

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

М.Н.Захарова, И.А.Завалишин

НИИ неврологии РАМН

В последние годы достигнуты значительные успехи в понимании патогенетических механизмов развития демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе, в диагностике и лечении этого заболевания. Ранее некурабельное заболевание - рассеянный склероз (РС) в настоящее время можно и необходимо лечить. В то же время ошибки диагностики при дебюте РС достигают до 20% случаев, еще больше наблюдается ошибок при выборе тактики лечения РС. До сих пор используются неадекватно низкие дозы кортикостероидов в течение длительного времени, препараты АКТГ и его синтетические аналоги, что приводит к учащению рецидивов заболевания, переходу во вторично-прогрессирующее течение, к гормону-резистентности. Назначение иммуномодулирующей терапии без учета характера течения и степени тяжести неврологических нарушений приводит к снижению эффективности таких препаратов, как интерферон-бета, глатирамер ацетат, иммуноглобулин G.

Отсутствие адекватной симптоматической терапии при спастичности, тазовых нарушениях, пароксизмальных состояниях, депрессии и других расстройствах значительно снижает качество жизни больных, углубляет имеющийся неврологический дефицит.

В связи с этим разработка нормативного документа - стандарта "Протокол ведения больных. Рассеянный склероз" не только не уменьшает роль врача в оказании медицинской помощи, но позволяет ускорить и упорядочить процесс внедрения новейших достижений в клиническую практику, способствует объективной оценке их реальной эффективности и стоимости, позволяет перестать использовать неэффективные методики и лекарства.

"Протокол ведения больных. Рассеянный склероз" разработан в НИИ Неврологии РАМН. Цель внедрения отраслевого стандарта:

Реализация государственных гарантии бесплатной медицинской помощи населению Российской Федерации.

Обеспечение необходимых условия для ранней и своевременной диагностики, лечения больных рассеянным склерозом.

Повышение качества медицинской помощи через внедрение технологий с доказанной эффективностью и безопасностью.

Основные требования к структуре и порядку разработки протокола сформулированы в ОСТ "Протокол ведения больных. Общие требования", который введен в действие приказом Минздрава России 303 от 08.08.99 г.

Разработанный нами стандарт по ведению больных РС утвержден Минздравом России 18.04.2005.

Протокол ведения больных разделяется на три части: введение, описательная характеристика требований протокола, графическое, схематическое и табличное представление протокола.

Наиболее сложным при разработке протокола является выделение так называемых моделей пациента или однородных групп больных с учетом стадии, фазы заболевания и возможных осложнений.

Нами предложено 7 моделей пациентов, первая из которых включает требования к диагностике РС, остальные к лечению больных РС.

Модели пациентов:

Модель 1 Первичное обращение за помощью.

Модель 2. Обострение, легкая степень неврологических нарушений

Модель 3. Обострение, средняя и тяжелая степень неврологических нарушений

Модель 4. Ремиссия

Модель 5. Вторично-прогрессирующая, средняя степень неврологических нарушений

Модель 6. Вторично-прогрессирующая, тяжелая степень неврологических нарушений

Модель 7. Первично-прогрессирующая

Оказание специализированной медицинской помощи больным рассеянным склерозом проводится врачами-неврологами.

Кроме того, в лечении больных с рассеянным склерозом принимают участие офтальмолог, терапевт, уролог, психиатр, физиотерапевт а так же методисты лечебной физкультуры, массажисты, медицинские сестры, имеющие специальную подготовку. Условия оказания медицинской помощи разделяются в протоколе на амбулаторно-поликлинические и стационарные.

В амбулаторно-поликлинических условиях проводится:

диагностика рассеянного склероза при первичном обращении у всех больных с легкой степенью неврологических расстройств и части больных с умеренными неврологическими нарушениями;

длительное лечение больных интерферонами-бета, глатирамер ацетатом и мониторинг лабораторных показателей на фоне терапии;

проведение курса симптоматической терапии и реабилитации больных рассеянным склерозом;

наблюдение за пациентом на протяжении всего периода заболевания.

Стационарное лечение больных с рассеянным склерозом осуществляется в специализированных неврологических отделениях.

В стационаре диагностика рассеянного склероза при первичном обращении проводится:

больным с умеренно выраженными неврологическими нарушениями, затрудняющими их функциональную активность и возможности ходьбы;

всем больным с тяжелыми неврологическими нарушениями в связи с риском развития нарушений жизненно важных функции, приводящих к летальному исходу.

С целью лечения обострений рассеянного склероза обязательной госпитализации подлежат:

все больные рассеянным склерозом с обострением заболевания независимо от степени тяжести и формы рассеянного склероза (ремиттирующей, первично или вторично прогрессирующей);

лечение глюкокортикостероидами, цитостатиками, иммуноглобулином G, осуществляется только в стационарных условиях;

госпитализация показана также в случаях начала терапии интерферонами-бета, глатирамер ацетатом для оценки переносимости препаратов и побочных реакции, а так же в случаях непереносимости или неэффективности иммуномодулирующих препаратов (интерферонов-бета, глатирамер ацетата) и необходимости изменения терапии;

госпитализация показана при лечении ботулиновым токсином.

В протоколе представлены два уровня требований: обязательных медицинских услуг и лекарственных средств, которые должны исполняться всеми врачами для данной модели пациента и дополнительных, содержащих перечень медицинских услуг и лекарственных средств, которые могут назначаться врачом при необходимости.

Например, к обязательным медицинским услугам при диагностике РС относятся: осмотр врача-невролога; общий (клинический) анализ крови; другие медицинские услуги относятся к дополнительными.

К медицинским услугам по потребности в амбулаторно-поликлинических условиях относятся:

- прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный;
- периметрия;
- исследование цветоощущения по полихроматическим таблицам;
- офтальмохромоскопия;
- измерение угла косоглазия;
- исследование диплопии;
- ядерно-магнитное резонансное исследование центральной нервной системы и головного мозга;
- регистрация зрительных вызванных потенциалов коры головного мозга;
- регистрация чувствительности и лабильности зрительного анализатора;
- расшифровка, описание и интерпретация данных электрофизиологических исследований зрительного анализатора;
- прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный.

В стационарных условиях помимо вышеперечисленных исследований при необходимости проводят:

- прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный;
- аудиометрия;
- прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный;
- ультразвуковое исследование мочевого пузыря;
- электроэнцефалография;
- исследование уровня глюкозы, уровня белка, клеток в спинномозговой жидкости и тесты на аномальный белок;
- серологическое исследование ликвора.

Хотя МРТ исследование головного мозга входит в перечень дополнительных медицинских услуг в протоколе отмечено, что при первичном обращении пациента для диагностики РС необходимо проведение МРТ головного и спинного мозга, как наиболее информативного метода диагностики данного заболевания.

Обязательными лекарственными средствами для лечения всех обострений, средней и тяжелой степени тяжести, являются кортикостероиды, из которых наиболее эффективна пульс-терапия метилпреднизолоном. В то же время, при обострениях легкой степени тяжести, кортикостероиды назначаются в зависимости от клинической симптоматики, а именно при оптических невритах и симптомах поражения ствола мозга.

Все иммуномодуляторы и симптоматические лекарственные средства применяются при РС при наличии определенных показаний.

Больные в возрасте от 18 до 50 лет с клинически установленным или лабораторно подтвержденным рассеянным склерозом при наличии признаков легкой/умеренной инвалидизации или без них и не менее двух обострений за последние 2 года должны получать лечение интерферонами-бета или глатирамер ацетатом с целью снижения частоты и тяжести обострений, и с целью замедления темпов прогрессирования заболевания.

Больные с клинически изолированными синдромами, имеющие характерные признаки рассеянного склероза при магнитно-резонансной

томографии, должны получать лечение интерферонами-бета с целью снижения риска развития рассеянного склероза.

Иммуноглобулин человеческого нормальный может быть рекомендован для снижения частоты и выраженности обострений, замедления прогрессирования инвалидизации больного. Особенно важно, что препарат может быть назначен пациентам детского возраста; пациенткам, планирующим беременность, и в период лактации; при плохой переносимости интерферонов-бета и глатирамер ацетата, цитостатики применяются при быстром прогрессировании заболевания и отсутствии эффективности иммуномодулирующей (интерфероны-бета) и глюкокортикостероидной терапии с целью снижения частоты и тяжести обострений и замедления темпа прогрессирования заболевания. Наиболее эффективным препаратом является Митоксантрон (Новантрон).

Симптоматическая терапия проводится в зависимости от выраженности тех или иных клинических симптомов.

Противосудорожные препараты могут быть использованы в лечении эпилептических и пароксизмальных припадков у больных рассеянным склерозом.

При наличии у больного синдрома хронической усталости применяют препарат амантадин. Анксиолитики (транквилизаторы) и снотворные средства назначают при тревожных состояниях, невротических реакциях, нарушениях сна. Предпочтение отдается препаратам бензодиазепиновой группы. У больных с острыми психотическими нарушениями и гипоманиакальными состояниями могут применяться нейролептики.

При спастичности, болезненных мышечных спазмах, болезненных дизестезиях назначают антиспастические средства. Может быть использован один из трех перечисленных препаратов – баклофен, тизанидин, толперизон. При головокружениях и других вестибулярных нарушениях более эффективен бетатагистин.

Антихолинергические препараты (М-холинолитики) могут назначаться только при нарушении удержания мочи. Препаратами выбора могут являться оксибутинин и толтеродин. Препарат флавоксат может быть использован только в дополнение к М-холиноблокаторам (оксибутинину или толтеродину). Препарат десмопрессин рекомендуется использовать при ночном недержании мочи.

До настоящего времени в ряде клиник используют плазмаферез не только при выраженных обострениях рассеянного склероза, но и при прогрессировании заболевания, а в ряде случаев и при ремиссии. Однако, назначение этой процедуры должно быть строго регламентировано. Показанием к проведению плазмафереза являются:

- тяжелые неврологическими нарушения (гемиплегии, тетра- и параплегии, стволовые нарушения с угрозой развития дыхательных расстройств);

- злокачественный вариант рассеянного склероза (вариант Марбурга);

- отсутствие эффекта от пульс-терапии метилпреднизолоном и нарастание клинических симптомов;

- длительность клинических симптомов не должна превышать 3 месяцев с момента развития.

Реабилитация пациентов с рассеянным склерозом должна быть направлена на снижение инвалидизации, облегчение достижения независимости в повседневной деятельности, предотвращение осложнений (контрактуры, пролежни и т.д.), на снижение уровня социальной дезадаптации и улучшение качества жизни. К методам реабилитации, внесенным в протокол, относятся:

- консультация врача-физиотерапевта для решения вопроса о выборе методов физиотерапевтического лечения, целесообразности проведения массажа и лечебной физкультуры;

психологическая адаптация и психотерапия для улучшения качества жизни больных, физической, психологической и социальной адаптации.

Следует отметить, что разработанный нами Федеральный стандарт "Протокол ведения больных. Рассеянный склероз" включает самые необходимые требования к оказанию медицинской помощи и не может являться догмой, а должен постоянно расширяться и обновляться с учетом новых научных достижений с позиций доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доказательная медицина, ежегодный справочник. Выпуск 2. изд. Медиа Сфера, М.- 2003, - ч. 2. - стр. 748 - 850.
2. Achiron A., Miron S. Immunoglobulins treatment in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. // Multiple sclerosis clinical and laboratory research. - 2000. - Vol. 6. - Suppl. 2. - p.6-9.
3. Achiron A., Miron S. Immunoglobulins treatment in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. // Multiple sclerosis clinical and laboratory research. - 2000. - Vol. 6. - Suppl. 2. - p.6-9.
4. Barnes M.P., Gilhus N.E., Wender M. Task force on minimum standards for health care of people with multiple sclerosis. // Eur. J. Neurol. - 2001 - v. 8 -p.215-220.
5. Bashir K, Whitaker S. N. Handbook of multiple sclerosis. // Lippincott Williams & Wilkins - 2001- 248 P.
6. Bornstein M.B., Miller A., Slagle S. et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. // New Eng. J. Med. - 1987 - v.317 -p.408-414.
7. Bose U., Ladkani D., Burell A., Sharief M. Cost-effectiveness analysis of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-relapsing multiple sclerosis. // J. Med. Econom. - 2001 - v.4 - p. 207-219.
8. Clanet M., Radue E.W., Kappos L., et al. The European IFN β -1a (Avonex) Dose-Comparison Study Group. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon β -1a in relapsing MS. // Neurology - 2002 - v.59 - p. 1507-1517.
9. Clegg A., Bryant J. Immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a systematic review of clinical and cost effectiveness. // Expert Opin.Pharmacother. - 2001 - v. 2 - p.623-639
10. Compston A. Treatment and management of multiple sclerosis. // McAlpine's Multiple Sclerosis. -1999 - p.437-498
11. Comi G., Filippi M., Wolinsky J.S. The European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. // Ann. Neurol. - 2001 - v.49 - p.290-297.
12. Coyle P.K., Hartung H-P. Use of interferon beta in multiple sclerosis: rational for early treatment and evidence for dose- and frequency-dependent effects on clinical response. // Multiple Sclerosis - 2002 - v.8 -p. 2-9.
13. Durelli L. Dose and frequency of interferon treatment matter INCOMIN and OPTIMS. // J. Neurol. - 2003 - Vol. 250- Suppl.4 - pp.9-14
14. Goodin D.S., Frohman E.M., Garmany G.P., et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. // Neurology. - 2002 - v.58 -p.169-178.
15. Haas J. High dose IvIgG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. // Multiple sclerosis: clinical and laboratory research. - 2000. - v. 6. - Suppl. 2. - p.18-20.
16. Johnson K.P., Brooks B.R., Ford C.C. et al. The Copolymer 1 Multiple sclerosis Study Group. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. // Multiple Sclerosis - 2000 - v.6 - p.255-266.
17. Khan O.A., Tselis A.C., Kamholz J.A. et al. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN β -1 a (Avonex®), IFN β -1bb(Betaseron®), and glatiramer acetate (Copaxone®) on the relapse rate in relapsing-relapsing multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. // Multiple Sclerosis - 2001 - v.7 - p.349-353
18. Khan O., Zabad R., Caon Ch., et al. Comparative Assessment of immunomodulating therapies for relapsing-relapsing multiple sclerosis. // CNS Drugs. - 2002 - v.16 - p.563-578
19. Kobelt G. Economic considerations and outcome measurement in urine incontinence. // Urology - 1997 - v.50 -Suppl.6A - p. 100-107.

20. Kobelt G., Jonsson L., Mattiasson A. Cost-effectiveness of new treatments for overactive bladder: the example of tolterodine, a new muscarinic agent: a Markov Model. // *Neurourology and Urodynamics* – 1998 – v.17 – p.599-611.
21. Kobelt G., Jonsson L., Miltenburger C., Jonsson B. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis using natural history disease data. // *Int. J. Technol.* – 2002 – v.18 (1) – p.127 –138.
22. Lublin F.D., Reingold S.C. The National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Guidelines for clinical trials of new therapeutic agents in multiple sclerosis. // *Neurology* – 1997 – v.48 – p. 572-574.
23. Mancardi G.L., Sardanelli F., Parodi R.C. et al. Effect of copolymer-1 on serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing-remitting multiple sclerosis. // *Neurology*. – 1998 – v.50 – p.1127-1133.
24. McDonald W.I., Compston A., Edan G., et al. Recommended diagnostic Criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. // *Annals of Neurology*.- 2001 – v.50 – No.1 – p.121-127.
25. Molyneux P.D., Kappos L., Polman C., et al. The European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. // *Brain*. – 2000 – v.123 – p. 2256-2263.
26. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: and overview. // *Neurology*. – 2002 – Vol.59 – Suppl.3 – p.1-31
27. Sela M., Teitelbaum D. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2001 – v.2 – p.1149-1165.
28. Strasser-Fuchs S., Fazekas F., Deisenhammer F., et al. The Austrian Immunoglobulin in MS (AIMS) study: final analysis. // *Multiple sclerosis: clinical and laboratory research*. – 2000. - Vol. 6. – Suppl. 2. – p. 9-12.
29. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. // *Neurology* – 1993 – Vol.43 – pp. 655-661.
30. Weinshenker B.G. Plasma exchange for acute attacks of demyelinating diseases. // *Therapeutic Apheresis*. – 2000 – v.4 – p.187-189.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

С.В.Котов, В.Ю.Лиждвой, Т.П.Оспельникова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского

Рассеянный склероз – хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, поражающее преимущественно лиц молодого возраста с высоким процентом инвалидизации больных. Патогенез заболевания в настоящее время изучен недостаточно. Ведущее значение в развитии патологического процесса придается иммунопатологическим нарушениям. С воздействием на иммунологические процессы и связывают разработку наиболее перспективных лекарственных препаратов, применяемых при лечении больных рассеянным склерозом. Наиболее эффективным в настоящее время для лечения ремиттирующей и вторично-прогрессирующей формы рассеянного склероза оказался бета-интерферон. Положительные результаты бета-интерферона при рассеянном склерозе связаны со снижением уровня продукции гамма-интерферона и фактора некроза опухоли альфа, а также – индуцированной этими цитокинами экспрессии молекул антиген-представления и адгезии, что приводит к снижению ответа Т-клеток на антигены.

В неврологическом отделении МОНИКИ с 2004 года изучалось применение препарата Ребиф в дозе 22 мкг (6 млн МЕ) у больных рассеянным склерозом.