

Лечение РС. Перспективы.

Камалова Г.М.

Рассеянный склероз - хроническое аутоиммунное заболевание, при котором поражается миелиновая оболочка* спинного и головного мозга.



Типы течения:

- Реммитирующий
- Вторично-прогрессирующий
- Первично-прогрессирующий
- Прогрессирующий рецидивирующий
- Доброкачественный

Диагностика:

- Золотой стандарт - МРТ ГМ и СМ
- ЦСЖ, Кровь на олигоклональные АТ
- Вызванные зрительные потенциалы

См. Критерии
МакДональда (2010 г.)

Клиническая картина:

- * Диссеминация во времени и пространстве
- * Симптом Лермитта
 - Снижение остроты зрения, дефекты полей зрения, межъядерная офтальмоплегия
- Дискоординация, нарушение походки
- Дизартрия, дисфагия
- Спастичность
- Парезы
- Нарушения тазовых функций
- Когнитивные и эмоциональные расстройства

Лечение обострений

Пульс-терапия кортикостероидами.

- Пример схемы:

В/в введение метилпреднизолона 1000 мг/сут в течение 3-7 дней + затем per os преднизолон - 4 дня по 200 мг, 4 дня по 100 мг, 2 дня по 50 мг и далее, снижая дозу каждый день на 10 мг.

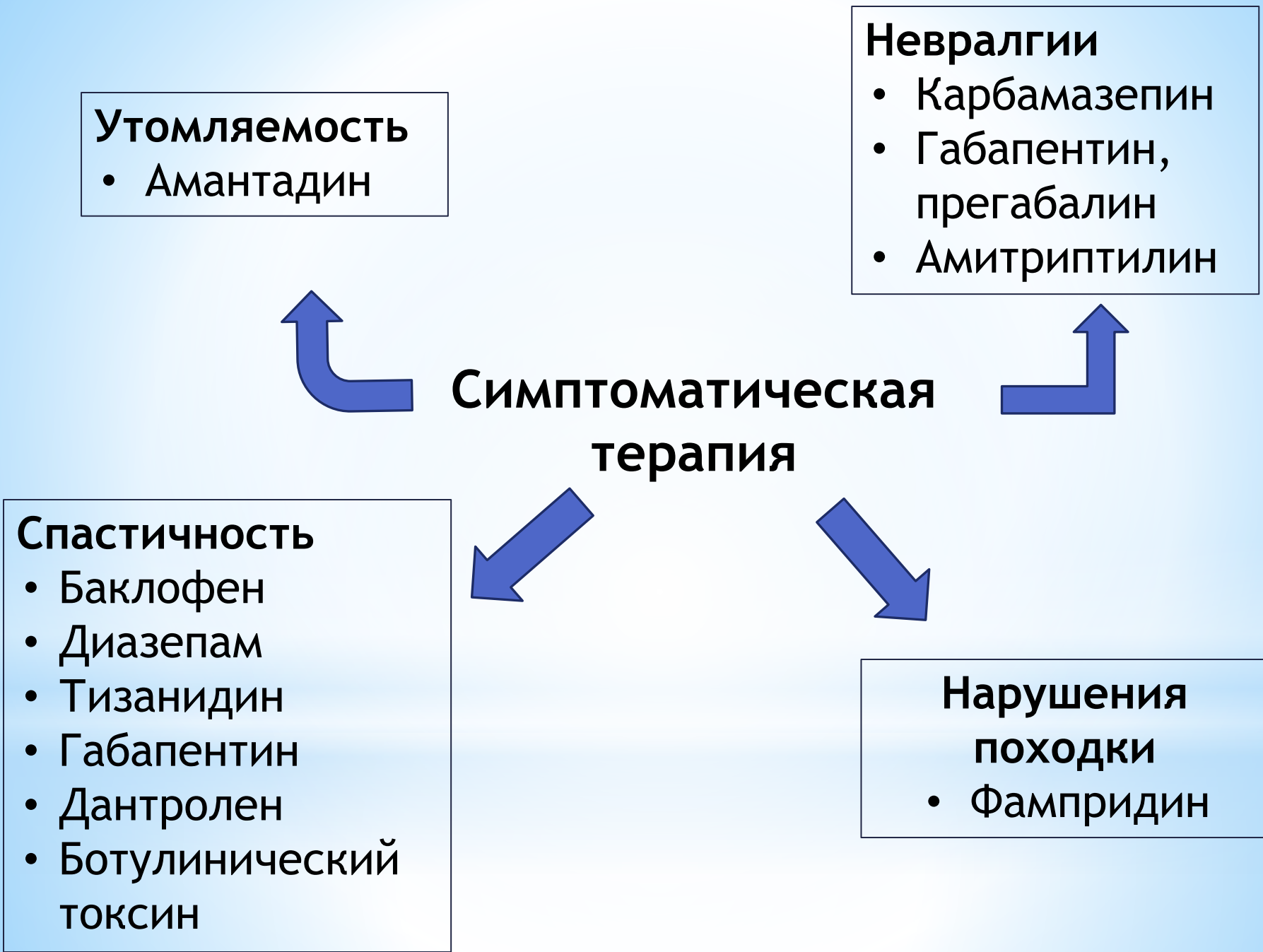
Утомляемость

- Амантадин

Невралгии

- Карбамазепин
- Габапентин,
прегабалин
- Амитриптилин

Симптоматическая терапия



Спастичность

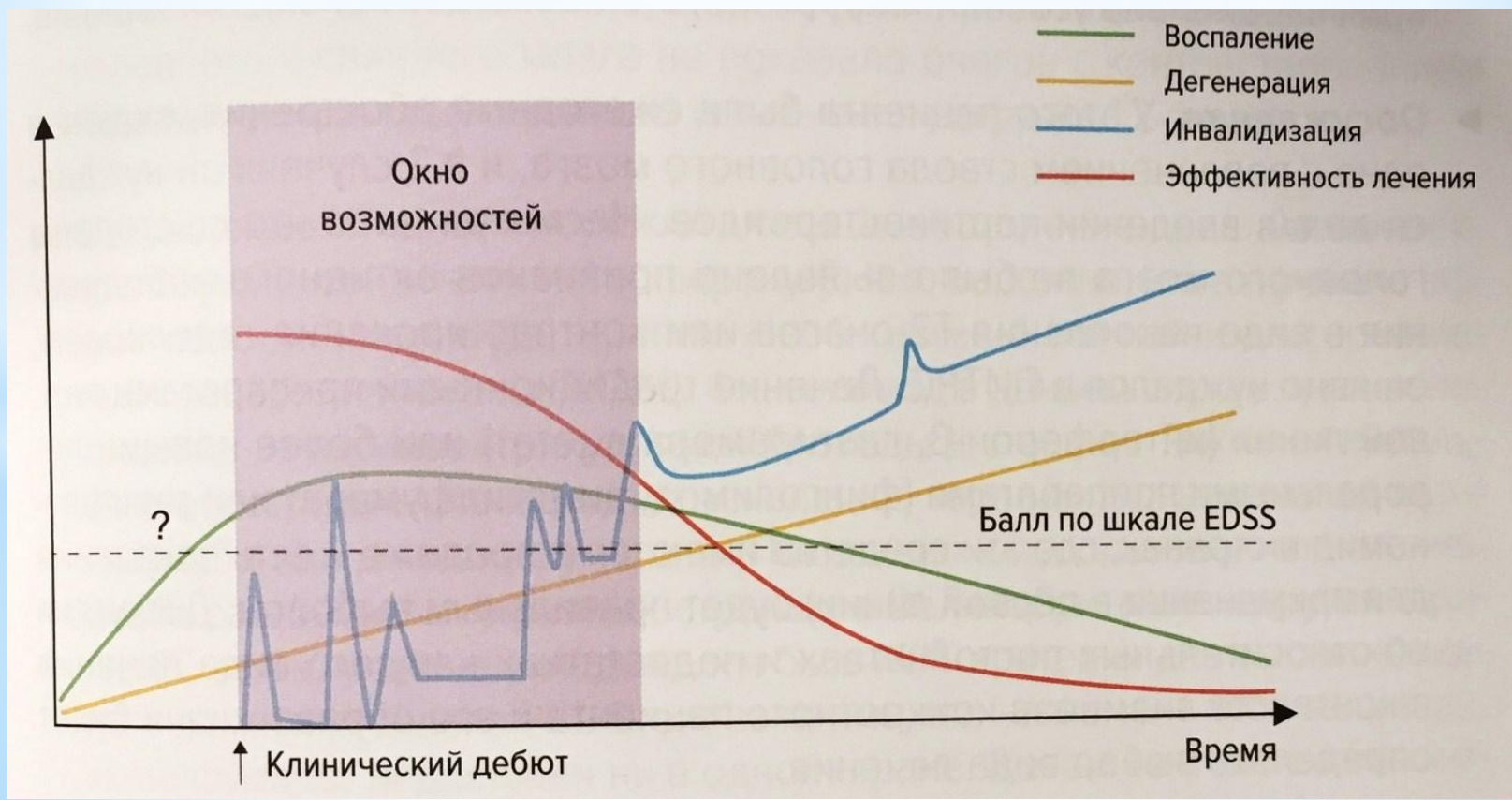
- Баклофен
- Диазепам
- Тизанидин
- Габапентин
- Дантролен
- Ботулинический
ТОКСИН

Нарушения походки

- Фампридин

Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС)

- Применяются у амбулаторных пациентов с ремиттирующим РС.
- Снижают частоту заболевания и замедляют скорость накопления очагов на МРТ.



Выбор оптимального препарата при первичной диагностике РС

Диагноз РС установлен и сомнения не вызывает, полностью исключены другие причины хронического многоочагового поражения преимущественно белого вещества мозга

Принятие решения о начале курса ПИТРС

При злокачественном течении (несколько тяжелых инвалидизирующих обострений в течение года и наличие Gd+T1-очагов или наличие быстрого нарастания очагового поражения на T2-взвешенных изображениях)

ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

β-ИФН-1a
н/д в/м

**β-ИФН-1a или
β-ИФН-1b** в/д п/к

ГА п/к

ПРЕПАРАТЫ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Финголимод

Натализумаб

Митоксантрон

Критерии выбора

- клинические
- параклинические (лабораторные, МРТ)
- субъективные
- организационные
- биомаркеры
- фармакогенетические

Эскалация

Индукция

+ ВОЗМОЖНО

терифлуномид и лахинимод

Лаквинимод
(торг. назв. -
Нервентра)
С 2013 г. в РФ

Механизм действия:

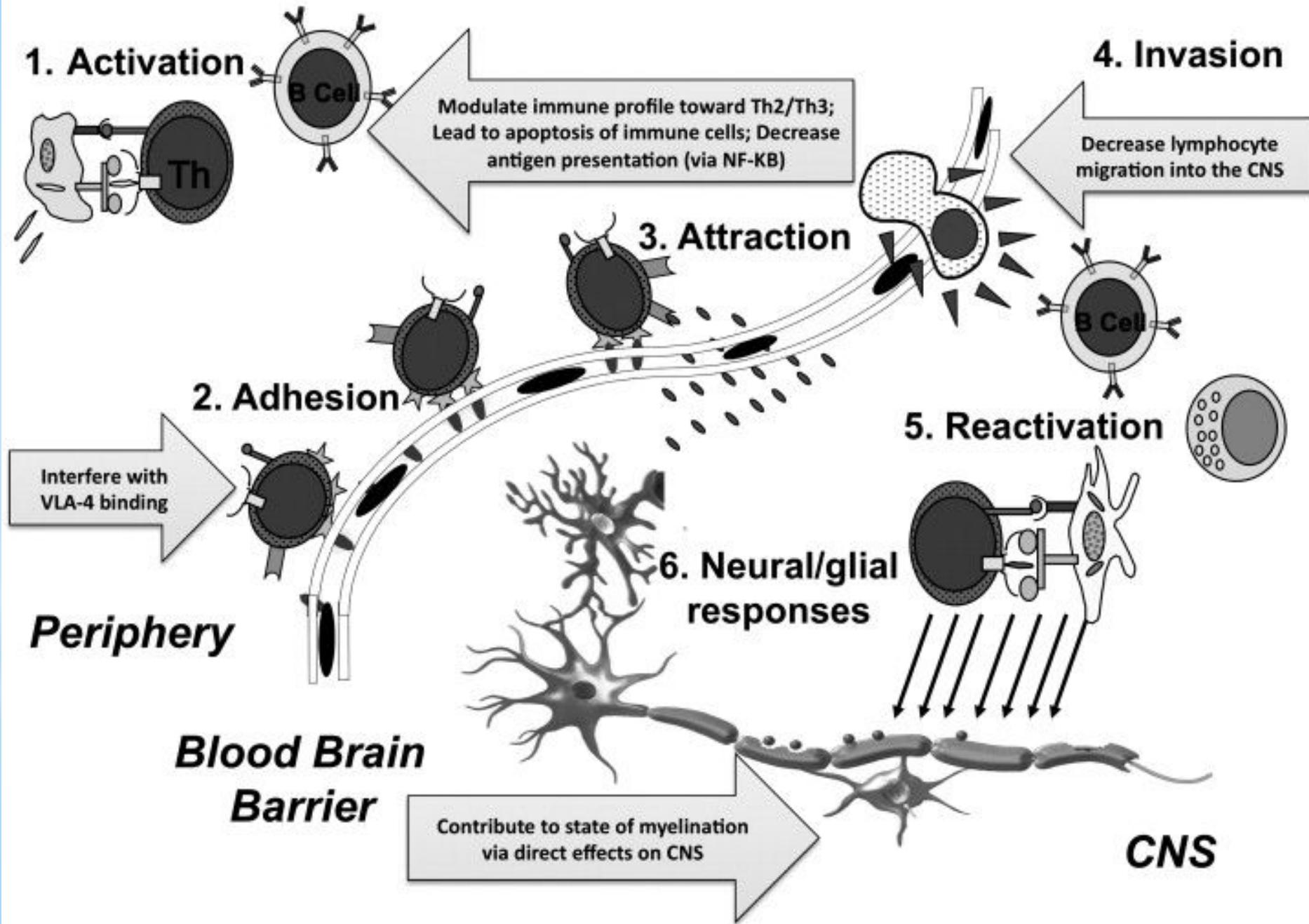
- Регуляция дифференциации Т-лимфоцитов
- Подавление провоспалительного ответа Th17
- **IL-4, IL-10** - повышение выработки;
- **IL-12, TNF - alpha** - снижение.
- Препятствует прохождению лейкоцитов в ЦНС (через **VLA-4**)
- +мишень - **ММР9** и **CD62L**
- Нейропротективный эффект

Терифлуномид
(торг.назв. -
Абаджио)
С 2014 г. в РФ

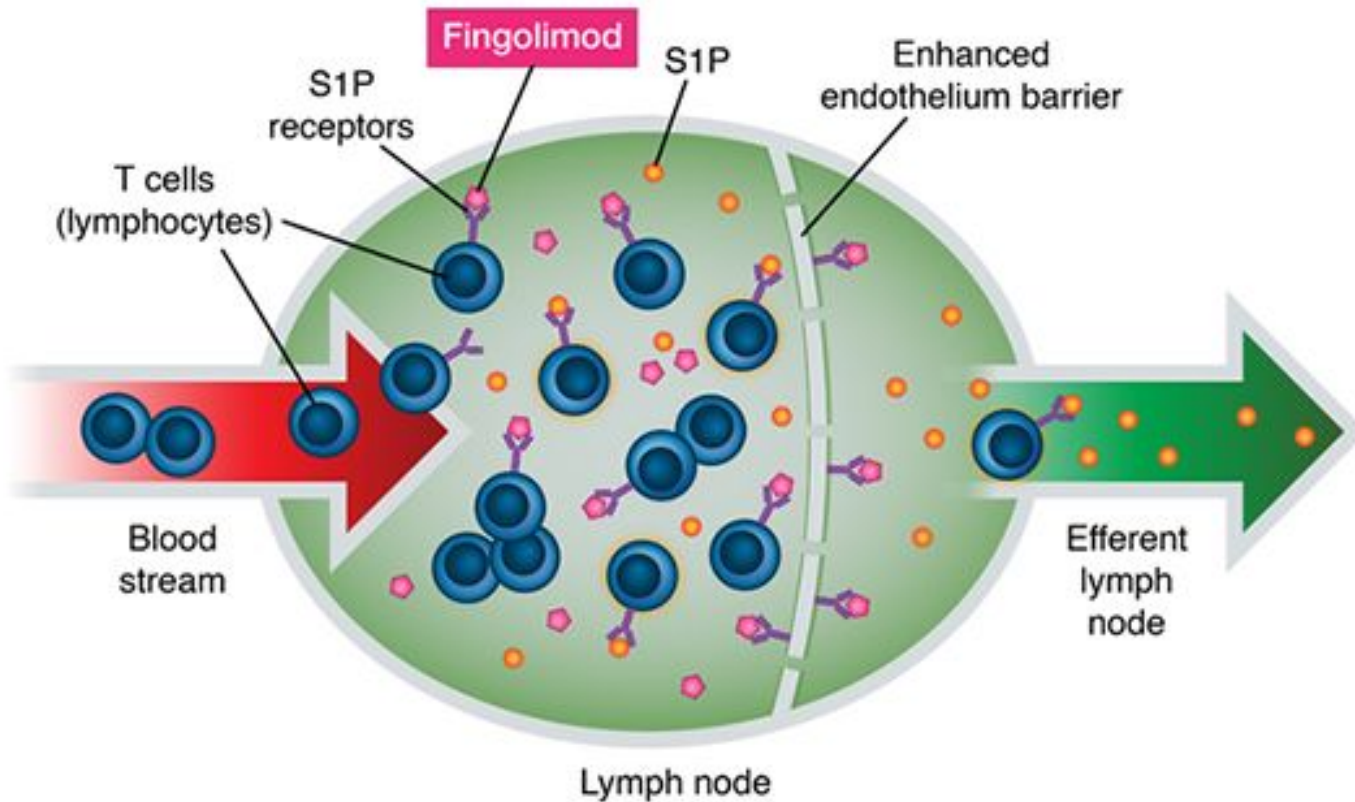
Механизм действия:

- Ингибирование ДГОДГ => снижение синтеза пиримидина => замедление клонального роста Т и В-лимфоцитов
- Цитостатический эффект - только быстроделющиеся и высокоаффинные клетки

Potential Disease Modifying Mechanisms of Action of Laquinimod in MS



Fingolimod Mechanism of Action



Финголимод
(торг.назв. Гилениа):

Снижает частоту обострений на 54%. Стабильная ремиссия в течение 2-х лет - 70%.

III фаза исследования:

- Сипонимод
- Понесимод
- Озанимод

Моноклональные антитела

Натализумаб

- Препарат второй линии ПИТРС.
- Возможность развития ПМЛ

Алемтузумаб

Ритуксимаб

Окрелизумаб

Офтамумаб

Даклизумаб

Опицинумаб (anti-LINGO-1) - III фаза исследования

Anti-LINGO-1

LINGO-1

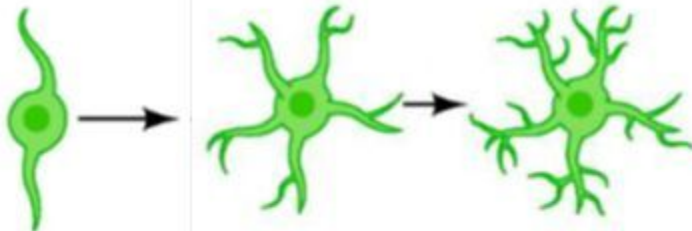


Lingo-1 protein prevents oligodendrocyte maturation

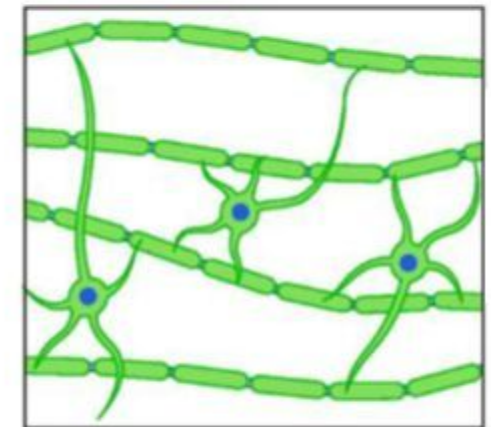


Anti-LINGO-1 antibody binds LINGO-1, allowing oligodendrocytes to mature and function properly

Mature oligodendrocyte



Immature oligodendrocytes



Myelinating oligodendrocytes

Диметилфумарат (Текфидера)

>50% нет обострений в течение 6 лет
Эффективность сравнима с финголимодом.

- Индукция цитокинов
- Антиоксидантное действие (активация белка Nrf2)

Побочные эффекты:

- Повышение печеночных ферментов, аллергические реакции, диспепсические явления
- Риск развития ПМЛ



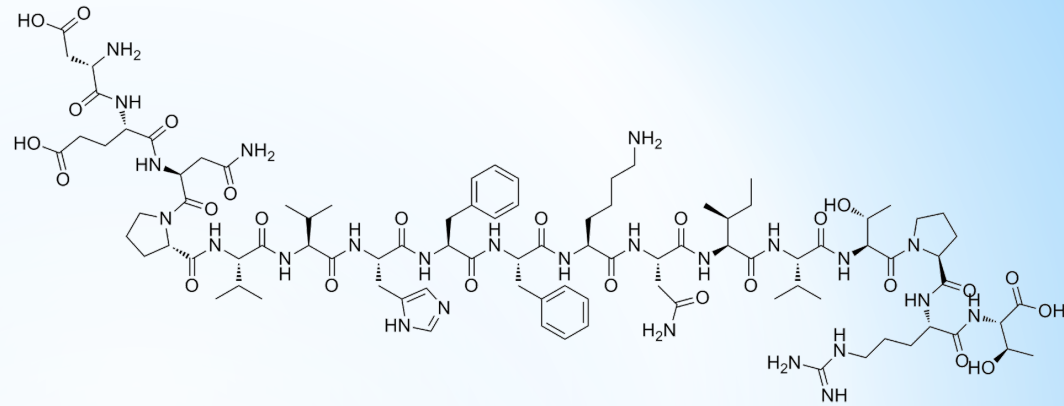
Дирукотид

На данный момент в III фазе исследования.

Эффективность оценивается по шкале EDSS и MSFC.

Эффективен у пациентов положительных по HLA-DR2 or HLA-DR4.

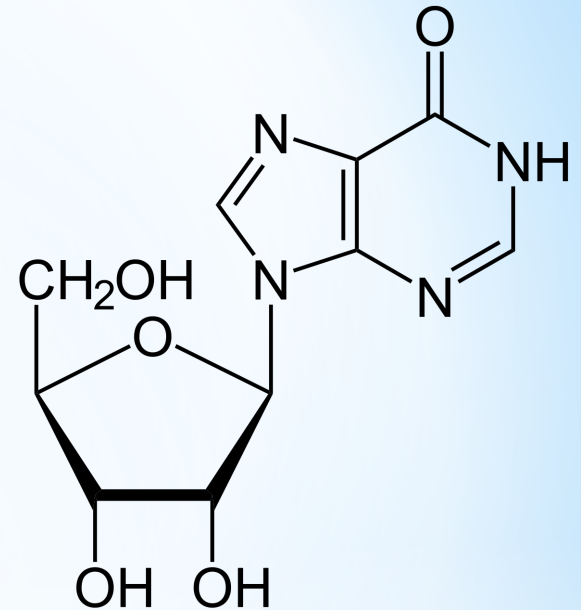
Подавляет иммунологический ответ в отношении МВР.



Искусственно синтезированный пептид - последовательность 17 аминокислот, идентичная основному белку миелина (МВР).

Инозин

- Во II фазе исследований
- Повышает уровень мочевой кислоты (акцептор пероксинитритов) в сыворотке крови -> подавление активности пероксинитрит-зависимых свободных радикалов.
- Основной побочный эффект: нефролитиаз.



Кладрибин



Антинеопластический препарат с иммуносупрессивным эффектом.

С 2011 г. разработка препарата прекращена (высокий риск онкологических осложнений).

На данный момент в III фазе исследования.

Товаксин (Tselna)

- Во II фазе клинических исследований
- Состоит из ослабленных аутореактивных Т-клеток
- При подкожном введении вызывает иммунный ответ против аутоагрессивных Т-клеток

GIFT15

- В стадии доклинических исследований (?)
- Представляет собой химерный белок:
GSM-CSF и IL-15
- Взаимодействует с В-клетками => последующее ингибирование аутоагрессивных Т-клеток

Липосомы в лечении РС

Обладают гораздо большей способностью уменьшать выраженность и скорость развития симптомов ЭАЭ у животных, чем глатирамера ацетат.

Моноламеллярные липосомы размером от 100 до 200 нм

+

- Олигопептиды попадают в эффекторные клетки, минуя контакт с АПК
- Более длительная и полная иммунная толерантность
- Связывание аутоантител с введенными олигопептидами

Олигопептиды - фрагменты ОБМ	Формула/структура	Соответствие положению последовательности аминокислот в ОБМ человека
1	GGDRGAPKRGSGKDSHH	46-62
2	GFGYGGRASDYKSAHK	124-139
3	QGTLKIFKLGGRDSRSGS PMARR	147-170

Спасибо за внимание.