Современные подходы к лечению и реабилитации рассеянного склероза

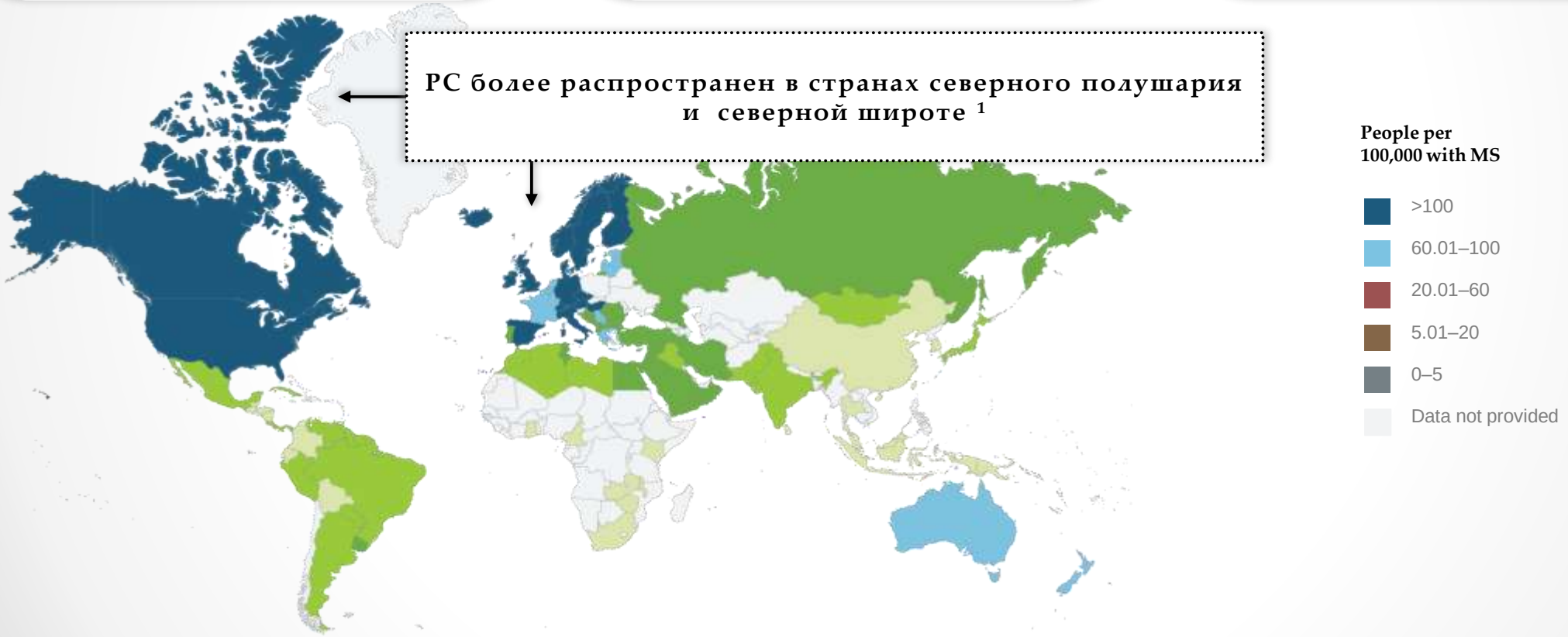
РС ОДНО ИЗ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В МИРЕ

В США более 450 тыс РС больных
и
2.3 миллиона в мире

Средний возраст **≈30 лет**[1]

У женщин риски развития РС в 2 раза выше чем у мужчин

РС более распространен в странах северного полушария и северной широте [1]



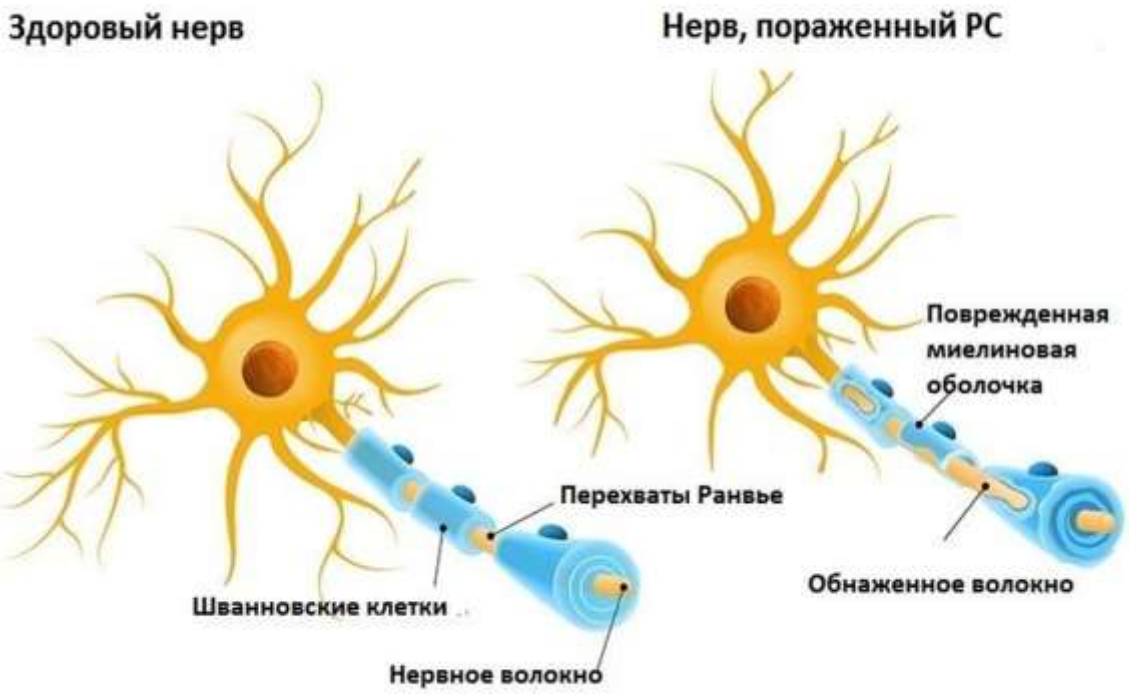
- 1. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS (2013). http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf. Accessed February 21, 2018; 2.Multiple sclerosis by the numbers: facts, statistics, and you. (2015) https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/facts-statistics-infographic. Accessed March 5, 2018.

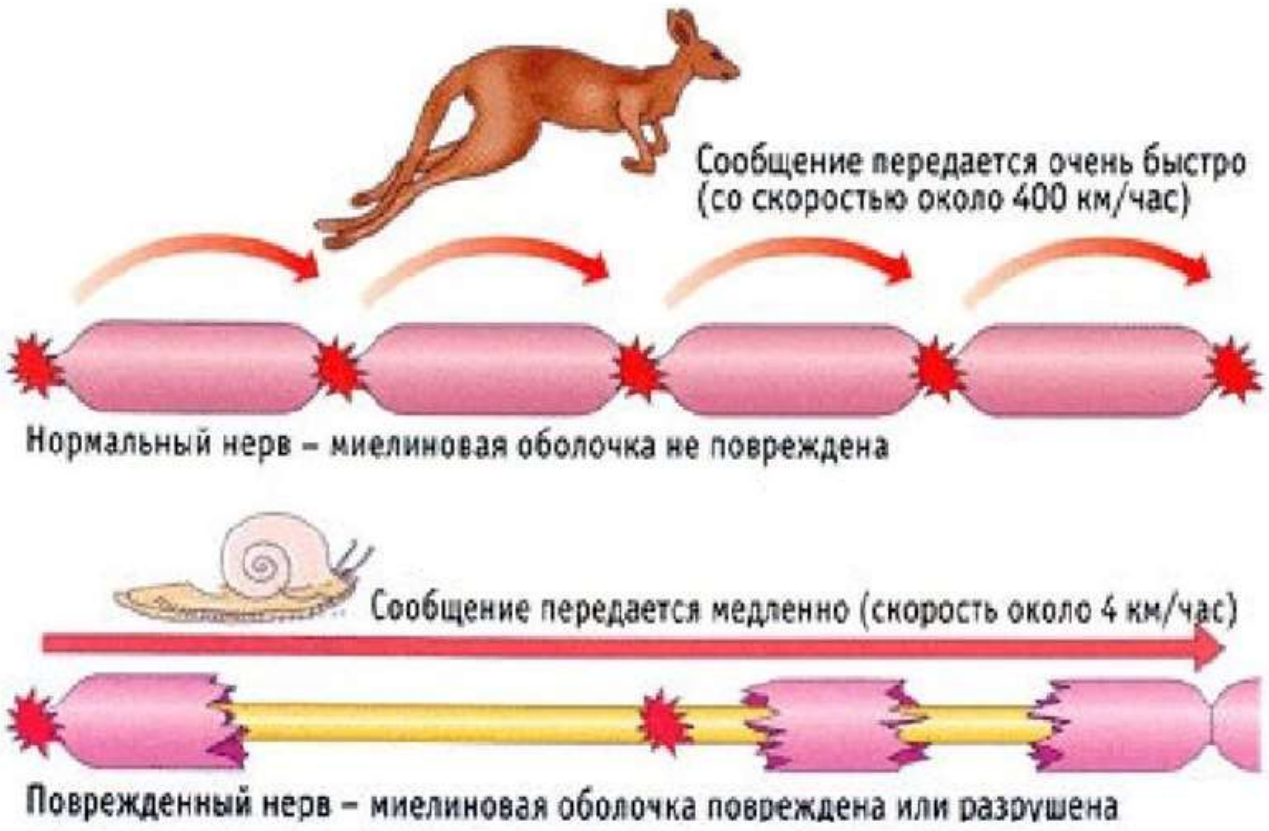
Confidential and Proprietary

Biogen

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

хроническое, аутоиммунное демиелинизирующее заболевание ЦНС, ведущее к ранней инвалидизации больных и значительному снижению качества жизни[1]





Правильное лечение – правильно подобранным пациентам в нужное время

Выбор и долгосрочное проведение оптимальной терапии рассеянного склероза предполагает взвешенную оценку относительной значимости нескольких различных факторов

Эффективность

- Частота обострений
- Прогрессирование инвалидизации
- Показатели на МРТ
- Качество жизни
- Когнитивная функция

Безопасность и переносимость

- Лейкопения
- Биохимические показатели функции печени
- Аутоиммунные нарушения
- Нейтрализующие антитела

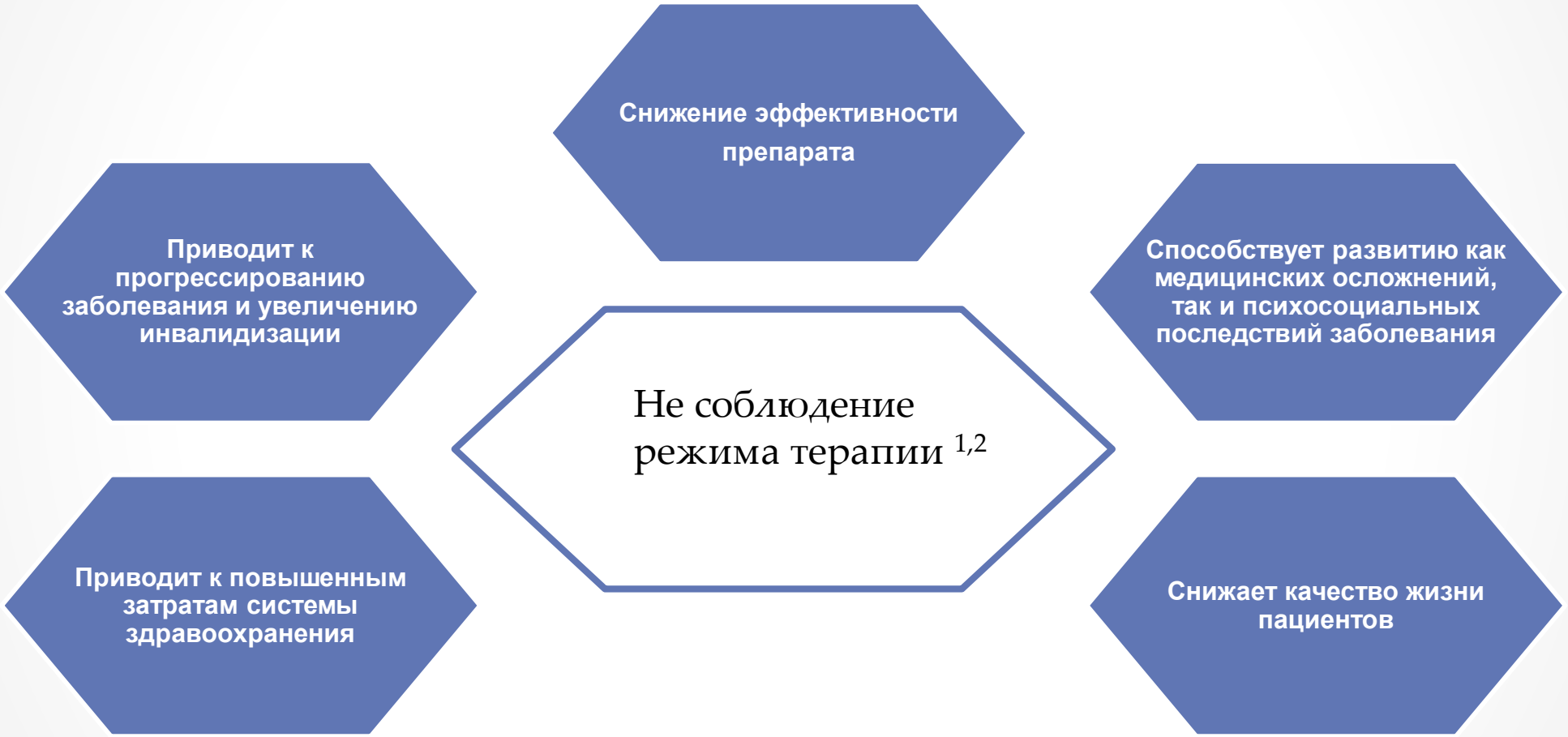
Соблюдение режима терапии

- Способ применения
- Интервал между дозами

МРТ = магнитно-резонансная томография.

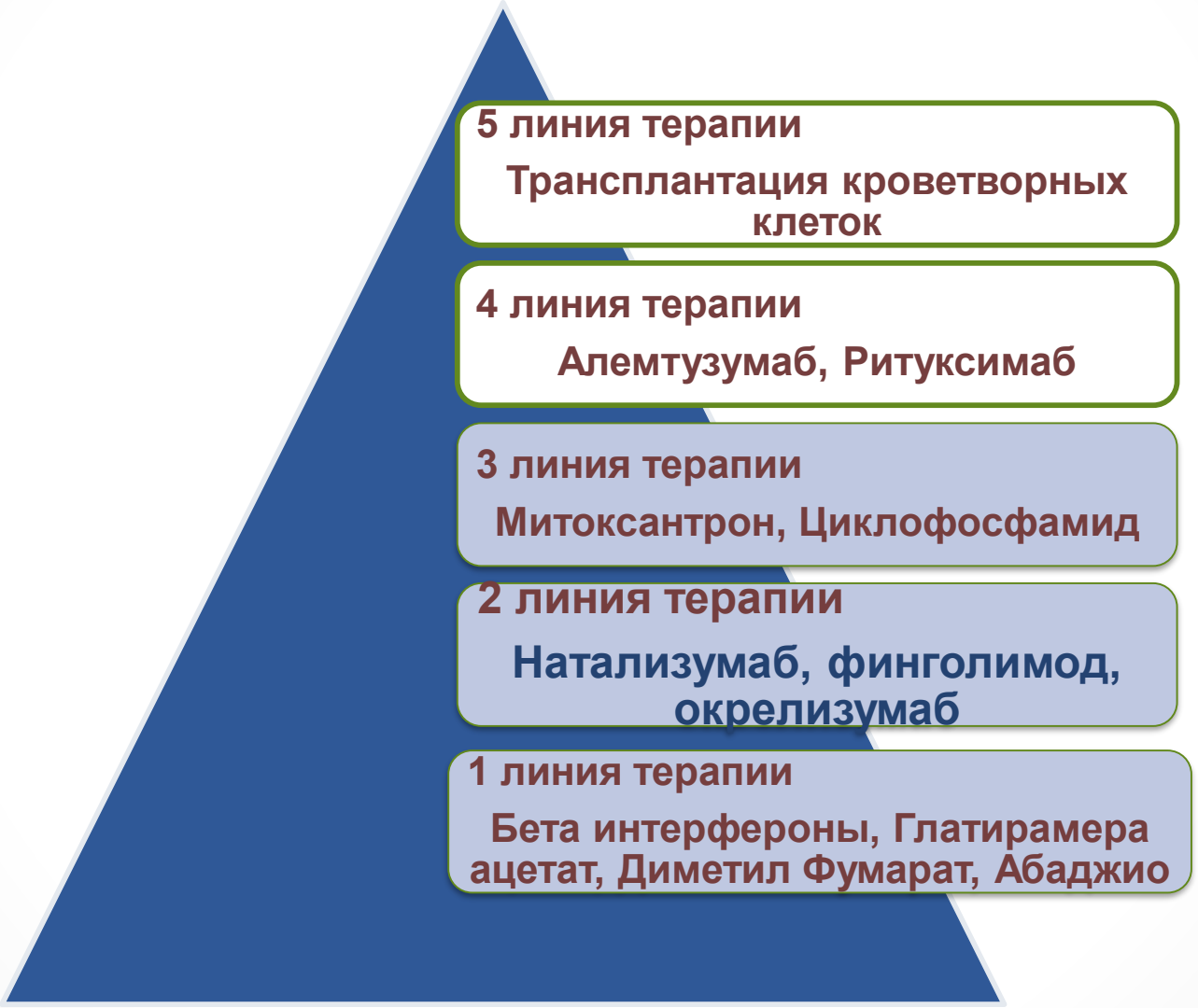
Stuart WH et al. *Neurology*. 2004;63(suppl 5):S19-S27.

К ЧЕМУ ПРИВОДИТ НЕ СОБЛЮДЕНИЕ РЕЖИМА ТЕРАПИИ



1. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. January 2003. 2. Ingersoll K, Cohen J. *J Behav Med.* 2008;31:213-224; Giovannoni G et al. *Mult Scler.* 2012 [Epub ahead of print] Namey M. In: Halper J, ed. *Advanced Concepts in Multiple Sclerosis Nursing Care*. 2nd ed. New York, NY: Demos Medical Publishing; 2007:91-100; Quality of life issues in MS: a roundtable discussion. *Multiple Sclerosis Counseling Points.* 2007;2:1-8; WHO Web site. Размещено по адресу http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/index.html. По состоянию на 24 ноября 2010 года.

ЭСКАЛАЦИОННАЯ СХЕМА ТЕРАПИИ РС



КРИТЕРИИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

- Обострение возникшее в течение последних 12 месяцев
- Появление новых очагов и увеличение старых
- Нарастание инвалидизации (оценка по EDSS на 1 бал и более)

Оптимальный ответ на терапию ПИТРС

«нет данных за активность заболевания» - No Evidence of Disease Activity – (**NEDA**):

- Нет обострений
- Нет прогрессирования инвалидности (по шкале EDSS)
- Нет активности по данным МРТ (нет новых или растущих очагов на Т2-взвешенных изображениях или очагов, накапливающих контраст на Т1-взвешенных изображениях)

Длительная терапия должна быть безопасной и хорошо переносимой пациентом

Giovannoni G. et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis?
Mult Scler Relat Disord. 2015;4:329-33

Базовый уровень обследования

ДО назначения терапии

ИФН-бета	RBC WBC* PLT	AcAT АлАТ Билирубин	ТТГ		
ДМФ	RBC WBC* PLT	AcAT АлАТ Билирубин	Креатинин		
ТФ	RBC WBC* PLT	AcAT АлАТ Билирубин	Креатинин	ЭКГ	Флюорография
ГА	RBC WBC* PLT				

Ведение больных с рассеянным склерозом. Под ред. Спирина Н.Н., Бойко А.Н., Степанова И.О., Шмидт Т.Е. Методические рекомендации . – М.: РОИИ «Здоровье человека», 2015 – 68 с.

План наблюдения за пациентом

ИФН-бета

НАЧАЛО терапии	ВО ВРЕМЯ терапии
• Контроль эффектив-ности	• Контроль EDSS (1 раз в 6 месяцев) • Наличие обострений • МРТ контроль (1 раз в год*)
Контроль безопас-ности В конце первого месяца терапии **+ НПР**	Каждые 3 месяца Каждые 6 месяцев **+ НПР** По потребности (1 раз в 6 мес) **АТ к ИФН, МхА**

Ведение больных с рассеянным склерозом. Под ред. Спирина Н.Н., Бойко А.Н., Степанова И.О., Шмидт Т.Е. Методические рекомендации. – М.: РОИИ «Здоровье человека», 2015 – 68 с.

План наблюдения за пациентом

Диметилфумарат

НАЧАЛО терапии	ВО ВРЕМЯ терапии

- Контроль эффектив-ности

- Контроль EDSS (1 раз в 6 месяцев)
- Наличие обострений
- МРТ контроль (1 раз в год*)

Контроль безопас-ности

В конце первого месяца терапии

+ НПР

Каждые 3 месяца

Каждые 6 месяцев

НПР

Ведение больных с рассеянным склерозом. Под ред. Спирина Н.Н., Бойко А.Н., Степанова И.О., Шмидт Т.Е. Методические рекомендации. – М.: РОИИ «Здоровье человека», 2015 – 68 с.

План наблюдения за пациентом

Терифлуномид

НАЧАЛО терапии	ВО ВРЕМЯ терапии
• Контроль эффектив-ности	• Контроль EDSS (1 раз в 6 месяцев) • Наличие обострений • МРТ контроль (1 раз в год*)
Контроль безопас-ности	В конце первого месяца терапии x 2 **+ НПР**
	Каждые 2 недели * 6 месяцев
	Каждые 6 месяцев **+ НПР**
	По потребности

COP-KZ-00067

Ведение больных с рассеянным склерозом. Под ред. Спирина Н.Н., Бойко А.Н., Степанова И.О., Шмидт Т.Е. Методические рекомендации. – М.: РОИИ «Здоровье человека», 2015 – 68 с.

План наблюдения за пациентом

Глатирамера ацетат

НАЧАЛО терапии	ВО ВРЕМЯ терапии
• Контроль эффектив-ности	• Контроль EDSS (1 раз в 6 месяцев) • Наличие обострений • МРТ контроль (1 раз в год*)
Контроль безопас-ности В конце первого месяца терапии **+ НПР**	Каждые 6 месяцев **+ НПР**

Ведение больных с рассеянным склерозом. Под ред. Спирина Н.Н., Бойко А.Н., Степанова И.О., Шмидт Т.Е. Методические рекомендации. – М.: РОИИ «Здоровье человека», 2015 – 68 с.

Натализумаб (Тайсабри)

- Впервые рекомендован в США в ноябре 2004 г.
- В 2006 г. был зарегистрирован в странах ЕС.
- Зарегистрирован на территории Республики Казахстан №891 от 11.10.2013г.
- Включен в Клинический протокол диагностики и лечения рассеянного склероза в качестве 2 линии терапии в ноябре 2015г.
- Включен в список ГОБМП. (гарантированный объем бесплатной медицинской помощи)

Данные автора

ПРЕИМУЩЕСТВА ТЕРАПИИ НАТАЛИЗУМАБОМ ДЛЯ БОЛЬНЫХ РС: НАТАЛИЗУМАБ УМЕНЬШАЕТ КЛИНИЧЕСКУЮ И РАДИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Всего 181,300 пациентов в мире, получали терапию натализумабом

- **Уменьшение среднегодовой частоты обострений на 68%**
- **Уменьшение прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS на 54%**
- **Снижение активных очагов на МРТ на 92%**
- **Снижение числа новых /увеличивающихся 83%**

Серые прямоугольники представляет собой традиционные клинические доказательства эффективности, а белые прямоугольники представляют собой дополнительные меры РСО.

1. Polman CH et al. N Engl J Med. 2006;354:899-910; 2. Svenningson A et al. PLoS One. 2013;8:e58643; 3. Wilken J et al. Int J MS Care. 2013;15:120-128; 4. Stephenson J et al. Health Qual Life Outcomes. 2012;10:155; 5. Morrow SA et al. Mult Scler. 2010;16:1385-1392; 6. Cadavid D. PLoS ONE. 2013;8:e53297; 7. Belachew S et al. Eur J Neurol. 2011;18:240-245; 8. Munschauer F et al. Presented at ECTRIMS; September 9–12, 2009; Düsseldorf, Germany. P434; 9. Belachew S et al. Presented at ECTRIMS; October 2-5, 2013; Copenhagen, Denmark. P1120; 10. Balcer LJ et al. Neurology. 2007;68:1299-1304;
11. Khatri P et al. Presented at ECTRIMS; October 19–22, 2011; Amsterdam, Netherlands. P1040; 12. Rudick RA et al. Ann Neurol. 2007;62:335-346.

Преимущества терапии натализумабом для больных РС: Натализумаб уменьшает клиническую и радиологическую активность заболевания

Серые прямоугольники представляет собой традиционные клинические доказательства эффективности, а белые прямоугольники представляют собой дополнительные меры РСО.

1. Polman CH et al. *N Engl J Med*. 2006;354:899-910; 2. Svenningson A et al. *PLoS One*. 2013;8:e58643; 3. Wilken J et al. *Int J MS Care*. 2013;15:120-128; 4. Stephenson J et al. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:155; 5. Morrow SA et al. *Mult Scler.* 2010;16:1385-1392; 6. Cadavid D. *PLoS ONE*. 2013;8:e53297; 7. Belachew S et al. *Eur J Neurol*. 2011;18:240-245; 8. Munschauer F et al. Presented at ECTRIMS; September 9–12, 2009; Düsseldorf, Germany. P434; 9. Belachew S et al. Presented at ECTRIMS; October 2-5, 2013; Copenhagen, Denmark. P1120; 10. Balcer LJ et al. *Neurology*. 2007;68:1299-1304;
11. Khatri P et al. Presented at ECTRIMS; October 19–22, 2011; Amsterdam, Netherlands. P1040; 12. Rudick RA et al. *Ann Neurol.* 2007;62:335-346.

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ (ПМЛ)

- Редкая, прогрессирующая инфекция головного мозга с потенциальным летальным исходом
  - Единственное известное демиелинизирующее поражение у человека вирусной этиологии
- В первую очередь поражает лиц с ослабленным иммунитетом
  - Пациенты со СПИД до ВААРТ: 1% – 8%
  - Пациенты после трансплантации органов: редко (<1%)
  - Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями
  - Пациенты, получающие противоопухолевую или иммуносупрессивную терапию
  - 1958: Первое описание ПМЛ Aström et al.
  - 1971: Выделение вируса JC Padgett et al.
  - Было выявлено не менее 14 генотипов вируса JC

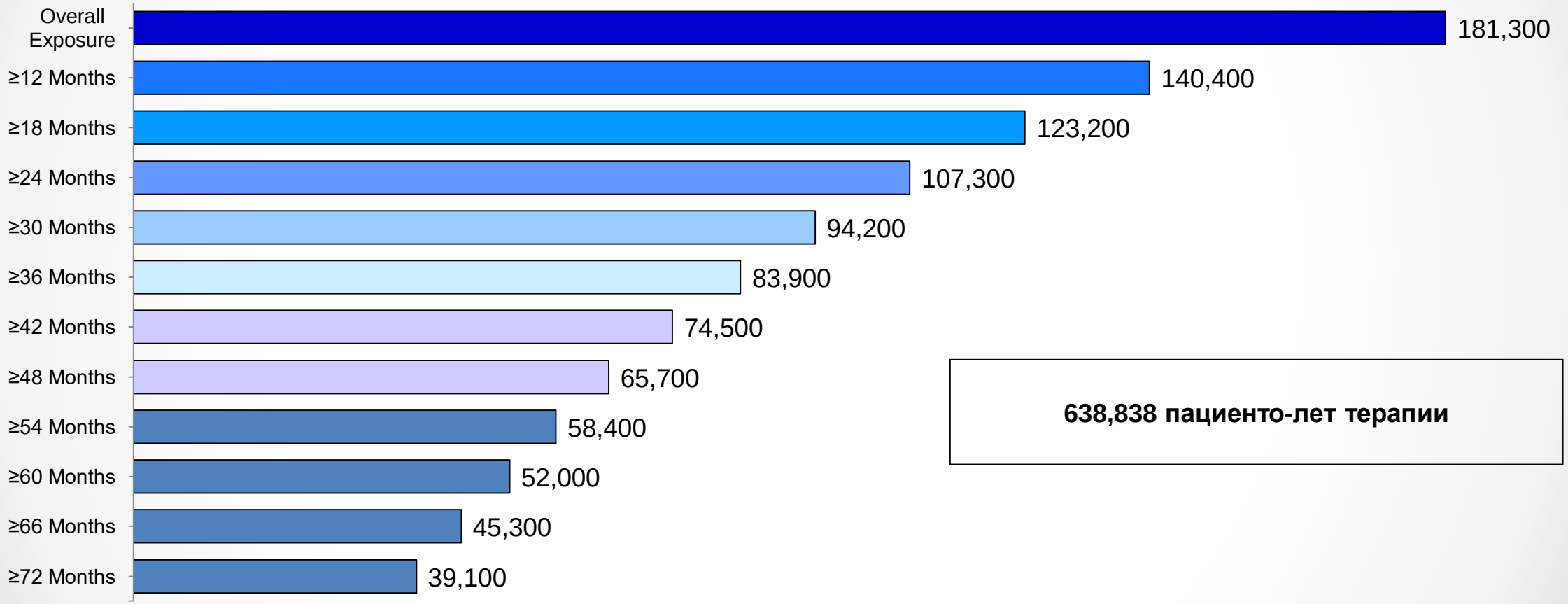
Изображения предоставлены prof. R Gold, Bohum University

СПИД = синдром приобретенного иммунодефицита; ВААРТ = высокоактивная антиретровирусная терапия

1. Aström KE, Mancall EL, Richardson EP Jr: Progressive multifocal leukoencephalopathy . Brain 81:93-111, 1958
2. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy;
3. Weber T. Progressive multifocal leukoencephalopathy *Neurol Clin*. 2008;26:833-854;
4. Stockhammer G, Poewe W, Wissel J. et al Progressive multifocal leukoencephalopathy presenting with an isolated focal movement disorder. Mov Disord 2000151006–1009;
5. Padgett BL, Walker DL. In *Polyomaviruses and Human Neurological Disease.* New York, NY: Alan R. Liss; 1983:107-117;
6. Sabath BF, Major GO. Traffic of JC virus from sites of initial infection to the brain: the path to progressive multifocal leukoencephalopathy *J Infect Dis.* 2002;186(suppl 2):S180-S186;
7. Clifford DB et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.* 2010;9:438-446.

Всемирные постмаркетинговые данные с 23.11.2004 по 28.02.2018
Всего 181,300 пациентов получали натализумаб

По данным на 1 марта 2018 зарегистрировано 763 случая натализумаб-ассоциированной ПМЛ у больных рассеянным склерозом



638,838 пациенто-лет терапии

*Постмаркетинговые данные включают пациентов с 23 ноября 2004. Не было допущено примерно 5100 пациентов, получавших натализумаб в клинических исследованиях: 2200 получали терапию ≥12 месяцев; 1,900 получали ≥18 месяцев; 1,700 получали ≥24 месяцев; 1,300 получали ≥30 месяцев; 1,000 ≥36 месяцев; 700 ≥42 месяцев; и 700 ≥48 месяцев. Оценивалось только введение и это не отражало перерывов в лечении у ряда пациентов.

Внутренние данные Biogen от 22.03.2018

Риск прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ)

- Выявлены факторы, повышающие риск ПМЛ
  - Контакт с вирусом JC, документально подтверждаемый антителами к нему
  - Терапия иммунодепрессантами перед назначением натализумаба
  - Продолжительность терапии натализумабом, в особенности >2 лет
- Общая заболеваемость: 2,96 на 1000 пациентов (95% доверительный интервал: 2,65 – 3,29 на 1000 пациентов) [1]
  - В настоящее время средняя продолжительность постмаркетингового применения натализумаба по всему миру составляет примерно 2 года или больше
- Продолжительность терапии натализумабом перед постановкой диагноза ПМЛ составляла от 8 до 76 доз. [1]
  - Средняя продолжительность терапии натализумабом к моменту постановки диагноза ПМЛ составила примерно 39,0 месяцев [1]

1. Biogen Idec, внутренние данные.

ПРОВЕДЕНИЕ ИНФУЗИИ НАТАЛИЗУМАБОМ

Дозировка – 300 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели

- **Продолжительность инфузии: 1 час. Наблюдение за пациентом – в течение всего периода инфузии и в течение 1 часа после нее**

  Скорость инфузии: 2 мл/мин ИЛИ 115 мл/ч

- **При необходимости инфузию можно проводить медленнее (если пациент при этом чувствует себя лучше)**

  -> (например, 70 мл/ч)

- **После окончания инфузии – введение 100 мл 0,9% раствора NaCl в/ капельно**

ПИТАНИЕ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

- Ограничивайте потребление жиров
- Уменьшайте потребление сахара
- Употребляйте больше витаминов и минеральных веществ
- Меньше потребляйте соли
- Не забывайте о тщательном пережевывании пищи.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПАЦИЕНТАМ И ИХ БЛИЗКИМ

- Отказ от курения.
- Отказ от чрезмерного употребления алкоголя.
- Избегать повышенную инсоляцию, горячие ванны, сауну, баню, тепловые физиопроцедуры.
- Избегать основные провоцирующие факторы обострений – инфекция и депрессия.
- Методика психологической адаптации – «жизнь с болезнью» (количество суицидов в 7,5 раз выше чем в общем в популяции).
- Нормализация режима – труд – отдых, ночной сон 7-8 часов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПАЦИЕНТАМ И БЛИЗКИМ

- Оптимальная двигательная активность
- Сохранение занятости на работе, оптимальное трудоустройство Достаточная сексуальная активность.
- Работа с близкими
- Массаж (уменьшение спастичности, психотерапия)
- Вакцинация – не показана у редкоболеющих, показана у частоболеющих.
- Разрешаются все виды анестезии, нет ограничений по стоматологическим процедурам

РЕКОМЕНДАЦИИ ПАЦИЕНТАМ И ИХ БЛИЗКИМ

Физическая терапия опирается не столько на медицинский диагноз, столько на то, каким образом ограничение функций организма конкретного человека влияет на его способность к движению

Эффективность индивидуальных занятий физической реабилитацией у пациентов с рассеянным склерозом

Реабилитация длилась 12 месяцев. Программа включала 5 дней в стационаре, 6 недель амбулаторно по 2-3 раза в неделю и в остальное время — дома по индивидуальному плану

Kahn F, Pallant JF, Brand C, Kilpatrick TJ. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Nov; 79(11):1230–123

Физические упражнения при РС: доказательная медицина!

English | Media | Contact us | Community

Cochrane

Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Search...

Our evidence | About us | Get involved | News and events | Cochrane Library

Влияние физических упражнений при рассеянном склерозе

РС – хроническое заболевание центральной нервной системы. Повреждения миелиновой оболочки различной локализации могут привести к снижению мышечной силы, нарушениям координации и баланса, что негативно влияет на повседневную жизнь. Большое число исследований показало, что упражнения весьма эффективны для улучшения повседневной жизни пациентов. Девять рандомизированных контролируемых исследований показали **эффективность физических упражнений в отношении повышения мышечной силы и подвижности** и только в **одном исследовании показано уменьшение утомляемости**. Ни одна из специфических программ упражнений не показала большей эффективности по сравнению с другими. **Негативного влияния упражнений в исследованиях не обнаружено**.

Cochrane Review - How

Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G **Exercise therapy for multiple sclerosis** Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jan 25;(1):CD003980

Физические упражнения при РС влияют на утомляемость:

English | Media | Contact us | Community

Cochrane

Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Search...

Our evidence | About us | Get involved | News and events | Cochrane Library

Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis

Published:
11 September 2015

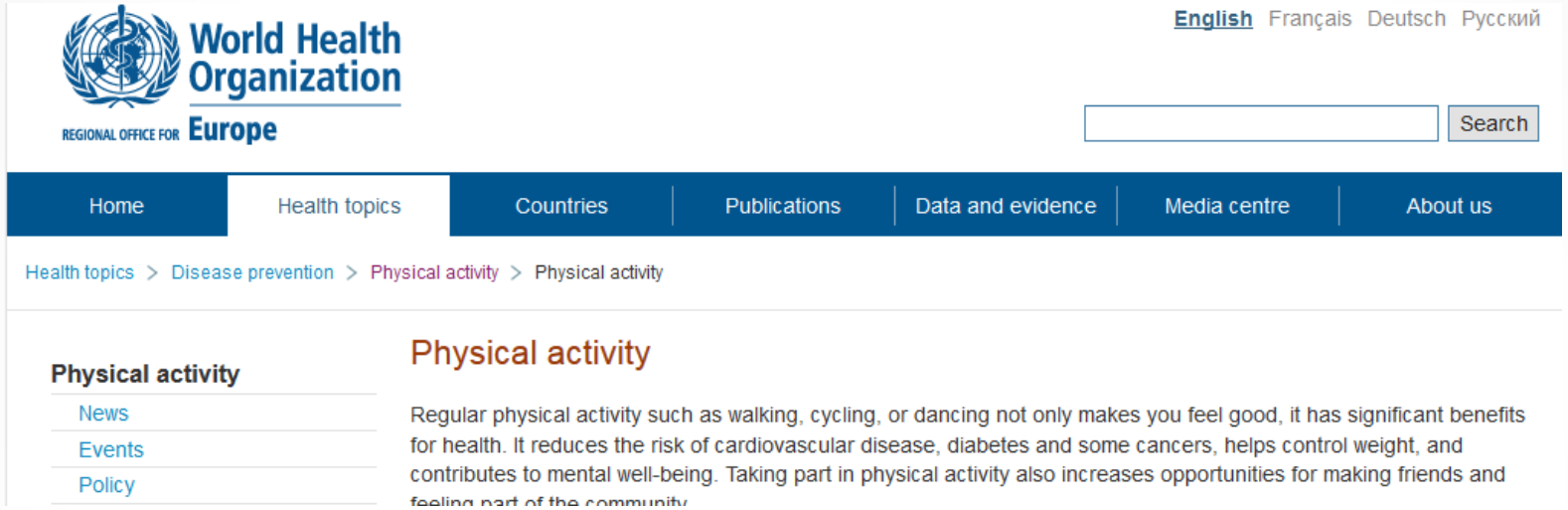
Authors:
Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EEH, Kwakkel G

РС – хроническое заболевание, которое наблюдается у более 1,3 млн. людей во всем мире. Утомляемость - один из наиболее важных симптомов, влияющий на жизнь больных. Лекарств для лечения утомляемости не существует. Лечебная физкультура снижает утомляемость напрямую за счет повышения тренированности, и опосредованно за счет изменения гормональной функции, или за счет общего улучшения физической активности и общего здоровья.

Cochrane Review - How can it help you?

Heine M, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 11;9:CD009956

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



- Регулярная физическая активность, такая как прогулки, езда на велосипеде, или танцы не только обеспечивает хорошее самочувствие, но и оказывает значительное положительное влияние на здоровье.
- Она снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и некоторых видов рака, помогает контролировать вес и способствует сохранению умственного здоровья.
- Участие в физических активностях также повышает возможности заводить друзей и чувствовать себя частью общества.

www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/physical-activity/physical-activity

Витамин Д

- Синтез Витамина Д происходит в коже под воздействием ультрафиолета солнечного света
- Также витамин Д организм получает из обогащенных витамином Д продуктов (сухие завтраки), витаминных биодобавок, и из пищи (жирная рыба, масло печени трески, яичный желток, некоторые грибы)
- Факторы приводящие к дефициту витамина Д:
    - Более темная пигментация кожи
    - Зимний период
    - Использовании солнцезащитных кремов / одежды
    - Заболевания почек
    - Синдромы нарушения всасывания (болезнь Крона, муковисцидоз)
    - Генетические факторы

Ontario Health Technology Assessment Series 2010: Vol 10, No. 2.

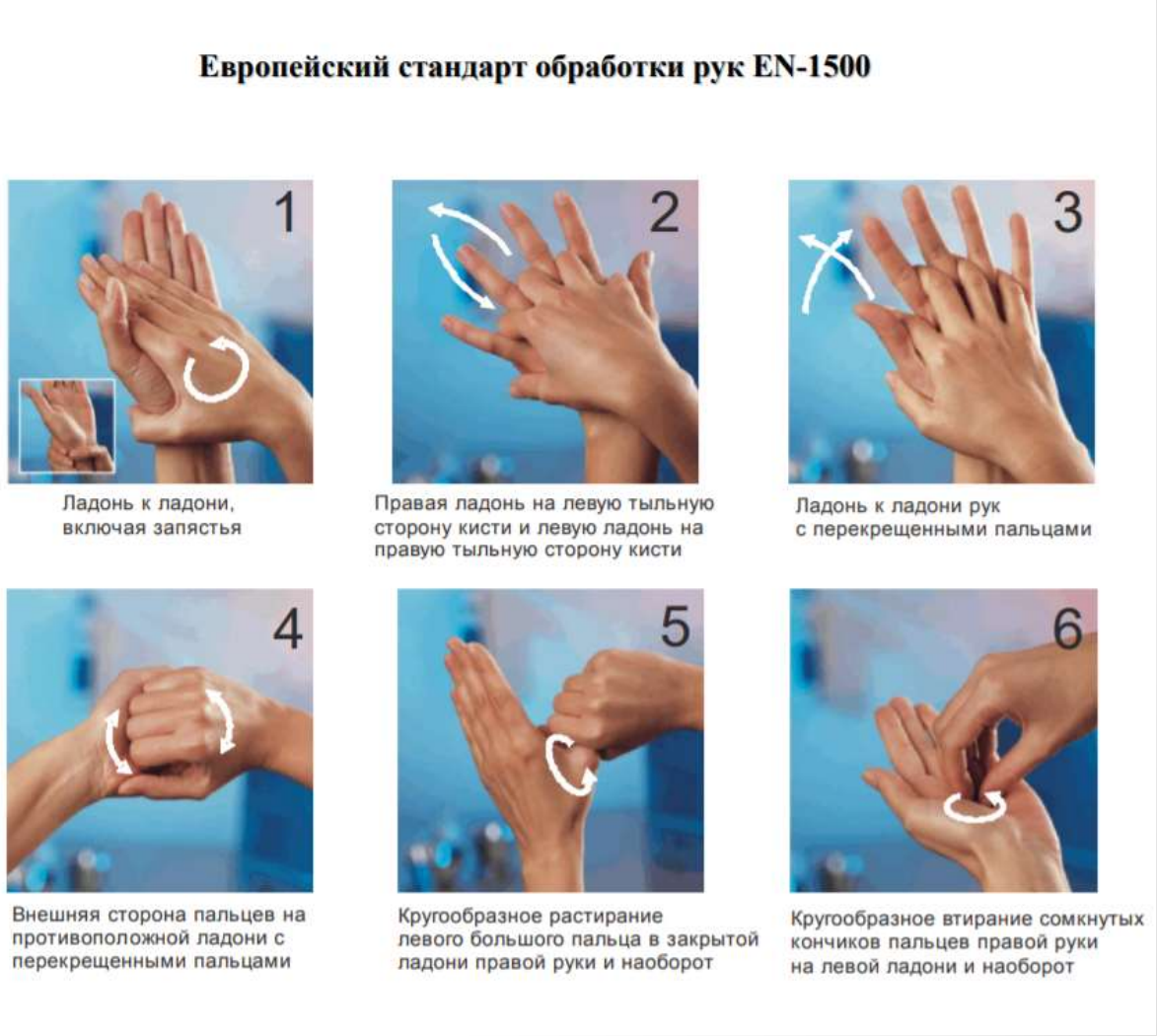
Витамин Д и рассеянный склероз

- **Низкие уровни витамина Д – фактор риска развития РС, на который вполне возможно влиять**[1].
- В исследовании здоровья медсестер **у женщин, регулярно получавших витамин Д в виде витаминных биодобавок, риск развития РС был снижен на 40%** по сравнению с женщинами, получавшими витамин Д только из пищи[2].
- Исследование в Швеции: у пациентов с **уровнем витамина Д в крови больше 75 нмоль/л риск развития РС был на 60% ниже**[3].
- В группе больных с **легкой инвалидизацией было больше пациентов, чаще находившиеся на солнце, и получавших добавки 2000-5000 МЕ витамина Д** в день по сравнению с группами с умеренной и тяжелой степенью инвалидизации[4].
- **Частота обострений была значительно меньше у пациентов, регулярно получавших витамин Д** в виде добавок по сравнению с пациентами, не получавшими витамин Д[4].

1. Ascherio A. Expert Rev Neurother. 2013 Dec;13(12 Suppl):3-9. 2. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E et al. Neurology 62(1), 60–65 (2004). 3. Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, Stenlund H, Wadell G, Sundstrom P. Neurology 79(21), 2140–2145 (2012) 4. Jelinek GA et al BMC Neurol. 2015 Aug 5;15:132. doi: 10.1186/s12883-015-0394-1.

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ПРАВИЛА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНЪЕКЦИЙ

- Мыть руки теплой водой с мылом
- Надевать перчатки и обрабатывать их шариком со спиртом
- Обрабатывать место инъекции стерильным шариком, смоченным 70-градусным спиртом площадью 10Х10 см в одном направлении
- Обрабатывать место инъекции вторым стерильным шариком со спиртом площадью 5Х5 см в одном направлении
- После инъекции прижимать сухим стерильным шариком место инъекции



РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

- Нет доказанной связи беременности на течении заболевания (в 3-м триместре- уменьшение, в 1-е 3 мес. после родов учащение)
- Отдельного гена, как причины РС нет
- Обязательное планирование беременности при терапии ПИТРС (тератогенный эффект –
- терифлуномид, натализумаб – отмена за 3 мес. до беременности)
- ГКС при лактации не противопоказаны, схема индивидуально, при появлении
- обострений (если не получал ПИТРС) после родов отмена кормления, назначение
- ПИТРС.

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА НАТАЛИЗУМАБ

- Проспективное исследование:
  - Включались женщины с рассеянным склерозом, случайно забеременевшие при терапии натализумабом (n=35), в сравнении с женщинами с рассеянным склерозом, которые забеременели, но при этом у них не применялась модифицирующая течение заболевания терапия (n=23)
  - Среди женщин, у которых применялся натализумаб в ходе беременности
    - 29 женщин родили 28 здоровых детей; 1 ребенок с гексадактилией был рожден у женщины, у которой в течение 5 дней применялся натализумаб после заключительного менструального периода
    - 5 случаев беременности завершились невынашиванием на ранних стадиях, 1 случай беременности – плановым абортом
- Результаты этого исследования указывают, что терапия натализумабом не приводит ни к каким неблагоприятным исходам беременности

Hellwig K et al. *Mult Scler*. 2011;17:958-963.

СПАСИБО!