

Тема: Развитие у пациентов с
рассеянным
склерозом прогрессирующей мульти
фокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ)
после применения препаратов
второй линии ПИТРС (натализумаб).

Выполнила: Утарова Г.Т. резидент-невролог, 202 гр.
Проверила: Кошмаганбетова Г.К.

АКТУАЛЬНОСТЬ.

- Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным воспалительным и нейродегенеративным заболеванием, в основе которого лежит нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, в результате чего Т-клетки проникают в центральную нервную систему, происходит поражение миелиновых оболочек и запускается каскад аутоиммунных воспалительных реакций. Итогом этих процессов является образование очагов демиелинизации, глиоза и аксональной дегенерации, что клинически проявляется нарушениями неврологических функций, накопление которых приводит к инвалидизации больных.
- **В настоящее время достигнут определенный успех в терапии больных рассеянным склерозом. Однако препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), первой линии не всегда способствуют стабилизации аутоиммунного процесса при данном заболевании. При агрессивных труднокурабельных формах рассеянного склероза успешно применяются ПИТРС второй линии, к которым относится препарат натализумаб. С учетом возможных рисков развития оппортунистической инфекции на фоне терапии натализумабом была создана программа стратификации рисков развития прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии (ПМЛ). Четкое следование алгоритму ведения больных РС в рамках данной программы позволяет минимизировать риски возникновения осложнений и успешно проводить терапию при труднокурабельном течении заболевания.**
- Моноклональное антитело natalizumab (NTZ) является высокоэффективным лечением для пациентов с рассеянным склерозом (MS). Однако этот препарат связан с повышенным риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), оппортунистической инфекции центральной нервной системы (ЦНС), вызванной полиомавирусом Джона Каннингема (JCV).



ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

- *показать влияние применения препарата второй линии ПИТРС-натализумаба при рецидивирующе-ремитирующем рассеянном склерозе (РРС) на развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) .*

ГИПОТЕЗА

- «Нулевая»-лечения РРРС препаратами второй линии ПИТРС(натализумаб) не влияет на развитие ПМЛ.
- «Альтернативная»- лечение РРРС препаратами второй линии ПИТРС(натализумаб) приводит к развитию ПМЛ.

ЗАДАЧИ

- Произвести литературный обзор
- Определить группы пациентов генеральной совокупности для формирования выборки.
- Методом случайной выборки распределить пациентов на две группы:
 - 1. получающие препараты второй линии ПИТРС (натализумаб)
 - 2. не получающие препараты второй линии ПИТРС
- Проанализировать результаты анализов и сделать заключение.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Открытое рандомизированное контролируемое исследование**
- (т.к. наличие контролируемой группы, ясные критерии включения и исключения больных, однородность групп)

ВЫБОРКА

- На базе неврологического отделения БСМП находились на лечении 31 больных с РППС. Средний возраст пациентов на момент начала составил 31,9 года, средняя длительность заболевания $-10,4 \pm 7,6$ года (от 1 до 34 лет), средний балл по шкале EDSS – 3,69 баллов (от 2,5 до 5,5 балла). У всех больных ранее была зарегистрирована неэффективность ПИТРС первой линии – среднегодовая частота обострений до начала терапии препаратом натализумаб составляла от 1 до 4 обострений в год. Натализумаб назначался, согласно инструкции по применению, в виде инфузий внутривенно капельно 1 раз в 4 нед.
- 11 пациентов из 31 пройдут 26 курсов терапии препаратом натализумаб в течение 12 месяцев с постоянным ежеквартальным мониторингом общеклинических и биохимических показателей крови с целью контроля возможных побочных эффектов, 10 пациентов продолжают лечение по первой линии ПИТРС.
- Выборка-удобная(т.к. все пациенты на уровне стационара).

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- 1. Пациенты с рецидивирующе-ремиттирующим типом рассеянного склероза (RRPS)
- 2. Подтвержден диагноз- РС по критериям (анамнез, физикальное обследование пациента, МРТ головного мозга: наличие не менее 3-4 очагов демиелинизации в белом веществе головного и/или спинного мозга или появление хотя одного нового очага при контрастировании., два или более эпизодов ухудшения, разделённых периодом не менее 1 мес. и продолжительностью не менее 24 ч.; Анализ ликвора: лимфоцитарный плеоцитоз и увеличение иммуноглобулинов G в ликворе; медленное, постепенное прогрессирование процесса на протяжении, по крайней мере, 6 мес.; заболевание начинается в возрасте от 10 до 50 лет включительно;
- 3. Пациенты с 2,9-5,5 баллами по критериям расширенной шкалы оценки степени инвалидизации (EDSS) Куртцке
-
- 4. Неудачный ответ на предыдущее лечение препаратами первой линии ПИТРС.
-

баллы	DSS	EDSS
1	нет нарушений	1.0 — нет нарушений 1.5 — нет нарушений
2	небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения	2.0 — амбулаторный больной 2.5 — амбулаторный больной
3	умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация	3.0 — умеренные нарушения 3.5 — умеренные нарушения, амбулаторный больной
4	относительно выраженная слабость, до 12 часов в день может находиться в вертикальном положении, себя обслуживает полностью	4.0 — как в DSS, больной себя обслуживает, может пройти без помощи и отдыха 500 м 4.5 — требуется минимальная помощь, может работать полный день, пройти без помощи и отдыха 300 м
5	самостоятельная ходьба на небольшие расстояния, неполный рабочий день	5.0 — может пройти без помощи и отдыха 200 м, неполный рабочий день 5.5 — может пройти без помощи и отдыха 100 м, неполный рабочий день
6	ходьба только при поддержке	6.0 — односторонняя поддержка при ходьбе на расстояние 100 м 6.5 — постоянная поддержка с 2-х сторон для ходьбы на 20 м без отдыха
7	активность в пределах кресла-коляски, сам в ней передвигается, садится	7.0 — может передвигаться в кресле-коляске весь день 7.5 — необходима помощь при передвижении в кресле-коляске, не может быть в ней весь день
8	ограничен кроватью или креслом, себя обслуживает с помощью рук	8.0 — как в DSS 8.5 — эффективно использует руки, но трудности в самообслуживании
9к	полностью прикован к постели и беспомощен	9.0 — прикован к постели, возможно общение и еда 9.5 — беспомощен, не может говорить, есть, глотать

Примечания [\[править \]](#) [\[править код \]](#)

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

- 1. пациенты с болезнью Крона, Васкулитами: синдром Шегрена, узелковый полиартериит, системная красная волчанка, Болезнью Бехчета. Нейроборрелиозом, Острый рассеянный энцефаломиелитом, СПИД.
- 2. Гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ;
- 3. Уже развившаяся прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ);
- 4. Повышенный риск инфекции условно-патогенными микроорганизмами, в т.ч. иммунодефицитные состояния (например, больные, получающие или получавшие иммунодепрессанты, такие как митоксантрон или циклофосфамид.
- 5. Одновременное применение с другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза;
- 6. Злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи;
- 7. Дети и подростки младше 18 лет.
- 8. беременность и\или период лактации.
-

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВОПРОС

- **Вопрос:** Приведет ли к развитию прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) применение Натализумаба в виде инфузий внутривенно капельно 1 раз в 4 нед. у 11 пациентов с РРРС по сравнению с 10 пациентами с тем же диагнозом, принимающих препараты первой линии ПИТРС в течении 12 месяцев.
- **R-** пациенты с установленным диагнозом РРРС .
- **I-** Натализумаб в виде инфузий внутривенно капельно 1 раз в 4 нед.
- **C-** применение препаратов первой линии ПИТРС
- **O-** Неблагоприятный- развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ).
- **T-** 12 месяцев.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

- Одобрено КЭ
- Информированное согласие от пациентов с полным раскрытием всей необходимой информацией на понятном языке (на 2-х языках), крупный шрифт в 2-х экземплярах
- Пациенты имеют право отказаться на любой стадии исследования
- Действие в интересах пациента

- **Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry.**

- Prosperini L¹, de Rossi N², Scarpazza C², Moiola L³, Cosottini M⁴, Gerevini S⁵, Capra R²; Italian PML study group.

- **Author information**

- **Abstract**

- **BACKGROUND:**

- The monoclonal antibody natalizumab (NTZ) is a highly effective treatment for patients with multiple sclerosis (MS). However, this drug is associated with increased risk of developing Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML), an opportunistic infection of central nervous system (CNS) caused by the John Cunningham polyomavirus (JCV).

- **OBJECTIVE:**

- To describe the 12-month clinical course of 39 patients with MS (28 women, 11 men) who developed NTZ-related PML after a mean exposure of 39 infusions.

- **METHODS:**

- An Italian independent collaborative repository initiative collected and analyzed socio-demographic, clinical, magnetic resonance imaging (MRI) data and number of JCV-DNA copies detected on cerebrospinal fluid (CSF) samples of patients diagnosed as affected by NTZ-related PML. The evolution of disability, measured by the Expanded Disability Status Scale, was assessed at NTZ start, at PML diagnosis and after 2, 6 and 12 months from PML diagnosis. The effect of clinical and paraclinical characteristics at PML diagnosis on the final outcome was also investigated.

- **RESULTS:**

- Ten patients (25.6%) were diagnosed before 24 NTZ infusions. In six cases (15.4%) the PML suspect was made on the basis of highly suggestive MRI findings in absence of any detectable change of clinical conditions (asymptomatic PML). In patients with symptomatic PML, the diagnosis was quicker for those who presented with cognitive symptoms (n = 12) rather than for those with other neurological pictures (n = 21) (p = 0.003). Three patients (7.7%) died during the 12-month observation period, resulting in a survival rate of 92.3%. Asymptomatic PML, more localized brain involvement and gadolinium-enhancement detected at MRI, as well as lower viral load were associated with a better disability outcome (p-values < 0.01).

- **CONCLUSION:**

- Our findings support that early PML diagnosis, limited CNS involvement and initial signs of immune restoration are associated with a better outcome and higher survival rate, and confirm the utility of MRI as a surveillance tool for NTZ-treated patients.

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВОПРОС ПО СТАТЬЕ

- **Вопрос:** Приведет ли к прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) применение препарата натализумаб у 39 пациентов с установленным диагнозом РРС.
- Р- 39 пациентов с установленным диагнозом РРС.
- I-применение препарата натализумаб
- С- нет сравнения.
- О-развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ).
- Т- 12 недель.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СТАТЬЕ

- **Описание серий случаев**
- (т.к. исследуется одно и то же вмешательство-применение натализумаба у отдельных последовательно включенных больных без группы контроля).

СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ВЫБОРКИ ПО СТАТЬЕ

- В данном клиническом исследовании принимали участие 39 пациентов с РРРС (28 женщин, 11 мужчин), принимавших натализумаб на протяжении 12 недель.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПО СТАТЬЕ

- Сходные случаи по социально-демографическим, клиническим критериям, изменениям на магнитно-резонансной томография (МРТ данные) и числу копий JCV-ДНК , обнаруженных в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов страдающих РРРС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Compstone A. McAlpine's Multiple Sclerosis. — London: Churchill Livingstone, 1998.
2. Rao S.M. et al. // Neurology. — 1991. — 41. — 685-91.
3. Rao S.M. et al. // Neurology. — 1991. — 41. — 692-6.
4. Ebers G.C. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2001. — 71 (Suppl. 2). — 16-19.
5. Sadovnick A.D. et al. // Neurology. — 1992. — 42. — 991-4.
6. Sadovnick A.D. et al. // Neurology. — 1991. — 41. — 1193-6.
7. Lublin F.D., Reingold S.C. // Neurology. — 1996. — 46. — 907-11.
8. Calabresi P.A. et al. // Ann. Neurol. — 1997. — 41. — 669-74.
9. Graber J. et al. // J. Neuroimmunol. — 2005. — 161. — 169-76.
10. Rudick R.A., Sandrock A. // Expert Rev. Neurother. — 2004. — 4. — 571-80.
11. PRISMS, Study and Group et al. // Lancet. — 1998. — 352. — 1498-1504.
12. IFNB Multiple Sclerosis Study Group // Neurology. — 1993. — 43. — 655-61.