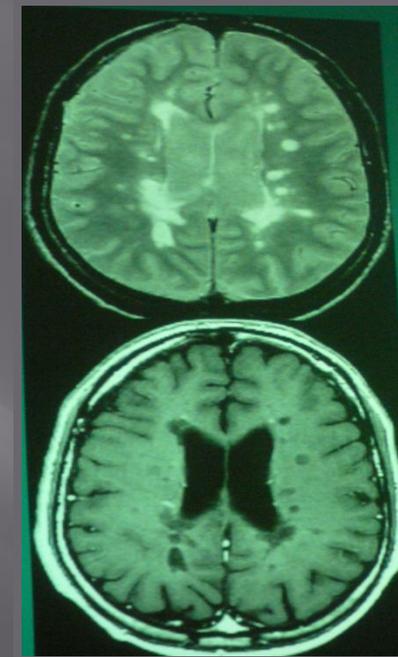


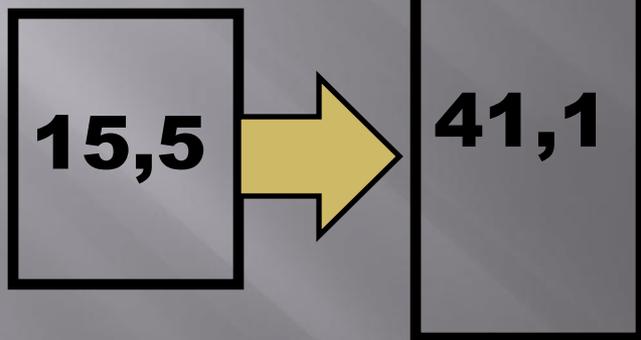
Современные аспекты терапии рассеянного склероза



И.В. Смагина
г. Барнаул, 2011

В Алтайском крае зарегистрировано 1040 больных РС (01.01.2011)
Стандартизированный
на европейское население показатель – 37,3

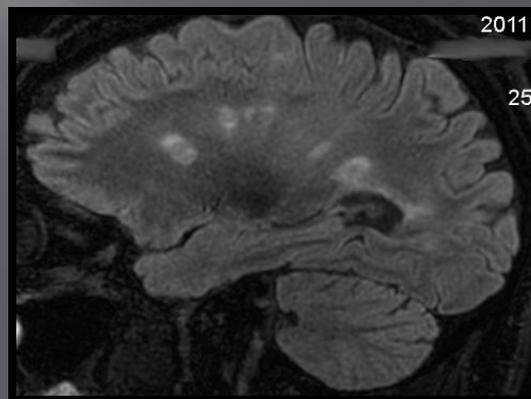
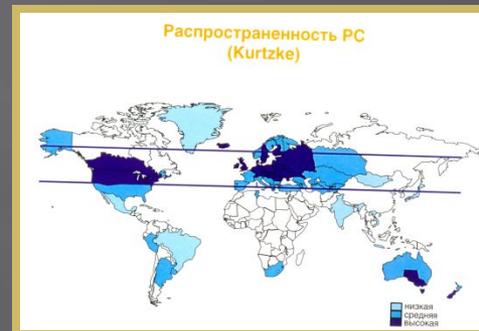
Распространенность РС на
100 000 населения:



Иерусалимский А.П.,
и др., 1984

Смагина И.В.,
Ельчанинова С.А.
Федянин А.С.,
2010 г.

Увеличение
распространенности РС в **2,7** раза



Рассеянный склероз. Обострение

1. какой кортикостероид предпочтительнее
2. доза
3. длительность приема

Препараты:

- ▣ Метипред (Солу-медрол)
- ▣ Дексаметазон
- ▣ Преднизолон

Действие

Противоотечное

Противовоспалительное

Мембраностабилизирующее

- ▣ **1000** мг метипред
- ▣ **1250** мг преднизолона
- ▣ **187,5** мг дексаметазона



Препараты изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС) первой линии

критерий доказательности класса А

- **Высокодозные интерфероны:**
- *ребиф, бетаферон*
- **Низкодозные интерфероны:** авонекс
- глатирамера ацетат (копаксон)

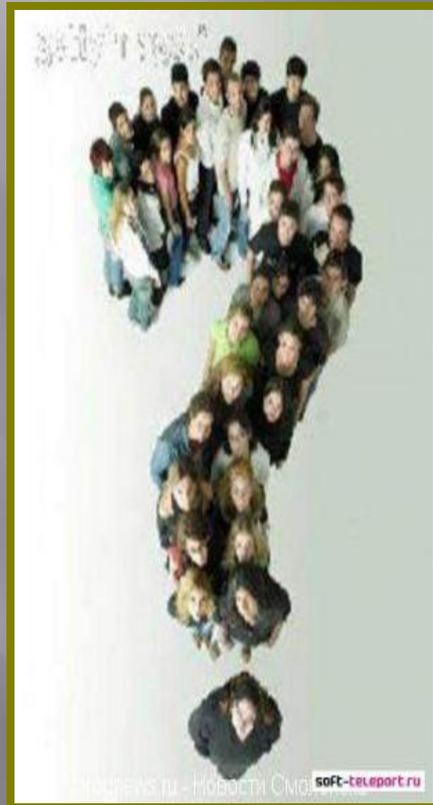
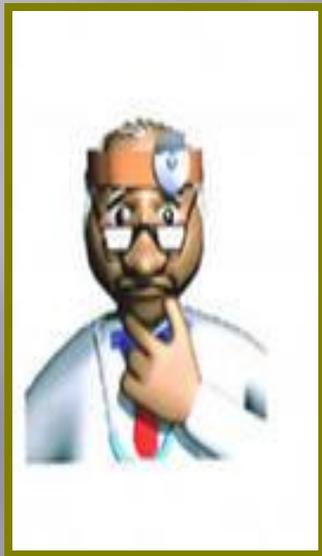


Биоаналоги зарегистрированные в РФ

- экставиа (**INF β -1b**)
- генфаксон (**INF β -1a**)
- ронбетал (**INF β -1b**)
- синновекс (**INF β -1a**)



Что делать при неоптимальном ответе на ПИТРС 1 линии ?



1. **Переход внутри ПИТРС первой линии и (или)**
2. **Иммуносупрессивная терапия**
3. **Препараты второй линии**

Доктор



иммуносупрессия

митоксантрон

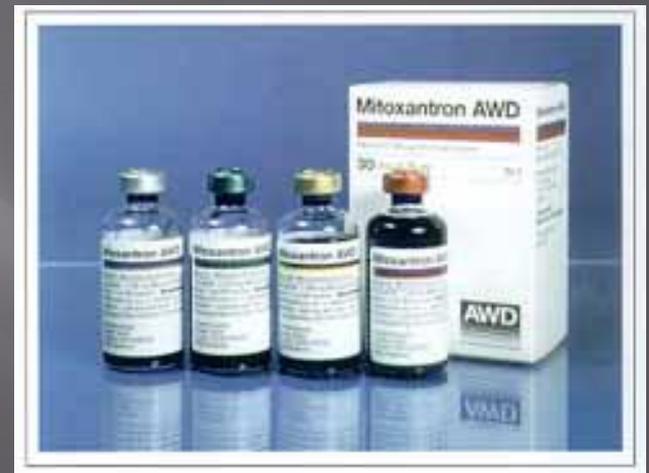
Показания к применению при РС:

- Более 2 обострений в год
- Вторичное прогрессирование с обострениями

Осложнения

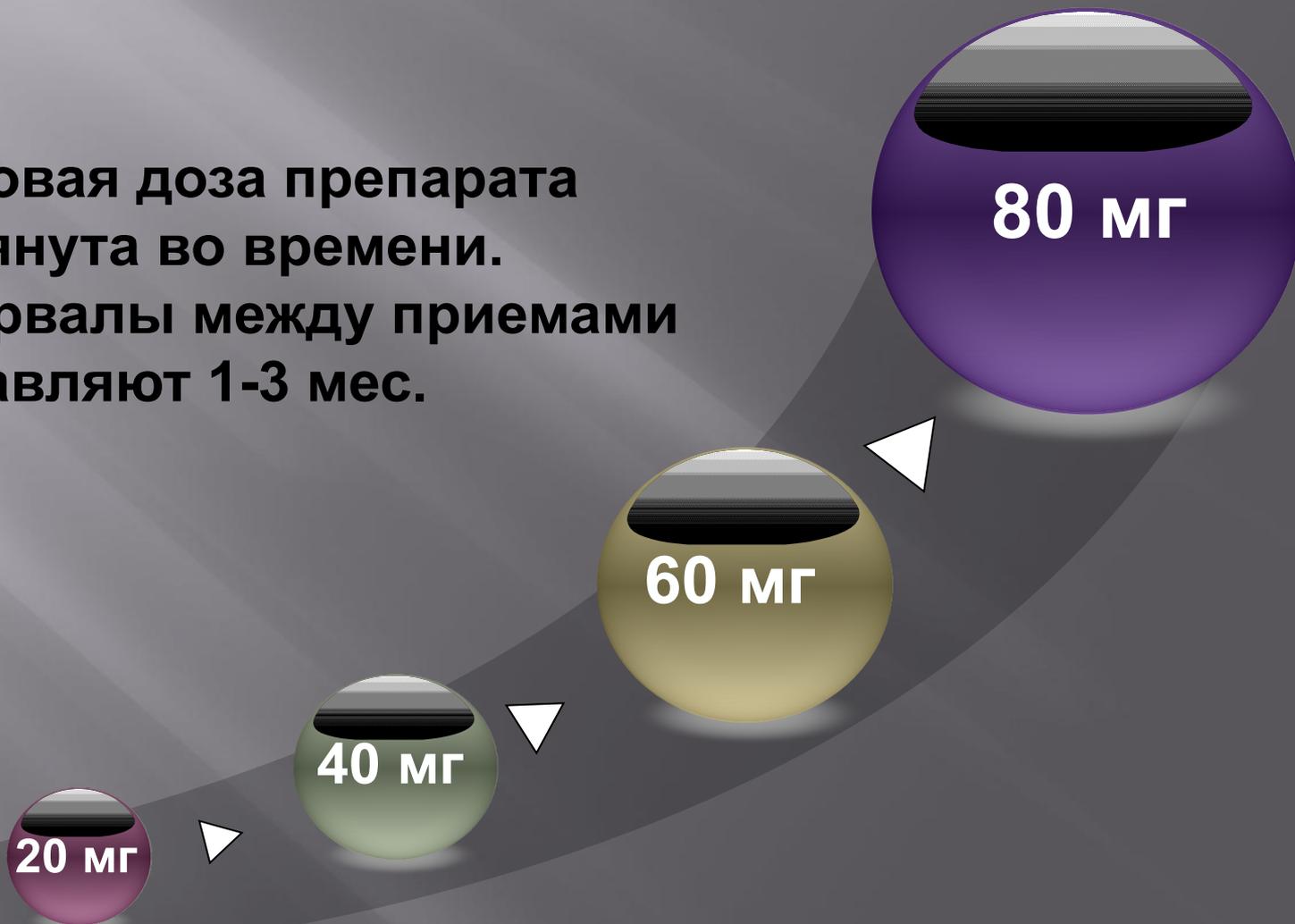
(при суммарной кумулятивной дозе препарата выше 80 мг/м²)

- кардиомиопатия
- острый миелолейкоз
- аменорея



Митоксантрон. дозирование препарата

Курсовая доза препарата
растянута во времени.
Интервалы между приемами
составляют 1-3 мес.



Опыт применения митоксантрона в н/о ГУЗ ККБ

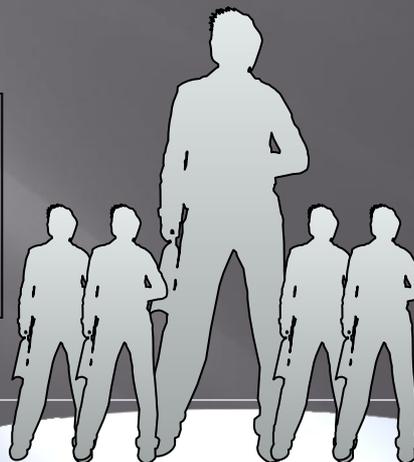
8



12
человек

Средний возраст
пациенток 38 лет
EDSS 5,0

4



Средний возраст
пациентов 43 года
EDSS 7,0

Новые препараты для лечения РС зарегистрированные в РФ

- Кладрибин (мовектро)*
- Финголимод (гилениа) FTY 720 * *
- Натализумаб (тизабри) * * *



* CLARITY- основополагающее исследование Кладрибина в таблетках при РС

* * исследования TRANSFORMS, FREEDOMS

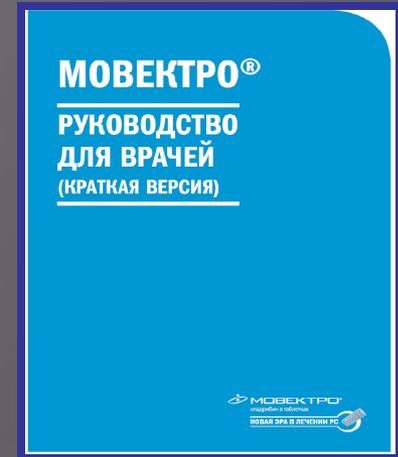
* * * Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al, for the AFFIRM Investigators.

A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899-910.



Мовектро

(Кладрибин в таблетках)
Показания к применению



- Высокая активность заболевания
- Низкая эффективность препаратов ПИТРС 1 линии
- Непереносимость ПИТРС 1 линии
- низкая приверженность к ПИТРС 1 линии (*инъекции*)

Режим дозирования: 2 курса: 1, 5, 49, 53 неделя.

Нежелательные явления:

лимфопения (*назофарингит, инфекции мочеполовые, опоясывающий герпес*)

вторичные злокачественные образования (?)





Финголимод (гилениа)(FTY720)

Показания к применению

- Высокая активность заболевания
- Низкая эффективность препаратов ПИТРС 1 линии
- Непереносимость ПИТРС 1 линии
- низкая приверженность к ПИТРС 1 линии (*инъекции*)

Режим дозирования: ***0.5 мг (1 капсула) – 1 раз в сутки***

Нежелательные явления:

- инфекционные осложнения
- кардиотоксическое действие (брадикардия, А-V блокада)
- отек макулы
- повышение печеночных ферментов



Натализумаб (тизабри)

(блокирует молекулы адгезии)

- дата регистрации в РФ: 2010 г
- Торговое название: **тизабри**
- международное название : натализумаб



1. Препятствует адгезии лейкоцитов

2. Препятствует проникновению лейкоцитов через ГЭБ

3. Способствует апоптозу лейкоцитов



Натализумаб (тизабри)

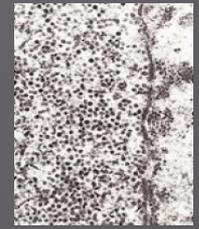
Режим дозирования: 300 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели

Нежелательные явления:

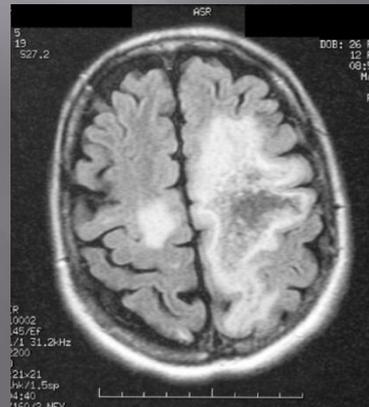
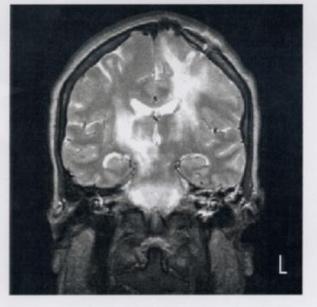
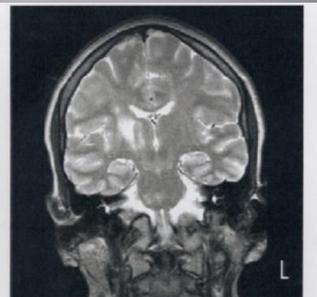
- Нарушение функции печени
- Гиперчувствительность
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)
- инфекции



Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

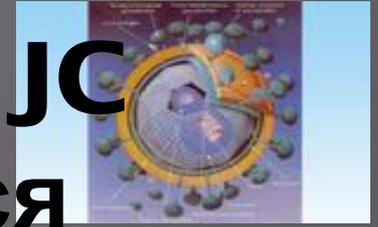


1958: первое описание ПМЛ Aström et al
1971: выделение вируса JC Padgett et al
8 генотипов, генотип 2 ассоциирован с ПМЛ



ПМЛ – редкое прогрессирующее, в основном фатальное, демиелинизирующее заболевание ЦНС, вызванное реактивацией существующего в латентном состоянии JC вируса при иммунодефиците

Специфические АТ к JC вирусу определяются



- ▣ У детей старше 11 лет – в **50%** случаев
- ▣ У лиц старше 30 лет – в **80%** случаев
- ▣ *Периодическое выделение JC вируса методом ПЦР в моче у 30% здоровых лиц и в ткани миндалин – 39%*

Клиника ПМЛ

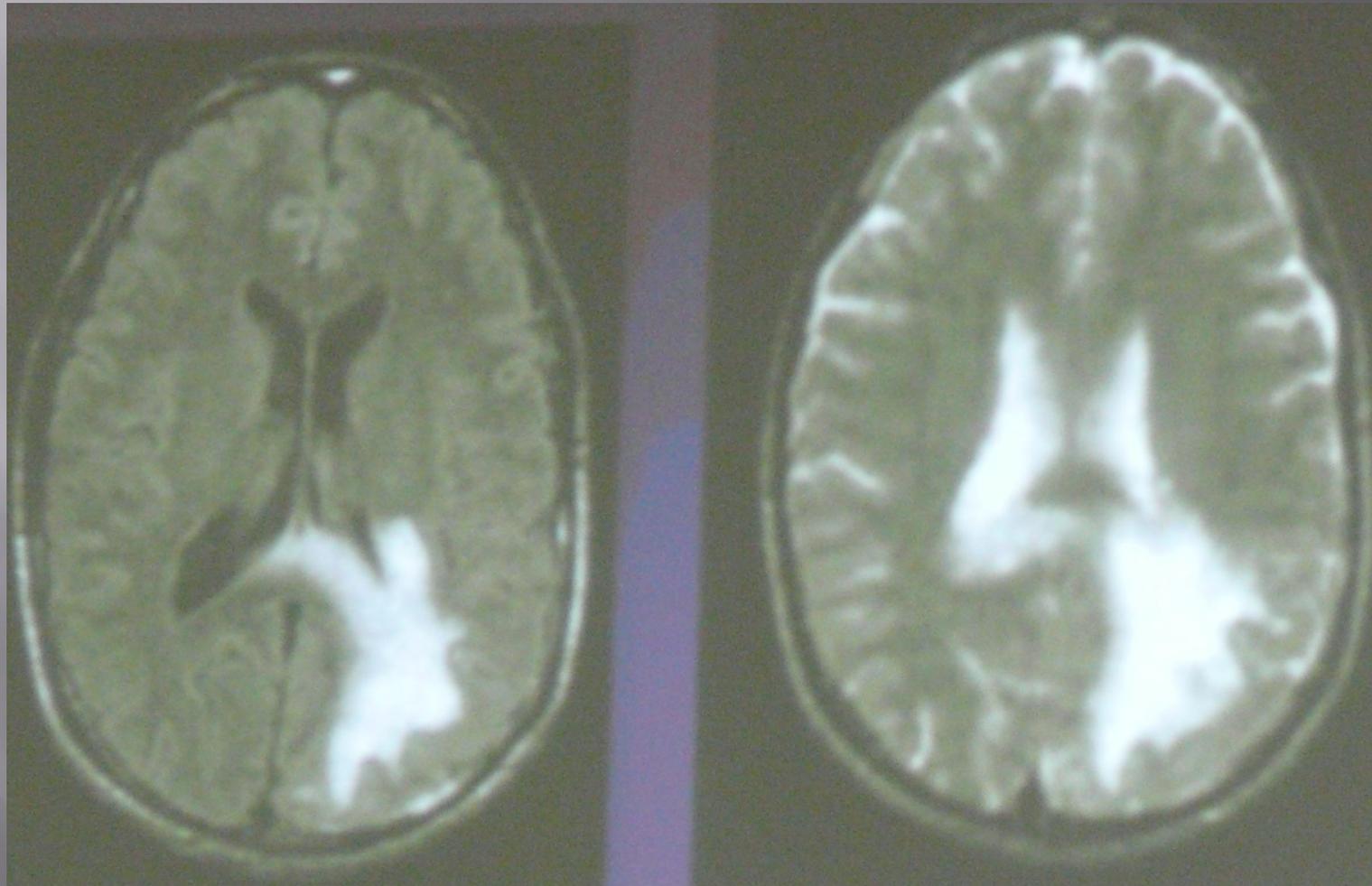


- Когнитивные и поведенческие нарушения (50%)
 - двигательные нарушения (40%)
 - нарушения речи (30%)
 - нарушения зрения (26%)
 - судороги (17%)
 - в конечной стадии наблюдается глубокая деменция, кома и гибель больного
- Течение варьиabelно, летальный исход наступает в течение 6-12 месяцев

Состояния вызывающие ПМЛ

- ▣ ВИЧ/СПИД – 80%
- ▣ Злокачественные опухоли – 13%
- ▣ Трансплантация органов и тканей – 5%
- ▣ Аутоиммунные заболевания (СКВ, склеродермия итд) – 2%
- ▣ Иммуносупрессивная терапия
- ▣ На терапии натализумабом: риск 0.9 на 1000 пациентов (2010 г)

нейровизуализация



Лечение ПМЛ



- ▣ Противовирусные препараты (*ВААРТ, IL-2*)
- ▣ Цитостатики
- ▣ Антагонисты серотониновых рецепторов (атипичные антипсихотики)
- ▣ Противомаларийные средства (мефлокин)
- ▣ Трансплантация стволовых клеток костного мозга

Ведется активный поиск новых препаратов для лечения рассеянного склероза

- Моноклональные антитела: *даклизумаб, алемтузумаб, ритуксимаб*
- Статины
- Инсулиноподобный фактор роста – 1
- Вакцинация Т-клетками
- Блокаторы фосфодиэстеразы: *циломиласт*
- *Лаквинимод*
- *Фумарат*
- Иммуносупрессоры: *Терифлюнамид*
- Дозозависимый эффект копаксона
- Ингибиторы каспаз (апоптоз, нейропротекция)
- Заместительная терапия аутологичными мезенхимальными стволовыми клетками итд



Современные аспекты терапии рассеянного склероза

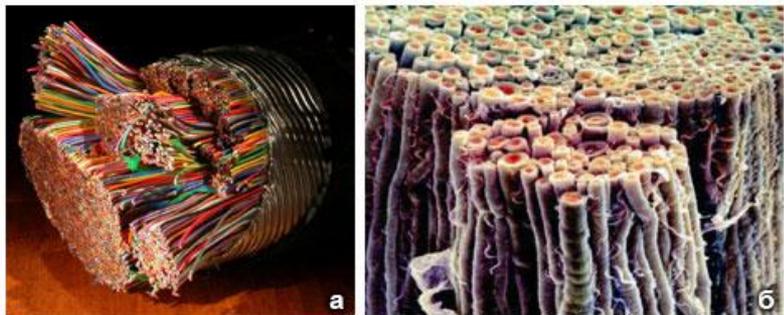
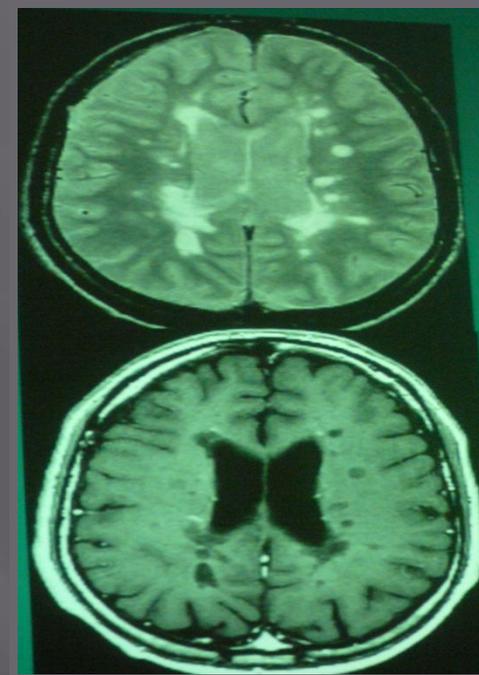


Рис.1 а - провод электросети б - проводник нервной системы (цветное сканирование электронным микроскопом)



И.В. Смагина
г. Барнаул, 2011

Интерфероны бета

- Снижают число активированных клеток
- Вызывают сдвиг провоспалительного ответа в сторону противовоспалительного
- Подавляют миграцию Т-клеток через ГЭБ
- В ЦНС ингибирует образование воспалительных медиаторов

Глатирамера ацетат (копаксон)

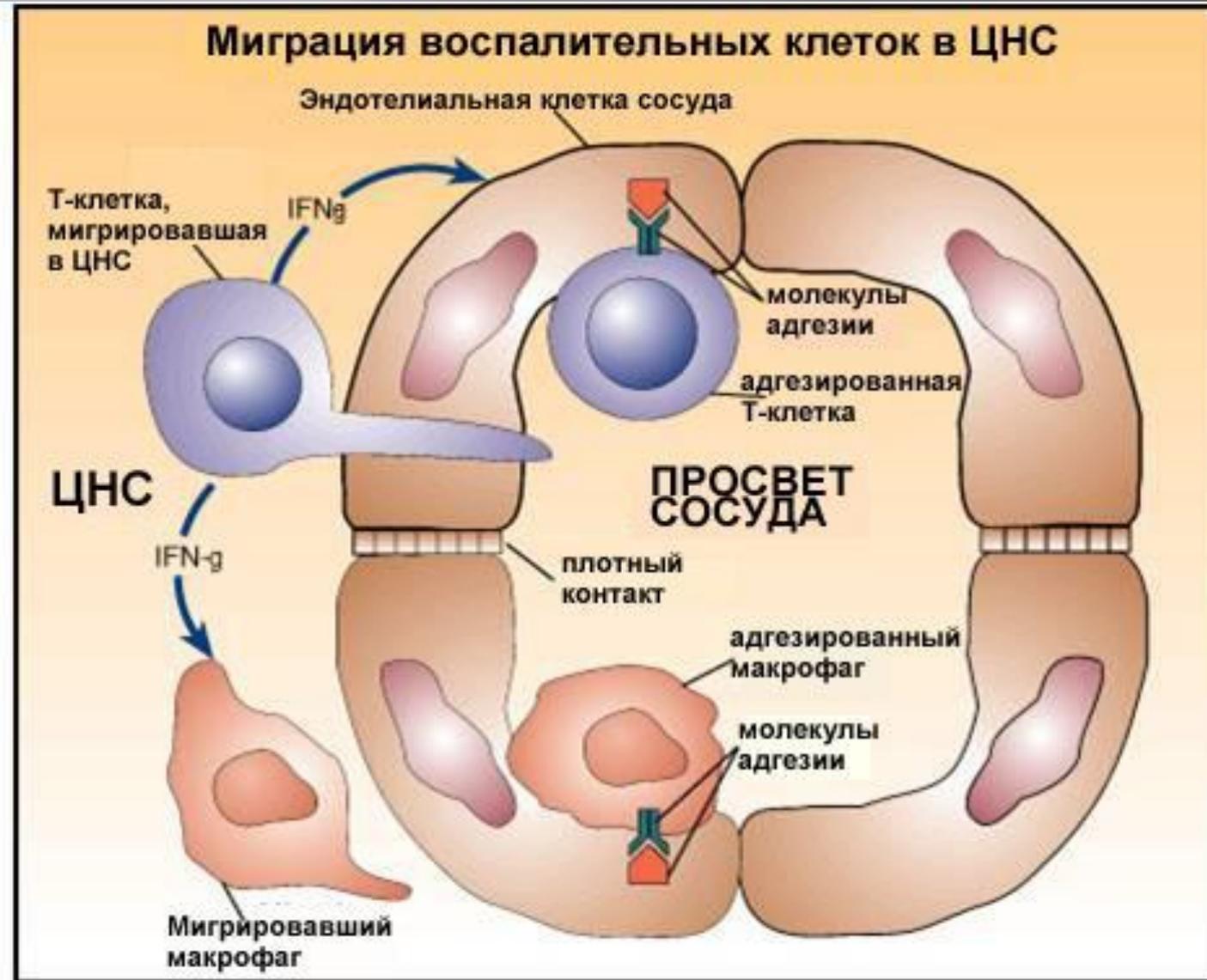
- Снижает активацию Т-клеток в периферической крови
- ???

Патогенез рассеянного склероза

5 ключевых этапов

- 1. активация Т-клеток
- 2. пролиферация активированных Т-клеток
- 3. привлечение В-клеток и моноцитов
- 4. миграция Т-клеток через ГЭБ
- 5. индукция демиелинизации

Двуликий Янус



Митоксантрон- ингибирует ключевой фермент биосинтеза ДНК и РНК (*топоизомераза II*)

- Ингибирует активацию Т-клеток
- Вызывает апоптоз Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток
- Подавляет пролиферацию Т, В-клеток и макрофагов
- В ЦНС ингибирует демиелинизацию

- ▣ Повышенный риск развития онкологических заболеваний, инфекций
- ▣ Дозозависимая кардиотоксичность (140 мг/м²)

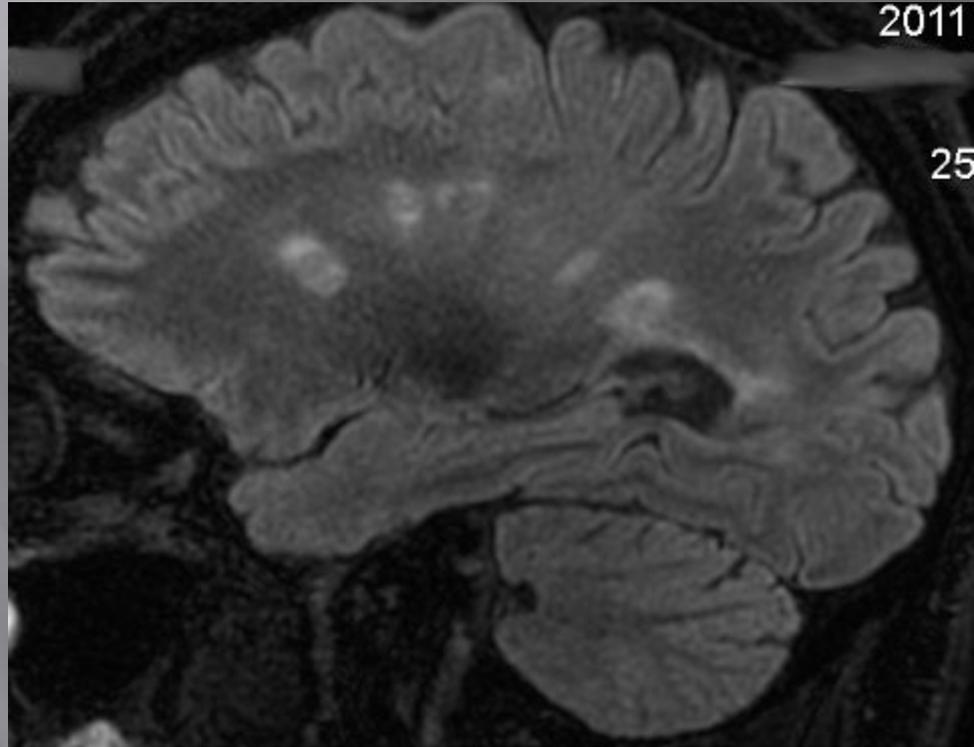
Показания к применению Митоксантрон

Агрессивный РС

Неоптимальный ответ на ПИТРС 1 линии
(клинически, радиологически)

ПИТРС первой линии

Бета-интеферон-1b	Бета-интеферон-1a		Глатирамера ацетат (Копаксон)
(Бетаферон, Экставиа, Ронбетал)	Ребиф	Авонекс	
250мкг ш/к, через день	22мкг и 44 мкг ш/к, 3 раза в неделю	30мкг в/м 1 раз в неделю	20 мг ш/к ежедневно
ремитирующий, вторично- прогрессирующий с обострениями РС	ремитирующий, вторично- прогрессирующ ий с обострениями РС	ремитирующий РС	ремитирующий РС
С 18 лет	С 14 лет	С 18 лет	С 18 лет



2011

25