

УДК 616.832-004.2-08:[61:001.8]



НЕГРИЧ Т.І.,



ЄВТУШЕНКО С.К.,



СОРОКІН Б.В.,



МОСКАЛЕНКО М.А.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

## ДОКАЗОВА БАЗА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

**Резюме.** Наведені дані про діагностику та патогенетичне лікування розсіяного склерозу з позиції доказової медицини. Розглянуті лікування різних типів перебігу розсіяного склерозу препаратами першого та другого ряду патогенетичної терапії, схеми ескалації терапії, а також комбінована терапія, лікування вагітних і дітей із розсіяним склерозом.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, діагностика лікування, варіанти перебігу розсіяного склерозу.

Розсіяний склероз (РС) — найбільш поширене захворювання ЦНС, що є причиною стійкої інвалідизації осіб молодого працездатного віку [1, 2, 6].

Донедавна прогноз при встановленні вірогідного діагнозу РС був у більшості випадків несприятливим через невизначені етіологічні та патогенетичні механізми цього захворювання, що значно утруднювало ефективне його лікування. На сьогодні з'явилися методи впливу на перебіг РС. Це стало можливим завдяки розробці сучасних підходів, що спираються на знання імунопатогенезу РС, і результатам багатоцентрових клінічних досліджень, організованих за всіма правилами сучасної доказової медицини [7–9].

Це ретельне й скрупульозне вивчення початку захворювання й подальшої клініки РС, включаючи його моно- і полісимптомний клінічно ізольований синдром. Проведення МРТ-ангіографії, дослідження спинномозкової рідини на тест проникності ГЕБ, співвідношення альфа- і бета-глобулінів, наявність інтратекального синтезу IgG, включаючи дослідження олігоклонального JgG, обстеження ПЦР герпесвірусних форм та ін. Включити синдром РС! [20, 23, 27].

Водночас патогенетичне лікування РС залишається однією з найбільш серйозних проблем сучасної медицини, а одночасно з появою нових ліків зростають вимоги до невролога щодо правильності вибору ефективного медикаментозного засобу для конкретного хворого. Передбачається не тільки своєчасне ознайомлення з новими препаратами, але й глибоке знання механізмів їх дії, точок прикладання, шляхів і методів введення, запобігання ускладненням та побічним явищам [10–12].

Безумовно, дуже важливо при лікуванні хворих на РС діяти відповідно до рекомендацій, що базуються на доказовій базі, не забуваючи використовувати індивідуалізований підхід з урахуванням клінічної форми та типу прогресування захворювання.

Існують 4 рівні (класи) доказовості [M. Donald з доповненнями, 10, 19, 25]:

— **рівень А:** клас I клінічних досліджень, що затверджені регуляторними органами, переконливі й остаточні дослідження, найбільш рекомендовані;

— **рівень В:** клас I або клас II клінічних досліджень, що передбачають корисність та ефективність проведеної

терапії, але не затверджені регуляторними органами, позитивно рекомендовані;

— **рівень С:** клас III клінічних досліджень, неекспериментальні, описові дослідження, як порівняльні, кореляційні чи дослідження «випадок — контроль», позитивно рекомендовані, але не кінцеві;

— **рівень U:** клас IV, базуються на клінічному досвіді або документах, або на рішенні групи експертів [13, 14, 21].

Лікування РС поділяється на превентивну та симптоматичну терапію. Превентивна терапія (хворобомодифікуюча терапія) — це терапія, здатна змінювати перебіг захворювання, вона, як правило, є патогенетичною. Препарати превентивного ряду не припиняють розвиток РС повністю, тобто вони є частково ефективними, але суттєво знижують його активність, в оптимальному випадку практично призупиняючи патологічний процес. Препарати превентивного ряду є препаратами першого вибору, поки не доведені переваги інших методів лікування [23, 28].

У свою чергу, всі засоби превентивної терапії умовно розділяють на препарати першої лінії патогенетичної терапії та препарати другої лінії. Останні використовують при неефективності чи непереносимості засобів першої лінії патогенетичної терапії. Медикаментозні засоби, дозволені для лікування хворих на РС, мають різне дозування, шляхи введення й частоту введення.

При РС до препаратів **1-ї лінії** відносять кортикостероїди, плазмаферез, внутрішньовенний імуноглобулін.

#### 2-га лінія терапії:

— інтерферон  $\beta$ -1b (бетаферон) 250 мкг (8 ММО) підшкірно через день;

— інтерферон  $\beta$ -1a (ребіф) 22 мкг (6 ММО) і 44 мкг (12 ММО) підшкірно тричі на тиждень;

— інтерферон  $\beta$ -1a (авонекс) 30 мкг (6 ММО) внутрішньом'язово один раз на тиждень;

— глатирамеру ацетат (копаксон) 20 мг (1 мл) підшкірно щодня.

До засобів **3-ї лінії** патогенетичної терапії відносять:

— наталізумаб (Tysabri) — 300 мг (15 мл) внутрішньовенно краплинно на 100 мл фізіологічного розчину один раз на місяць;

— фінголімод (Gilenya) — 0,5 мг, 1 капсула один раз на день;

— мітоксантрон (Novantrone) — внутрішньовенна інфузія 12 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла кожні 3 міс., сумарна доза не перевищує 100 мг/м<sup>2</sup>.

#### 4-та лінія: біотехнологічні засоби.

Невролог відповідальний за лікування кожного хворого на РС і повинен мати досвід роботи з усіма медикаментозними засобами згідно зі стандартами лікування, незважаючи на їх відсутність у деяких випадках.

Особливо це стосується дитячих неврологів, у яких компетентність лікаря — найважливіший факт у довготривалій терапії розсіяного склерозу в дітей.

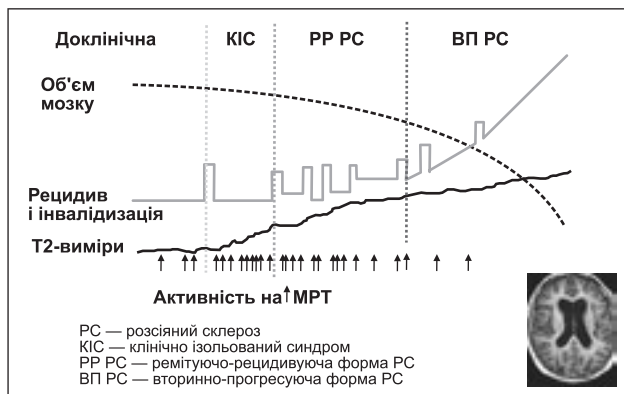


Рисунок 1. Варіанти перебігу РС

Критеріями оцінки ефективності проведеного лікування вважається зменшення кількості загострень РС, зменшення кількості вогнищ при магнітно-резонансному обстеженні, зменшення рівня інвалідизації пацієнта за шкалою розширеної непрацездатності EDSS, а також запобігання аксональній дегенерації за допомогою оцінки ступеня атрофії мозку.

Кожний пацієнт із РС незалежно від форми захворювання має право на всі доступні медикаментозні засоби. Водночас кожний препарат патогенетичного спрямування має свої конкретні показання і протипоказання до застосування при РС.

На сьогодні виділяють такі варіанти перебігу РС: клінічно ізолюваний синдром (КІС), що є першим епізодом неврологічної дисфункції, ремітуючо-рецидивуючий РС (РР РС) (85–90%), вторинно-прогресуючий РС (ВП РС), який виникає через 10–15 років після дебюту захворювання, прогресуючо-рецидивуючий РС, що теж відносять до ВП РС, а також первинно-прогресуючий РС (10–15%) (рис. 1).

У 90% випадків перший клінічний прояв РС (дебют) перебігає у вигляді КІС. Демієлінізуючу природу КІС можна встановити за допомогою МРТ. КІС — це гострий або підгострий поодинокий ізолюваний у часі епізод неврологічних розладів, що пов'язаний з ізолюваним вогнищем. У випадку КІС може бути тільки одне вогнище (не настала дисемінація в просторі) або 2 і більше, але «мовчазні», які не проявили себе клінічно. Водночас навіть при моносимптомному дебюті ретельний неврологічний огляд виявляє легку розсіяну неврологічну симптоматику. Клінічними варіантами КІС є оптичний неврит, стовбуровий синдром (включаючи атаксію, запаморочення, альтернуючі синдроми), спінальний синдром, чутливі розлади, рідше — розлади тазових органів, пароксизмальні синдроми (пароксизмальна дизартрія чи атаксія, тонічні судоми тощо). Гострий прояв КІС не означає, що хвороба розпочалася сьогодні, а зникнення КІС через добу — що хвороба закінчилася. Уже при КІС має місце дегенерація нейронів.

Загостренням називають етап у перебігу РС, що характеризується появою нового об'єктивного симптому (симптомів), у тому числі за даними анамнезу, а також

посилення вже наявних проявів захворювання на фоні попереднього стабільного стану чи покращення, що триває не менше ніж один місяць. Тривалість загострення коливається від 24 годин до 2 місяців, інтервал між ними повинен становити не менше 30 днів.

Загострення необхідно диференціювати від псевдозагострень. Псевдозагострення — це погіршення уже наявних симптомів на фоні гострого респіраторного захворювання, емоційного стресу, зміни метеоумов тощо, яке минає з нормалізацією ситуації.

Ремісія — це покращення стану пацієнта за рахунок зниження ступеня вираженості або зникнення симптому (симптомів), що триває не менше ніж 24 години.

### Рекомендації при клінічно ізольованому синдромі (1–12, 14, 30)

Метою терапії КІС є запобігання його трансформації в РС і, відповідно, уникнення наростання інвалідизації. Наявність КІС не означає обов'язкового призначення хворобомодифікуючих ліків (ХМЛ), можна використовувати високі дози внутрішньовенних кортикостероїдів з переходом на підтримуючу дозу сенактену.

КІС можна лікувати ХМЛ у випадку високого ризику його трансформації у РС при наявності 3 із 4 критеріїв дисемінації у просторі (критерії Barkhof), або при наявності гадолінійнакопичуючих вогнищ, або при інтра-текальному синтезі IgG та IgM, починаючи з внутрішньовенного ведення пановіру та внутрішньом'язового введення ацилізину.

IFN-beta-1a та -1b, а також глатирамеру ацетат (GA) вірогідно знижують ризик трансформації клінічно ізольованого демієлінізуючого синдрому у клінічно вірогідний РС (рівень доказовості А).

### Рекомендації при ремітуючо-рецидивуючому РС (1–5, 7, 8, 10, 13, 15, 16, 22, 23)

Метою лікування РР РС є зменшення частоти загострень та інвалідизації. Рекомендований найбільш ранній початок лікування, одразу після встановлення вірогідного діагнозу за критеріями McDonald.

Лікування слід припинити при наростанні тяжкості РС упродовж 6 місяців, або при проведенні більше ніж 3 курсів кортикостероїдів за рік, або при появі тяжких побічних ефектів від лікування (місцевих, системних), або при невиконанні пацієнтом приписів невролога щодо лікування, або при наявній чи запланованій вагітності.

Ефективними визнані препарати першої лінії: IFN-beta-1b підшкірно (бетаферон), IFN-beta-1a підшкірно (ребіф) та внутрішньом'язово (авонекс), а також GA (копаксон) (рівень доказовості А).

При 2 або більше загостреннях за останні 2 роки рекомендовані IFN-beta-1b, IFN-beta-1a підшкірно, GA.

При 2 або більше загостреннях за останні 3 роки рекомендований IFN-beta-1a внутрішньом'язово (авонекс).

На рис. 2 показано вплив різних ХМЛ на частоту загострень РС.

Завдяки тому що авонекс вводиться лише один раз на тиждень, препарат має найвищий ступінь прихильності до терапії в пацієнтів серед препаратів першої лінії лікування РС.

Як засіб монотерапії модифікуючого спрямування при РР РС для запобігання загостренням і затримки прогресування інвалідизації у хворих на РС при агресивному перебігу:

— із високою активністю РР РС, що не відповідають на лікування інтерферонами бета ( $\geq 1$  загострення за попередній рік терапії і поява  $\geq 9$  T2 або  $\geq 1$  Gd+ вогнища при МРТ-обстеженні);

— із дуже тяжкими загостреннями, що призвели до тяжкої інвалідизації та наростання кількості вогнищ при повторному МРТ-обстеженні ( $\geq 2$  інвалідизуючих вогнища за попередній рік та  $\geq 1$  Gd+ вогнище або збільшення кількості T2-вогнищ) — рекомендовані (рівень доказовості А) препарати другої лінії патогенетичної терапії наталізумаб (тизабрі) та гіленія (фінголімод) (рис. 3, 4).

Тизабрі запобігає трансміграції лейкоцитів у ЦНС через ГЕБ, що зупиняє розвиток патологічного процесу.

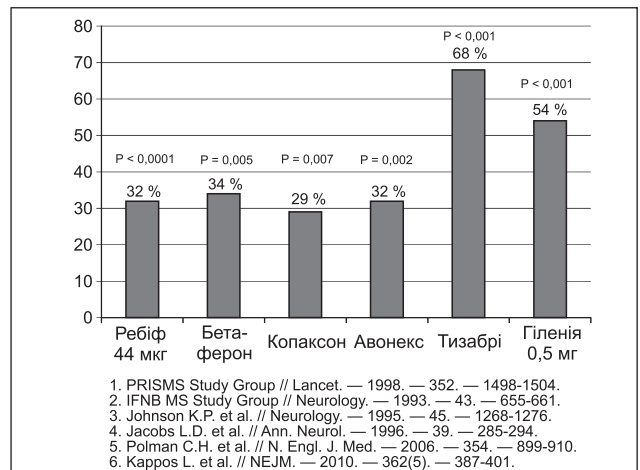


Рисунок 2. Зниження частоти рецидивів на фоні прийому різних препаратів для лікування РС (дані відповідних опорних досліджень)



Рисунок 3. Механізм дії тизабрі

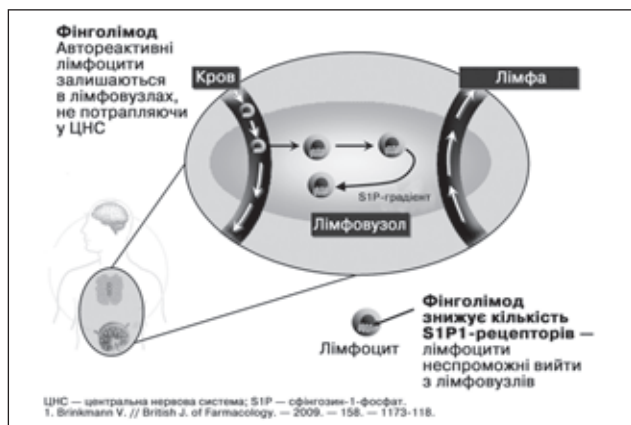


Рисунок 4. Механізм дії фінголімоду

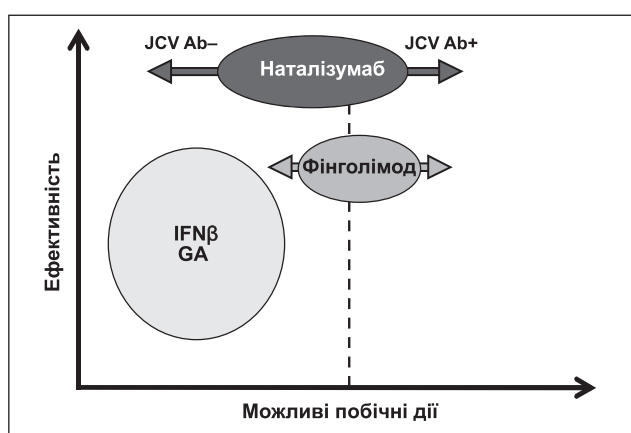


Рисунок 5. Порівняння ефективності існуючих хворобомодифікуючих засобів при лікуванні хворих на РС

Він обмежує розмноження й активацію лейкоцитів, а також модулює апоптоз лейкоцитів. Препарат блокує опосередковане через  $\alpha 4$ -інтегрин зв'язування лейкоцитів з ендотеліальною VCAM-1 і протеїнами позаклітинного матриксу (остеопонтин, фібронектин CS-1). Водночас специфічний механізм, за допомогою якого тизабрі виявляє свою дію при РС, усе ще до кінця не визначений [21].

Тизабрі визнаний безпечним препаратом. Його загальні побічні ефекти, як правило, легкі: головний біль, загальна слабкість, інфекції сечовидільних шляхів, артралгії.

Серйозні побічні ефекти тизабрі порівнянні з плацебо. Для нього характерний низький рівень (1,1 %) серйозних реакцій гіперчутливості, а також не збільшується ризик малігнізації або депресії. Описані рідкі випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії та інших опортуністичних інфекцій.

Припинення лікування через побічні явища порівнянне з плацебо (4 % плацебо, 6 % тизабрі).

Фінголімод (гіленія) — хімічний похідний міріоцину, є структурним аналогом ендогенного сфінгозину. Фінголімод взаємодіє з чотирма з п'яти S1P1-рецепторів, також є раннім агоністом і хронічним функціональним

антагоністом S1P-рецепторів. При РС фінголімод перешкоджає виходу Т-реактивних лімфоцитів із лімфовузлів, зберігаючи імунний контроль із боку периферійних Т-клітин пам'яті. Крім того, препарат проникає в ЦНС, де взаємодіє з S1P-рецепторами клітин глії і нейронів, запускаючи процеси ремієлінізації.

Історично важливим є той факт, що 25 років тому вперше вітчизняними фахівцями був запропонований метод лімфодренажу головної грудної протоки при тяжких прогресуючих формах РС. Обґрунтовуючи методику лікування, автори передбачали і наявність депо Т-реактивних лімфоцитів у лімфі.

Побічними ефектами фінголімоду є інфікування вірусом грипу, оперізуючого герпесу, бронхіт, синусит, гастроентерит, депресія, головний біль, головокружіння, парестезії, мігрень, біль в оці, макулярний набряк, брадикардія, атріовентрикулярна блокада, гіпертензія, кашель, екзема, свербіж, алопеція, біль у спині, астенія, збільшення рівня печінкових ферментів і тригліцеридів у крові, а також лімфопенія, лейкопенія, зменшення ваги.

Європейська агенція з ліків (EMA) не рекомендує призначати препарат гіленія пацієнтам із кардіоваскулярними та цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі. Сьогодні FDA та EMA вважають, що користь від використання препаратів тизабрі та гіленія перевищує ризики у випадку належного застосування цих препаратів, із дотриманням рекомендацій, наведених у затверджених інструкціях (рис. 5).

## Рекомендації при вторинно-прогресуючому РС (8, 16–18)

При ВП РС лікування є ефективним при наявності загострень ВП РС, що передбачають:

- 1) поступове погіршення за останні 2 роки на 1 або більше бала у тих, хто мав попередній бал EDSS < 5,5 або на 0,5 бала в тих, хто мав попередній бал EDSS 5,5–6,5;
- 2) наявність щонайменше 1 загострення за останні 2 роки.

Лікування ВП РС також є ефективним при наявності ознак запалення за даними МРТ-дослідження.

Водночас у кожному конкретному випадку рекомендується дотримуватися індивідуального підходу до кожного пацієнта, а ефективність цього лікування визначається кваліфікацією лікуючого невролога.

Ефективними визнані препарати першої лінії: IFN-beta-1b (бетаферон) та IFN-beta-1a (ребіф) підшкірно, при ВП РС із загостреннями — препарат другої лінії мітоксантрон.

## Рекомендації при первинно-прогресуючому РС (9)

Немає доказів ефективності жодного виду терапії при цій формі захворювання. Вимагається дотримання індивідуального підходу до кожного випадку захворювання за умови врахування співвідношення «ризик/користь».



**Таблиця 1. Показання до використання препаратів першої лінії патогенетичної терапії при РС**

Препарат	Дозування	Шлях введення	Варіанти РС
IFN-beta-1b (Betaferon)	250 мг через день	п/ш	КІС, РР, ВП
IFN-beta-1a (Rebif)	22 мг, 44 мг тричі на тиждень	п/ш	КІС, РР
IFN-beta-1a (Avonex)	30 мг раз на тиждень	в/м	КІС, РР
Глатирамеру ацетат (GA, Copaxone)	20 мг щодня	п/ш	КІС, РР

**Таблиця 2. Показання до використання препаратів другої лінії патогенетичної терапії при РС**

Препарат	Дозування	Шлях введення	Варіанти РС
Наталізумаб (Tysabri)	300 мг 1 раз на місяць	в/в краплинно	РР
Фінголімод (Gilenya)	0,5 мг (капсула) 1 раз на день	per os	РР
Мітоксантрон (Novantrone)	100 мг/м <sup>2</sup>	в/в краплинно	РР, ВП

У табл. 1, 2 наведені показання до лікування препаратами першої та другої лінії терапії.

Існують також інші засоби лікування РС, але вони мають низький рівень доказовості або недостатньо вивчені.

До неспецифічних засобів лікування відноситься плазмаферез, показанням до його проведення є: лікування мультифокальної вірусної лейкоенцефалопатії (герпесвірус 6-го типу), агресивний РС (кортикостероїдрезистентний РС і/або зростання більше ніж на 1 бал EDSS протягом 12 місяців), а також внутрішньовенний імуноглобулін (IVIg). Показаннями до використання останнього є РР РС, вагітність, післяпологовий період [32].

До інших засобів із низьким рівнем доказовості та вираженими побічними ефектами відносять імуносупресиори [18–29]:

- азатиоприн — РР, ВП, РС із загостреннями (визнаний препаратом 1-ї лінії у деяких країнах) [25, 26];
- метотрексат — ПП, ВП [19, 25, 29];
- циклофосфамід — резистентний до терапії РС в осіб, які молодші за 40 років [27, 28].

У ряді випадків при РС доводиться застосовувати комбіновану терапію. Мета комбінованої терапії — одночасно охопити більше ніж один механізм патогенезу РС. Тим не менше на даний час не існує жодного клінічного дослідження комбінованої терапії РС із рівнем доказовості А. На сьогодні апробовано 95 комбінацій засобів патогенетичного спрямування при цьому захворюванні, але отриманих даних ще недостатньо для застосування комбінованої терапії в клінічній практиці.

На даний момент вивчаються поєднання:

- бетаферон + копаксон;
- копаксон + авонекс;
- бетаферон + в/в імуноглобулін;
- бетаферон + мітоксантрон;
- бетаферон + азатиоприн;
- авонекс + азатиоприн.

Важливим є питання лікування дитячого РС [3]. За рівнем доказовості А у дітей після 12-річного віку ефек-

тивними визнані IFN-бета, глатирамеру ацетат (GA). Існує обмежений досвід застосування наталізумабу (Tysabri) в педіатричній практиці [31].

На сьогодні велика кількість нових ефективних ліків знаходиться в клінічних дослідженнях. У зв'язку з покращенням діагностичного процесу при РС, появою сучасних високоефективних технологій та нових ліків існують великі сподівання щодо поповнення списку лікування РС згідно з рівнем доказовості А новими медикаментозними засобами.

## Список літератури

1. Волошина Н.П. Обґрунтування лікування розсіяного склерозу // Міжнародний неврологічний журнал. — 2006. — № 4. — С. 91-98.
2. Гусев Е.И. Рассеянный склероз: достижения десятилетия // Журнал неврологии и психиатрии. — 2007. — № 4. — С. 4-15.
3. Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Рассеянный склероз у детей. — К., 2009. — 385 с.
4. Евтушенко С.К., Кваша В.И. Дренаживание грудного лимфатического протока при течении тяжелых форм рассеянного склероза // Журнал неврологии и психиатрии. — 1985. — № 7. — 93-98.
5. Завалишин И.А. Современные представления о рассеянном склерозе.
6. Негрич Т.І. Дослідження впливу солумедролу на процес апоптозу при розсіяному склерозі // Укр. мед. часопис. — 2007. — № 3. — С. 54-60.
7. Соколова Л.И. К вопросу о современных методах диагностики и лечения рассеянного склероза // Мед. вестник. — 2008. — № 1. — С. 28-32.
8. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A., Ford C.C., Goldstein J., Lisak R.P. et al. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // Neurology. — 2001. — 57 (Suppl. 5). — S16-24.
9. Куликова С.Н., Брюханов В.В. и др. Диффузная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография при рассеянном склерозе: обзор литературы // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 2. — С. 52-58.

10. Brown M.G., Kirby S., Skedgel C., Fisk J.D., Murray T.J., Bhan V. et al. How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? // *Neurology*. — 2007. — 69. — 1498-507.
11. Comi G., Filippi M., Barkhof F., Durelli L., Edan G., Fernandez O. et al. Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study // *Lancet*. — 2001. — 357. — 1576-82.
12. Kappos L., Polman C.H., Freedman M.S., Edan G., Hartung H.P., Miller D.H. et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes // *Neurology*. — 2006. — 67. — 1242-9.
13. Clerico M., Faggiano F., Palace J., Rice G., Tintore M., Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008 Apr. — 16(2). — CD005278.
14. Hartung H.P., Gonsett R., König N. et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, doubleblind randomized multicenter trial // *Lancet*. — 2002. — 360. — 2018-25.
15. Paul F., Dörr J., Würfel J., Vogel H.P., Zipp F. Early mitoxantrone-induced cardiotoxicity in secondary progressive multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2007. — 78. — 198-200.
16. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Miller D.H. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 354. — 899-910.
17. Fazekas F., Lublin F.D., Li D., Freedman M.S., Hartung H.P., Rieckmann P. et al. PRIVIG Study Group; UBC MS/MRI Research Group Collaborators. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial // *Neurology*. — 2008. — 71. — 265-71.
18. Elovaara I., Apostolskib S., Van Doorn P., Gilhusd N.E., Hietaharju A., Honkaniemi J. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases // *Eur. J. Neurol.* — 2008. — 15. — 893-908.
19. Achiron A., Kishner I., Dolev M., Stern Y., Dulitzky M., Schiff E. et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis // *J. Neurol.* — 2004. — 251. — 1133-7.
20. Fernandez O., Fernandez V., De Ramon E. Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* — 2004. — 223. — 29-34.
21. Sreeram V., Ramagopalan, Ruth Dobson et al. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways // *The Lancet Neurology*. — July 2010. — Vol. 9, Issue 7. — P. 727-739.
22. Gold R. Combination therapies in multiple sclerosis // *J. Neurol.* — 2008. — 255(Suppl. 1). — 51-60.
23. Fernandez O. Combination therapy in multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* — 2007. — 259. — 95-103.
24. Rio J., Nos C., Tintore M. et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients // *Ann. Neurol.* — 2006. — 59. — 344-52.
25. O'Rourke K., Walsh C., Antonelli G., Hutchinson M. Predicting beta-interferon failure in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2007. — 13. — 336-42.
26. Mikol D.D., Barkhof F., Chang P., Coyle P.K., Jeffery D.R., Schwid S.R. et al. REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial // *Lancet Neurol.* — 2008. — 7. — 903-14.
27. Caon C., Din M., Ching W. et al. Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — 13. — 471-4.
28. Gajofatto A., Bacchetti P., Grimes B., High A., Waubant E. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2009. — 15. — 50-8.
29. Wiendl H., Toyka K.V., Rieckmann P., Gold R., Hartung H.P., Hohlfeld R., Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations // *J. Neurol.* — 2008. — 255. — 1449-63.
30. Ramtahal J., Jacob A., Das K., Boggild M. Sequential maintenance treatment with glatiramer acetate after mitoxantrone is safe and can limit exposure to immunosuppression in very active, relapsing remitting multiple sclerosis // *J. Neurol.* — 2006. — 253. — 1160-4.
31. Le Page E., Edan G. Long-term experience with induction treatment regimens in multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* — 2009. — 277 (Suppl. 1). — S46-9.
32. Huppke P., Stark W., Zürcher C., Huppke B., Brück W., Gärtner J. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis // *Arch. Neurol.* — 2008. — 65. — 1655-8.

Отримано 26.06.12 □

Негрич Т.И., Евтушенко С.К., Сорокин Б.В., Москаленко М.А.  
Львовский национальный медицинский университет  
им. Данила Галицкого  
Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького

#### ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЙННОГО СКЛЕРОЗА

**Резюме.** Приведены данные по патогенетическому лечению рассеянного склероза с позиции доказательной медицины. Рассмотрены лечение разных вариантов течения рассеянного склероза препаратами первой и второй линии патогенетической терапии, схемы эскалации терапии, а также комбинированная терапия, лечение беременных и детей с рассеянным склерозом.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, патогенетическое лечение, варианты течения рассеянного склероза.

Nehrych T.I., Yevtushenko S.K., Sorokin B.V., Moskalenko M.A.  
Lviv National Medical University named  
after Danylo Galytsky  
Donetsk National Medical University  
named after M. Gorky, Ukraine

#### EVIDENCE BASIS OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC METHODS FOR MULTIPLE SCLEROSIS

**Summary.** Article describes the evidence-based data on the pathogenetic treatment of multiple sclerosis (MS). It is presented the treatment of different MS forms with the first and second line drugs, escalation treatment schemes, combined therapy, treatment of pregnant women and children with MS.

**Key words:** multiple sclerosis, pathogenetic treatment, forms of multiple sclerosis.