, включаючи плазмаферез, внутрішньовенне вливання імуноглобуліну (IG-BB), циклофосфамід і наталізумаб, і з них лише плазмаферез підтримується найліпшими клінічними доказами. Згідно з останніми рекомендаціями Американської академії неврології, цей метод пропонується як лікування другого ряду у випадку тяжких загострень при рецидивуючо-ремітуючому варіанті РС.

Велике, багатоцентрове, рандомізоване, подвійно сліпе, контрольоване дослідження, проведене Weiper et al., включало 11 сеансів плазмаферезу протягом 8-тижневого періоду при загостренні РС. У ньому 116 осіб було рандомізовано на курс плазмаферезу або в групу імітаційної терапії, крім того, в обох групах застосовували ідентичне лікування — АКТГ внутрішньом'язово і циклофосфамід перорально. Рівень сироваткового IgG знизився на 64–77% в основній когорті пацієнтів на противагу 14–22% в контрольній. Застосування цієї процедури асоціювалося зі зниженням рівня IgA, IgM, комплемент-фактору 3 і фібриногену. Хворі, що отримували плазмаферез, демонстрували помірне клінічне поліпшення через 2 тижні порівняно з тими, котрим призначили тільки імітаційні процедури. Результати дають підстави думати, що застосування цього методу в поєднанні з АКТГ і циклофосфамідом прискорює вихід із загострення при рецидивуючо-ремітуючих формах РС.

У 1999 році результати рандомізованого, подвійно сліпого, контрольованого дослідження плазмаферезу у хворих на РС, котрі не відреагували на МПВВ, опублікували Weinschenker et al. Вони достовірно засвідчили ефективність цієї методики. У цьому дослідженні 12 осіб із РС та іншими гострими запальними демієлінізуючими розладами були рандомізовані на плазмаферез або імітаційні процедури. Їх виконували кожен другий день протягом 2 тижнів. Загалом реалізовано 19 курсів плазмаферезу, що спричинило помірне або виражене клінічне поліпшення у 8 осіб.

У наступному ретроспективному огляді 59 стероїд-резистентних епізодів демієлінізуючих розладів (Keegan et al.), котрим призначили плазмаферез, було виявлено, що чоловіча стать пацієнтів, збереження фізіологічних рефлексів і ранній початок лікування (в інтервалі до 60 днів) асоціюються із клінічним поліпшенням.

Недавно ті ж автори провели кореляцію між патоморфологічними особливостями демієлінізації і чутливістю до плазмаферезу. Особи, котрі відреагували на цю процедуру (10 пацієнтів із 19), мали специфічний патерн, котрий характеризувався наявністю антитіл і комплементу, тоді як нереспондери мали демієлінізацію, асоційовану з Т-клітинами і макрофагами, або дистальну олігодендрогліопатію.

Роль IG-BB при загостренні РС ще має бути окреслена. Хоча й існують поодинокі повідомлення про поліпшення в таких хворих, вони не підтверджені добре розробленими клінічними дослідженнями. Контroversійним елементом є те, що імуноглобулін зазвичай призначали після МПВВ. Можливо, відтерміновані ефекти останнього перекривалися і маскували позитивну дію IG-BB.

Результати великого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження Nosworthy et al. дають підстави думати, що відтерміноване застосування IG-BB не впливає на відновлення функцій після зорового невриту. Разом з тим відкрите дослідження Tselis et al. засвідчило, що деякі випадки стероїд-резистентних форм цього захворювання можуть відреагувати на інфузії імуноглобуліну в дозі 0,4 г/кг/добу протягом 5 днів з подальшою інфузією раз на місяць у тій самій добовій дозі. Гострота зору була достовірно ліпшою на фоні IG-BB порівняно з тими, хто

одержував лише МПВВ. Інші дослідження не засвідчили ефекту від імуноглобуліну при одночасному застосуванні із МПВВ чи відразу після стероїдотерапії. Можлива роль IG-BB як терапевтичного вибору при загостренні РС ще чекає нових досліджень.

4. РЕЗЮМЕ І ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Існує загальний консенсус, що якщо легкі загострення РС не потребують невідкладного лікування, то екзацерації помірно тяжкого ступеня інвалідизації слід лікувати з допомогою системних стероїдів або АКТГ.

Разом з тим немає спільної думки щодо того, коли слід ініціювати терапію, щоб досягти найліпшого ефекту. Загалом її необхідно починати якнайшвидше (в інтервалі 1 тижня) від виникнення нових симптомів, хоч і немає пряmlinійних доказів на користь такого підходу. Згідно з деякими спостереженнями, терапію екзацерації РС можна успішно починати і через 1–2 місяці після її розвитку.

Аналогічно немає консенсусу щодо мінімальних ефективних доз, тривалості та шляхів введення системних кортикостероїдів у таких пацієнтів. На практиці застосовуються різні режими, котрі ґрунтуються на висновках численних клінічних досліджень цієї хвороби за останні 20 років. Алгоритм ведення хворих із загостренням РС представлено на рисунку 1.

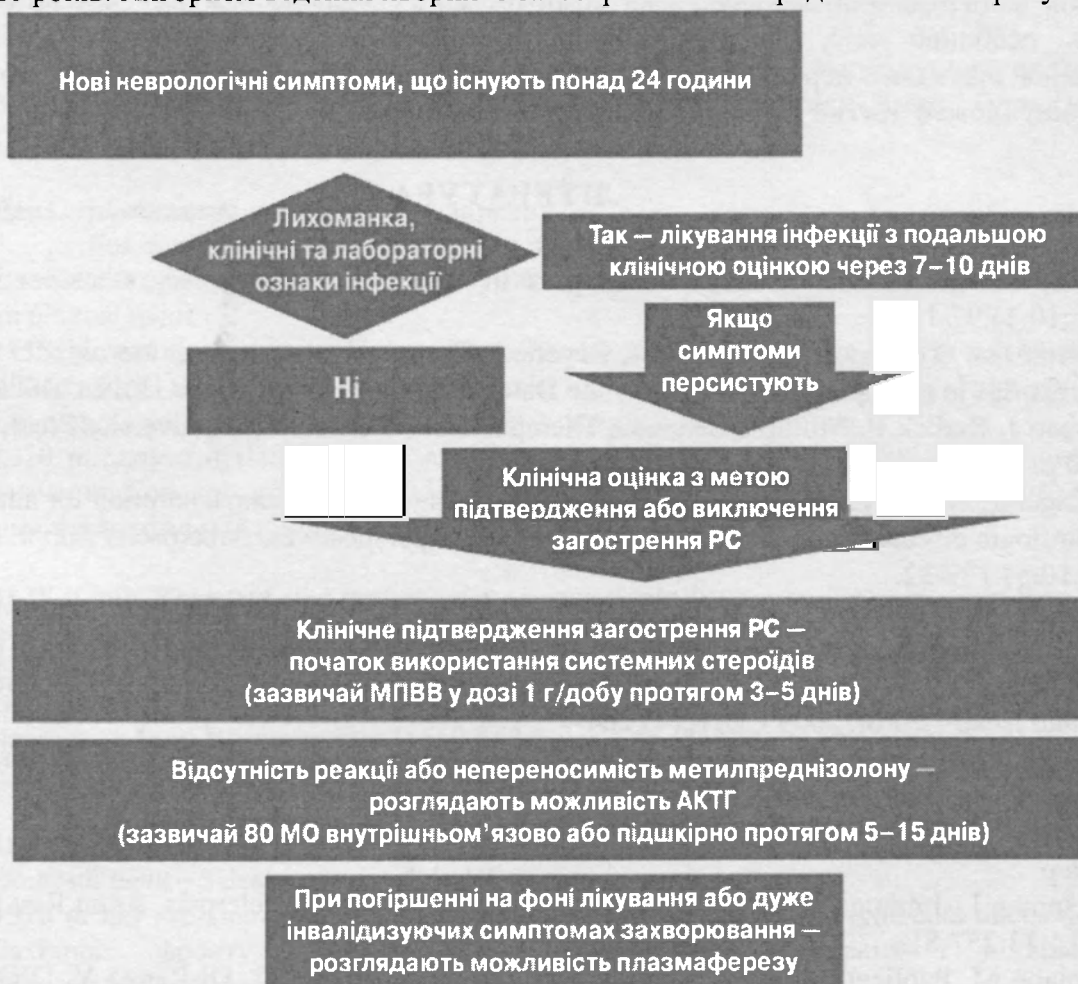


Рис. 1. Узагальнений алгоритм ведення хворих із загостренням РС.

Орієнтовний план лікування демієлінізуючої екзацерації.

1. Клінічна оцінка пацієнта з можливим загостренням РС протягом 1 тижня щодо нових або погіршення старих симптомів.

2. Якщо екзацербация підтверджена, то лікування починають якнайшвидше. Препаратом першого ряду залишається МПВВ у дозі 1 г/добу протягом 3–5 днів. Необхідність перорального прийому преднізолону після внутрішньовенної стероїдотерапії з подальшим зниженням його добової дози розглядається індивідуально, хоча й існують дані, котрі не підтверджують переваги такого підходу. Хоча це й не схвалено FDA, інколи пропонують пероральний прийом високих доз метилпреднізолону замість внутрішньовенних інфузій.

3. Що стосується хворих із загостренням РС, котре не відреагувало на інтенсивну стероїдотерапію, то аналіз клінічного стану конкретного пацієнта (відсутність поліпшення на противагу можливому клінічному погіршенню симптомів після ініціального лікування) слід здійснювати з позицій відмінного клінічного сценарію гострої демієлінізуючої події.

4. Для осіб із РС, котрі не відреагували або не можуть переносити метилпреднізолон, схваленим вибором залишається АКТГ. Слід зазначити, що дія МПВВ або високих пероральних доз цього агента може бути відтермінованою, тому, як правило, між останньою дозою глюкокортикоїдів і початком застосування кортикотропіну чекають 2–3 тижні. АКТГ вводять внутрішньом'язово або підшкірно в дозі 80 МО/добу протягом часового періоду від 5 до 15 днів. Досвід різних клінік свідчить, що більшість пацієнтів із загостренням РС, котрі не відгукнулися або не могли толерувати метилпреднізолон, відзначали клінічне поліпшення і мали менше побічних ефектів при застосуванні кортикотропіну.

5. Для пацієнтів з інвалідизуючими симптомами РС, що не відгукнулися на ініціальне лікування, особливо осіб, котрі відзначили погіршення свого клінічного стану після використання лікування першого ряду, в індивідуальному порядку розглядають можливість плазмаферезу (кожен другий день, у середньому 5–10 сеансів).

ЛІТЕРАТУРА

1. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013 Jan;10(1):97-105.
2. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD006921.
3. Cohen J, Rudick R. *Multiple Sclerosis Therapeutics*. — Cambridge University Press, 2011. — 770 p.
4. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Plasma exchange and immunoadsorption for autoimmune neurologic diseases — current guidelines and future perspectives. *Atheroscler Suppl*. 2009 Dec 29;10(5):129-32.
5. Krieger S, Sorrells SF, Nickerson M, Pace TW. Mechanistic insights into corticosteroids in multiple sclerosis: war horse or chameleon? *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Apr;119:6-16.
6. Ontaneda D, Rae-Grant AD. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009 Oct;12(4):264-72.
7. Rae-Grant A, Fox R, Bethoux F. *Multiple Sclerosis and Related Disorders: Diagnosis, Medical Management, and Rehabilitation*. — Demos Medical, 2013. — 344 p.
8. Rodriguez M, Kantarci O, Pirko I. *Multiple Sclerosis*. — Oxford University Press, 2013. — 216 p.
9. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:257-81.
10. Trojano M, Paolicelli D, Tortorella C, Iaffaldano P, Lucchese G, Di Renzo V, D'Onghia M. Natural history of multiple sclerosis: have available therapies impacted long-term prognosis? *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):309-21.
11. Wang KC, Wang SJ, Lee CL, Chen SY, Tsai CP. The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci*. 2011 Jan;18(1):43-6.
12. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: potential roles for intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol*. 2013 Jan;33 Suppl 1:S33-7.