

Прогрессия при рассеянном склерозе

Что происходит и на что можно воздействовать?

Курапов Михаил Александрович

Врач-невролог СОКБ им В.Д.Середавина

Специалист Центра демиелинизирующих заболеваний
и рассеянного склероза Самарской области

21.04.2021

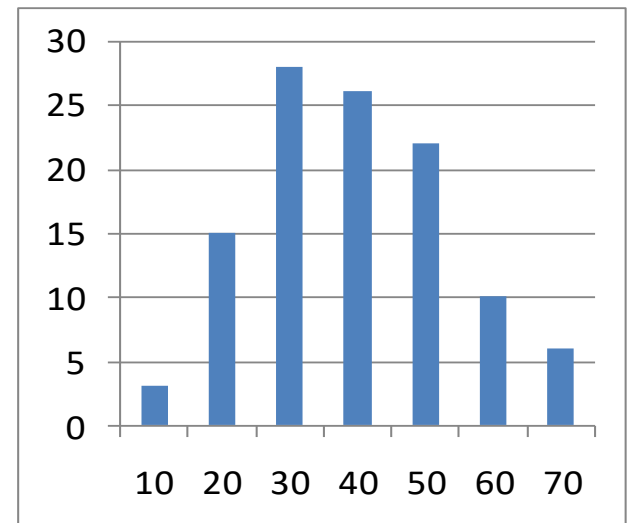
Определение

- **Рассеянный склероз** – прогрессирующее аутоиммунно опосредованное заболевание центральной нервной системы с нейродегенеративным компонентом, которое чаще поражает лиц молодого возраста.



Эпидемиология

- В мире более 2,5 млн. пациентов с РС
- В России по официальным данным более 60 тыс. человек. По оценкам экспертов реальная распространённость – 150 тыс.
- Преимущественный возраст начала заболевания 20-40 лет



В Самарской области

- Всего в реестре более 2300 пациентов с РС
- Более 1300 человек получают дорогостоящую терапию

Первый предположительный описанный случай – 1396 г



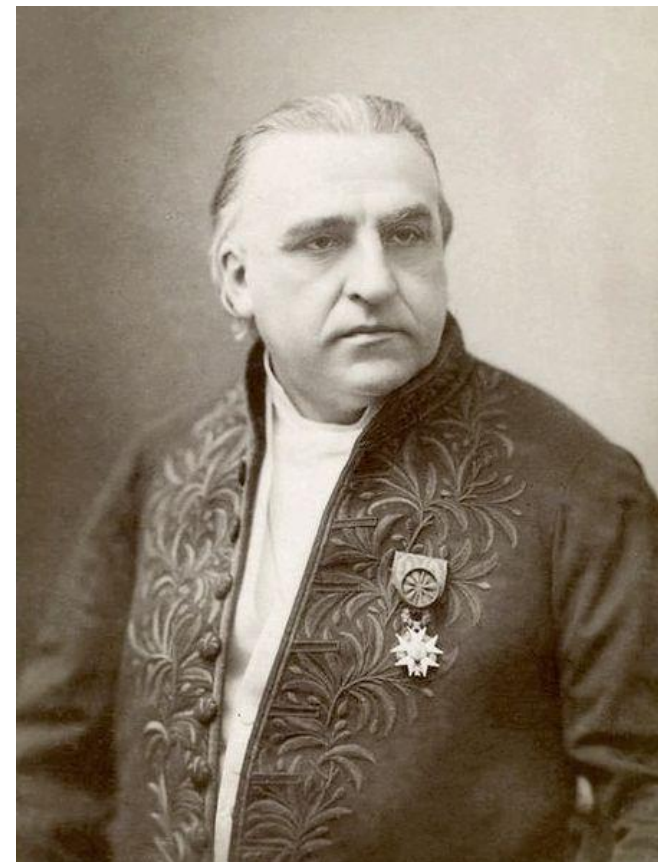
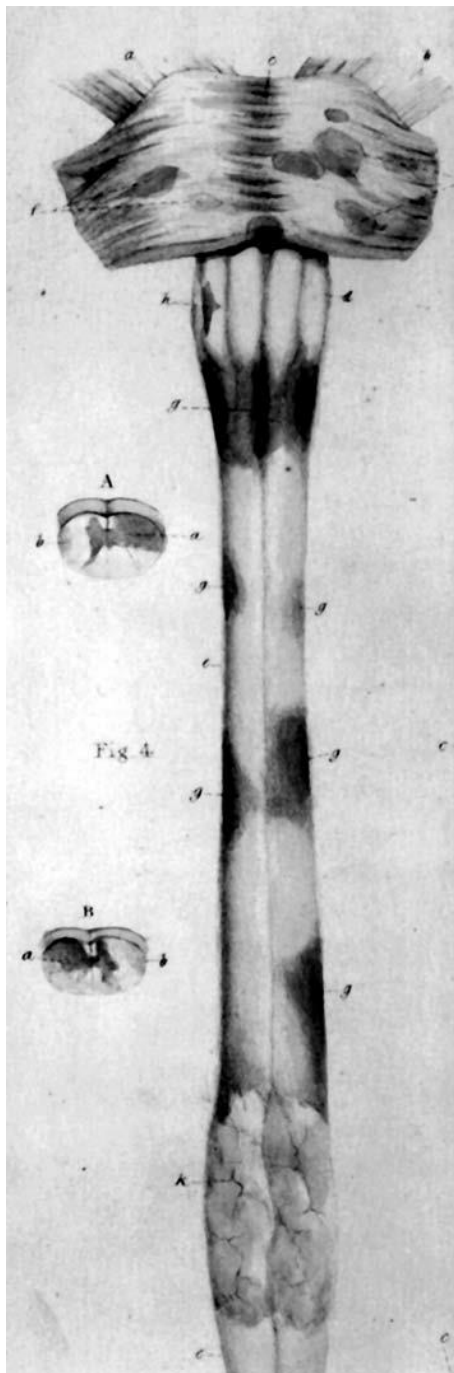
Лидвина из Схидама Lidwina van Schiedam, Голландия

Первый описанный случай – 1396 г



- Заболела в 15 лет, прогрессирующая слабость в ногах, затем в руке. Умерла в возрасте 52 лет.
- Местная католическая святая:
покровительница болящих, людей, катающихся на коньках, длительно страждущих

Lidwina van Schiedam, Голландия

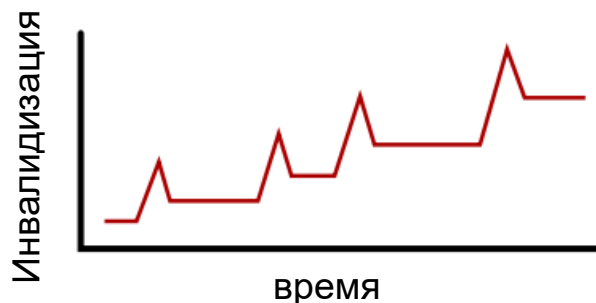


Жан Мартен Шарко

Первая иллюстрация морфологического препарата. 1838.

Типы течения рассеянного склероза

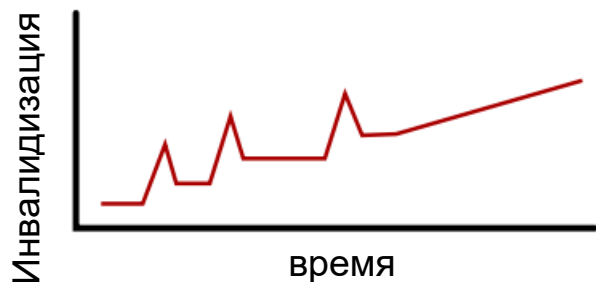
1. Ремиттирующее (обострение - благополучие)



50-55%

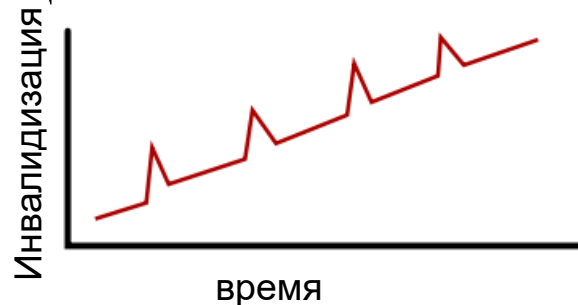
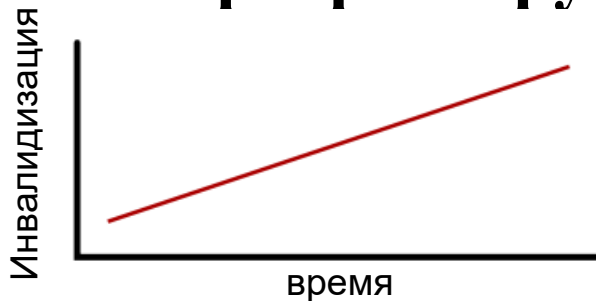


2. Вторично-прогрессирующее



35%

3. Первично-прогрессирующее

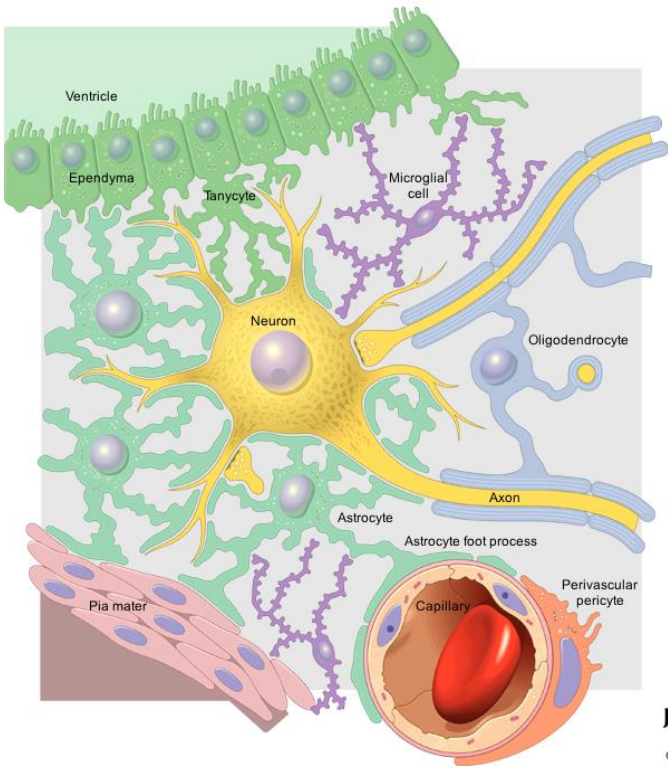


10-15%

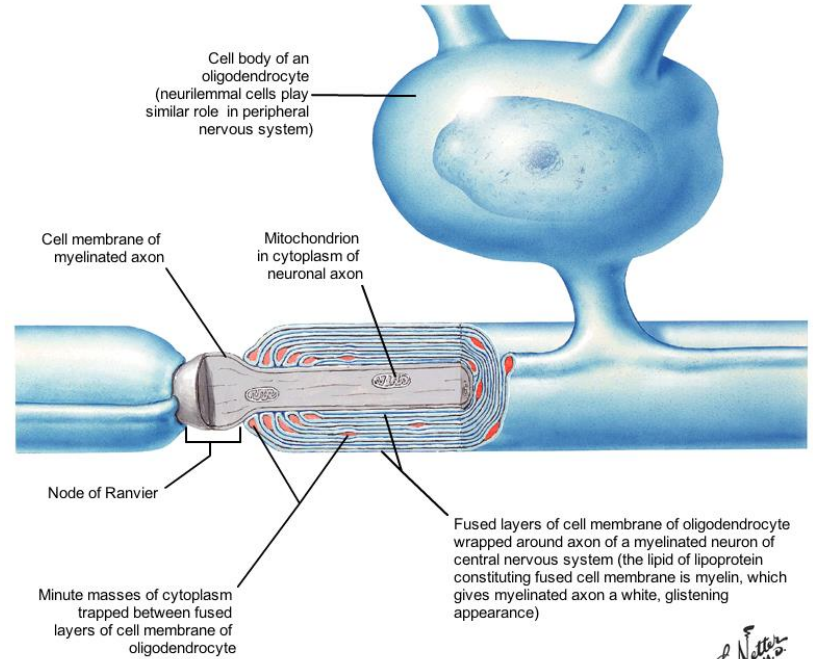
Что происходит в нервной системе?

1. Аутоиммунное воспаление, поражающее проводящие пути в ЦНС - **демиелинизация**
 2. Повреждение нейронов и уменьшение их количества – **дегенерация**
 3. Восстановление миелина - **ремиелинизация**
 4. Перестройка иммунной системы – переход части иммунных клеток на ПМЖ в ЦНС – **формирование третичных лимфоидных фолликулов**
 5. Изменение химических взаимодействий - **дисбаланс нейромедиаторов**
 6. Накопление железа
-

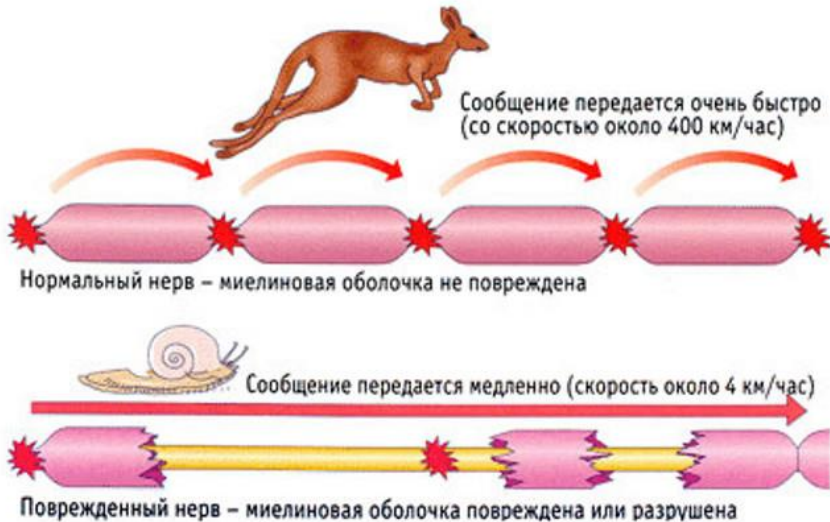
Патогенез РС

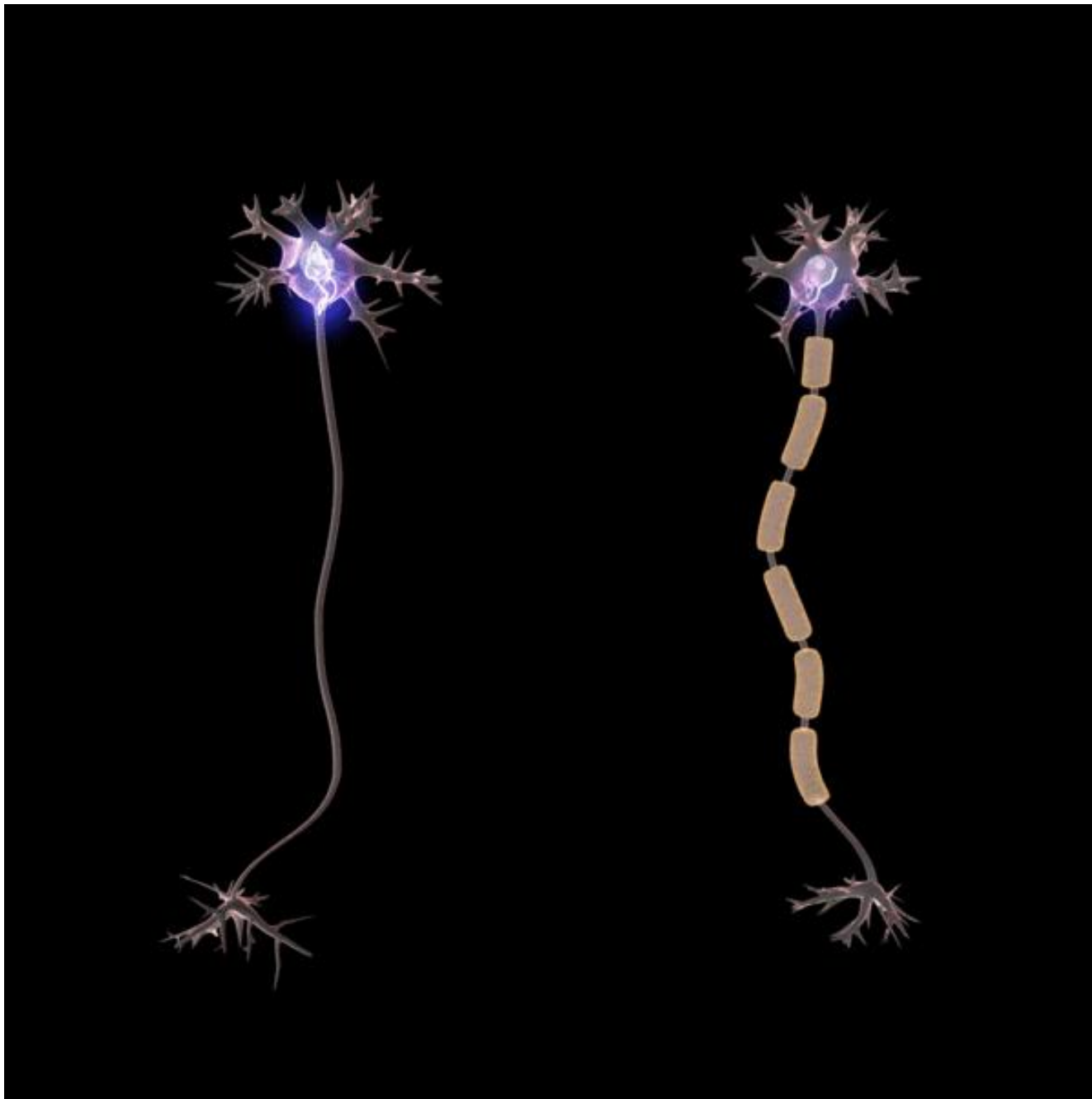


J. Perkins
MS, MFA
© IBN



F. Netter M.D.
© IBN

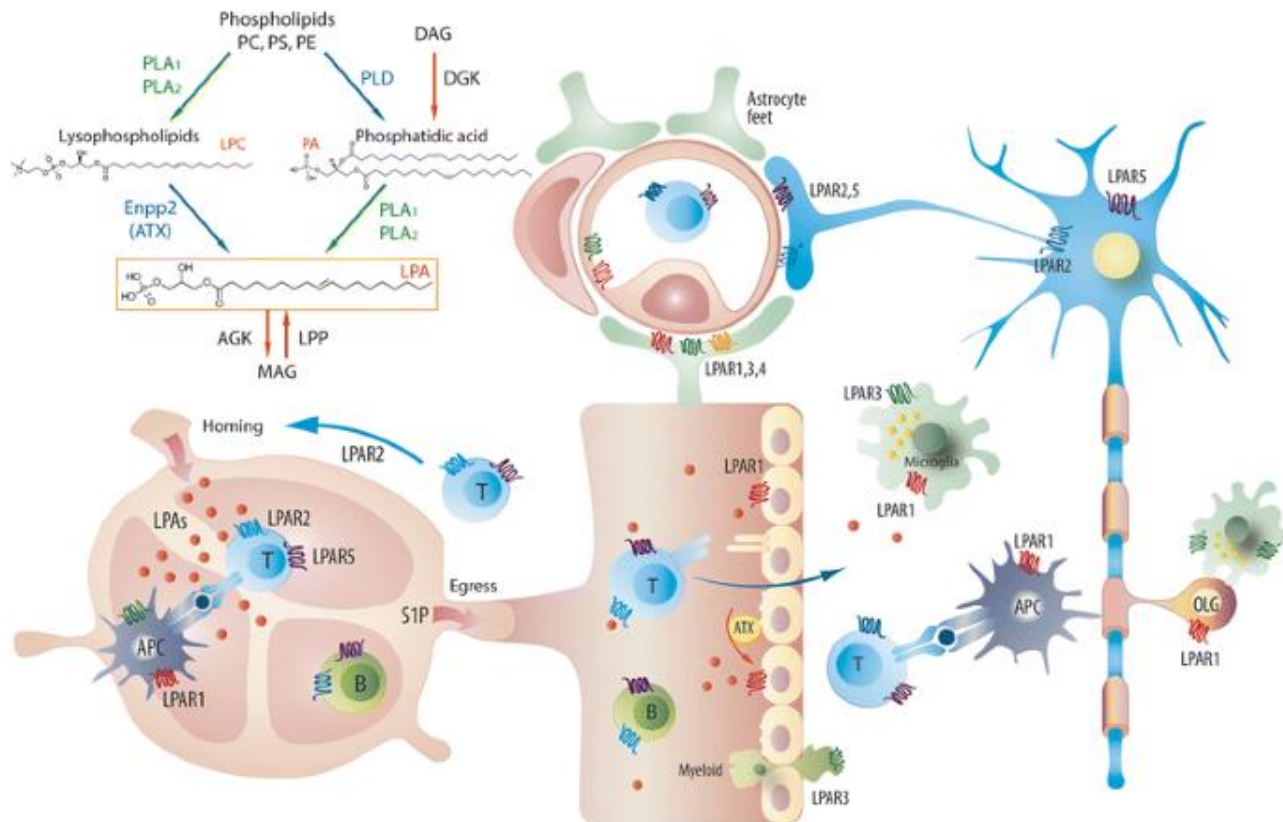




<https://www.pinterest.ru/pin/538180224202499371/>

Патогенез

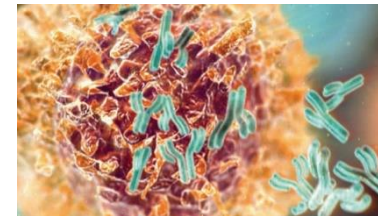
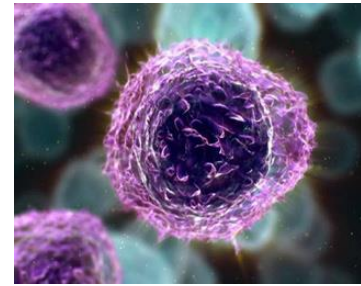
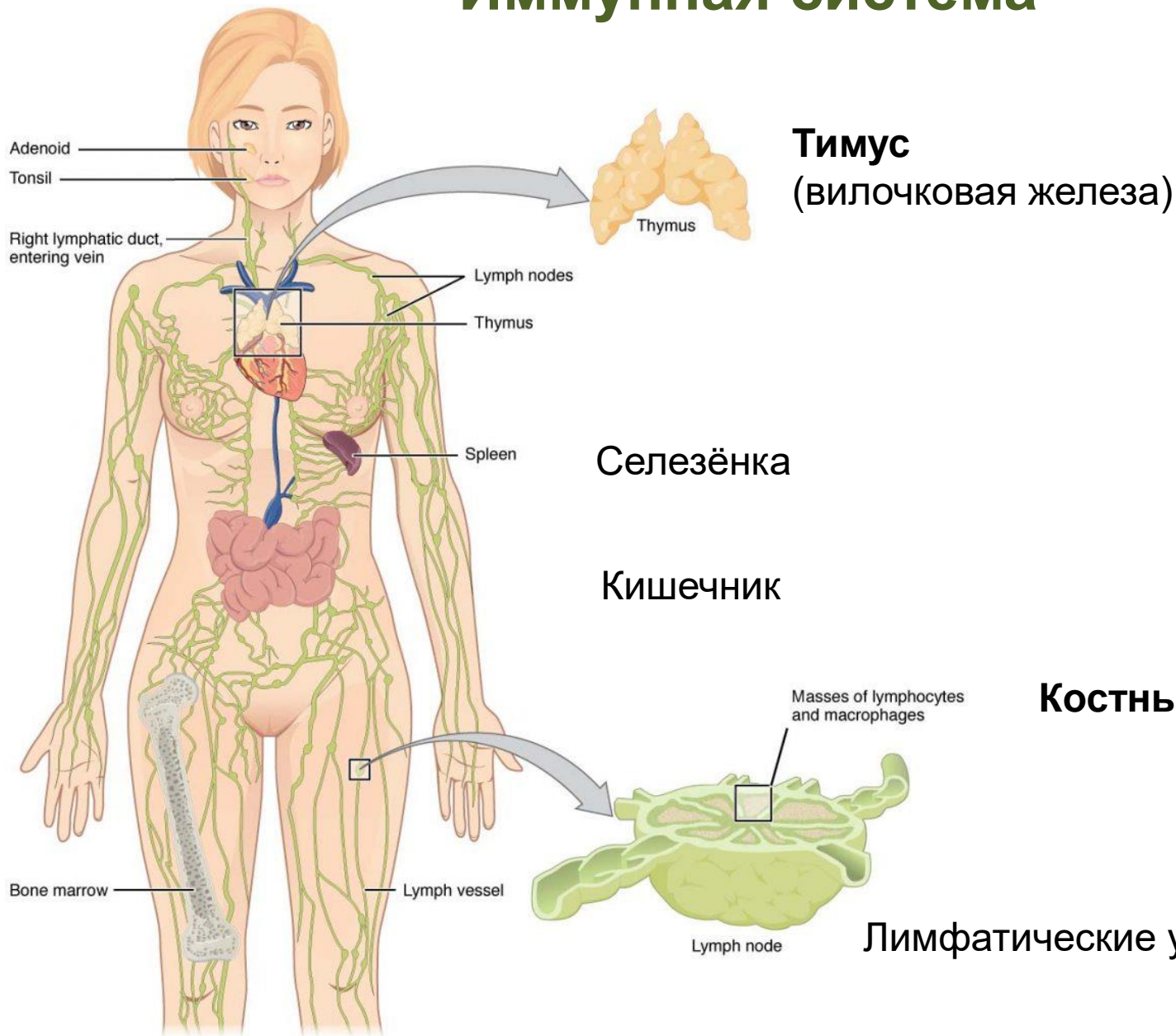
Что мы знаем о том, как протекает заболевание внутри организма?



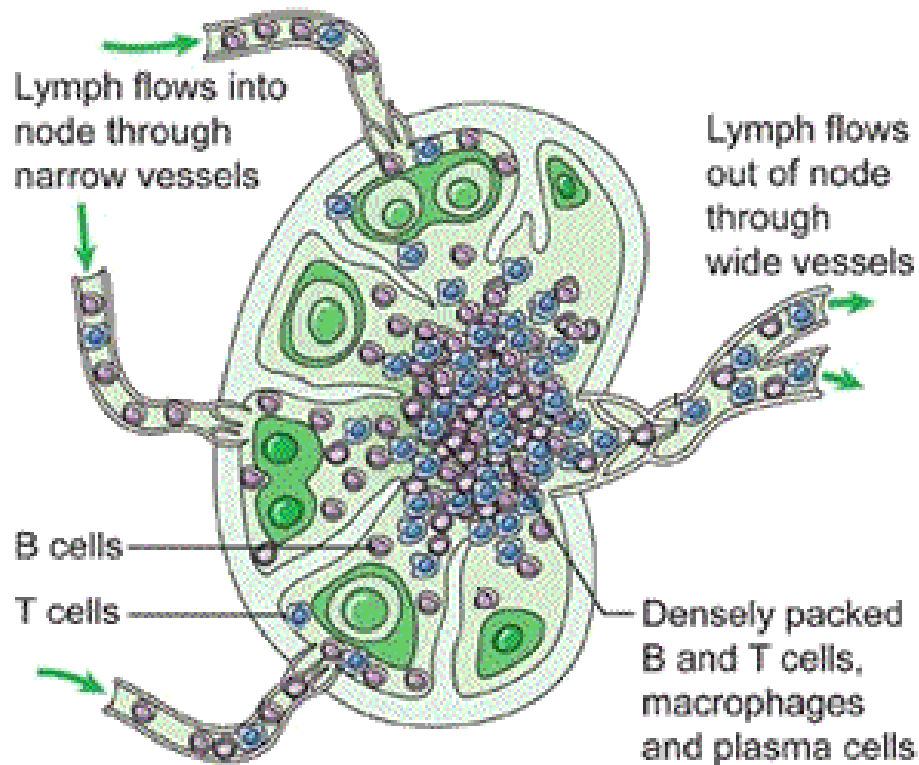
Воспаление

польза и вред

Иммунная система



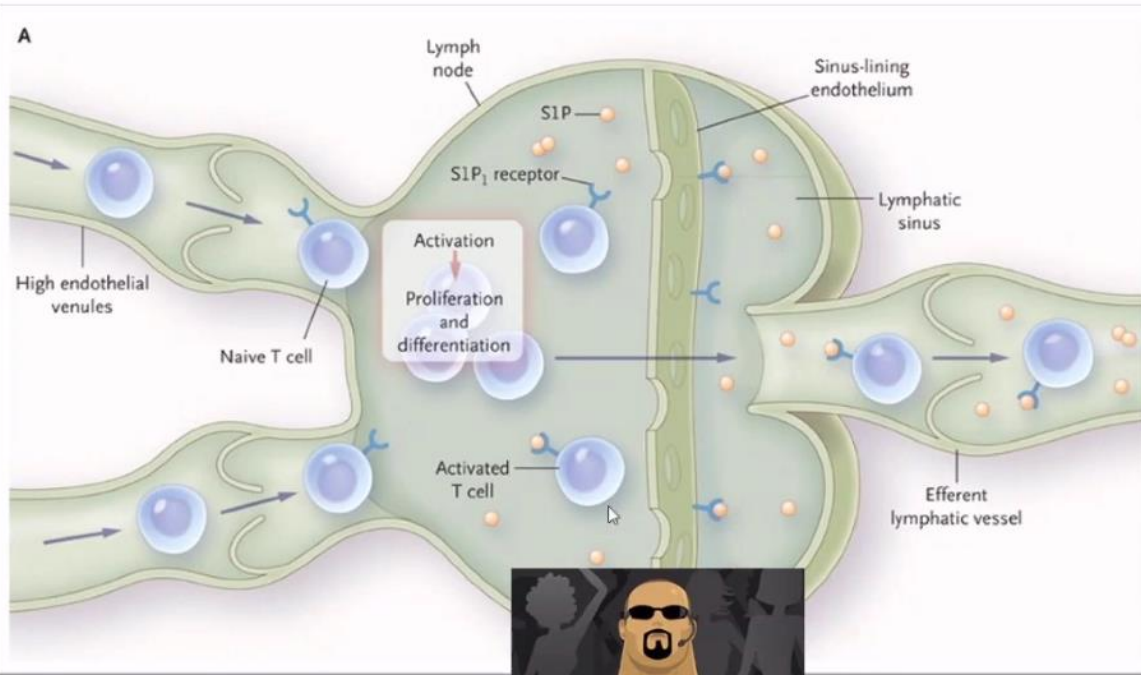
Лимфатический узел



Место созревания, тренировки и отсева иммунных клеток (лимфоцитов)

Патогенез: воспалительная фаза

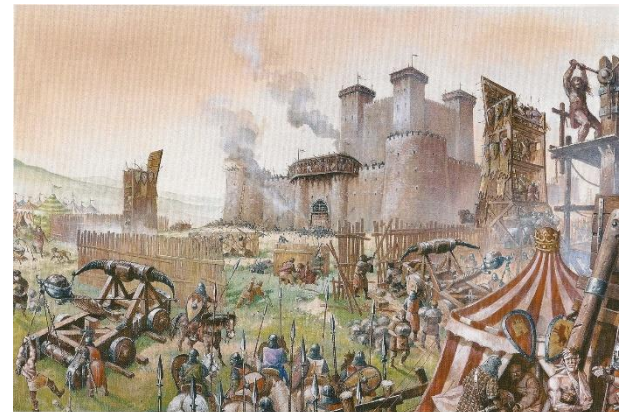
- Выход их лимфоузла
 - Нарушение работы системы контроля выхода клеток (сфингозиновые рецепторы) приводит к попаданию патологических клеток в кровотоки¹

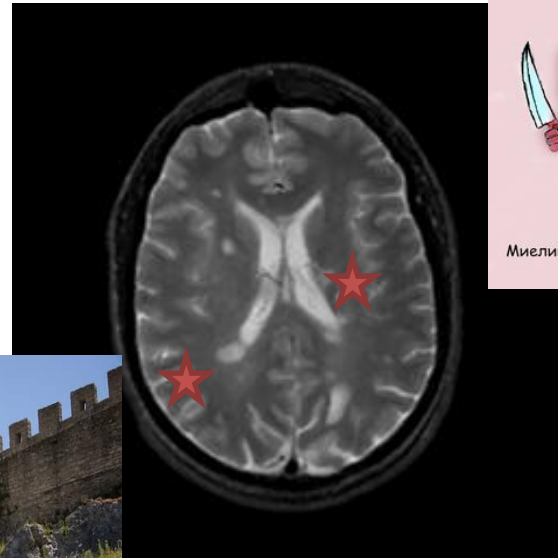
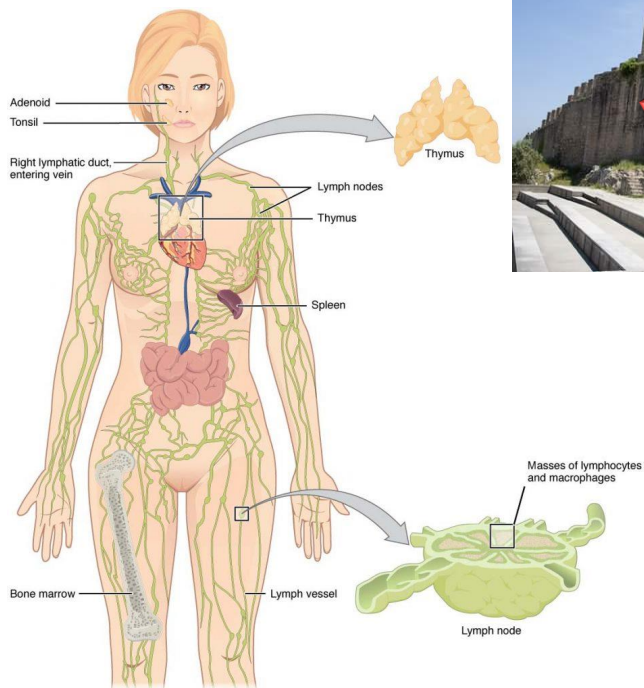


1 Schmitz K, et al. *Acta Neuropathol Commun.* 2017;5(1):42. doi:10.1186/s40478-017-0446-4

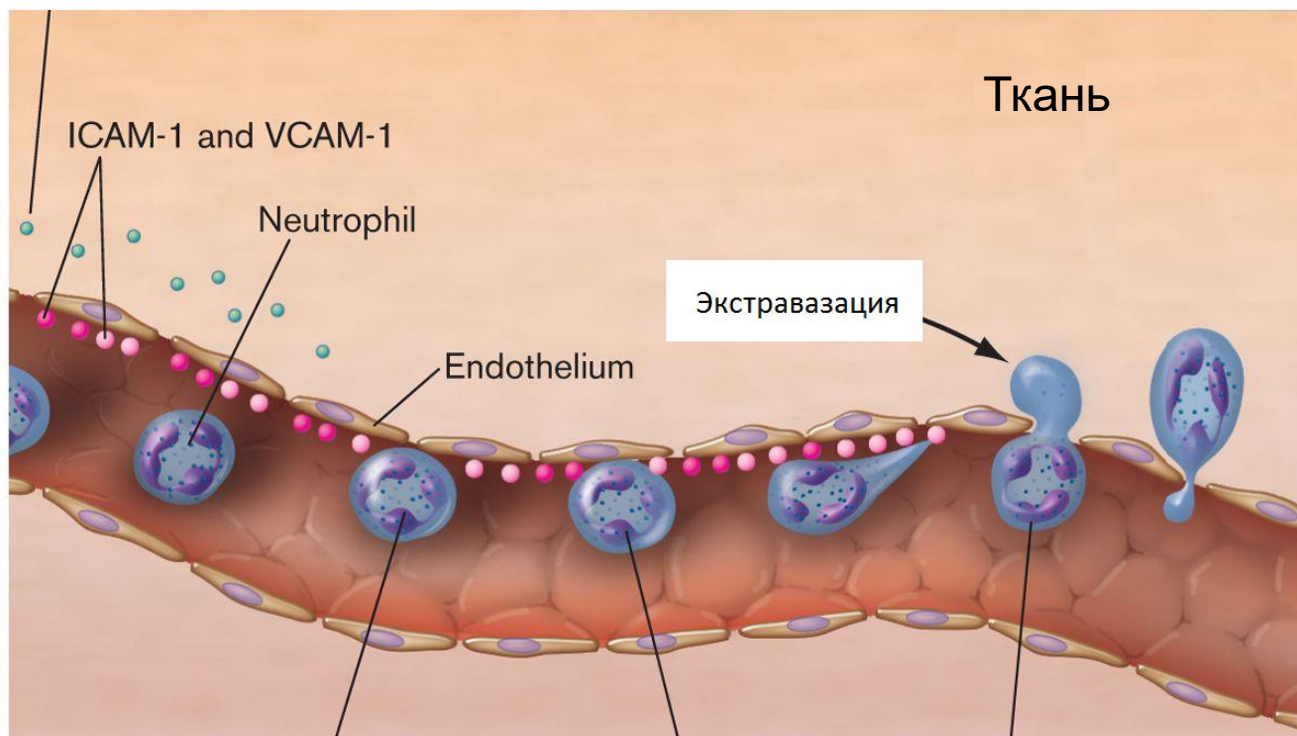
Ремиттирующий рассеянный склероз

- Основа течения – волны аутоиммунной агрессии, проникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)





Стена = барьер
(гемато-энцефалический барьер)



Стена = барьер
(гемато-энцефалический барьер)

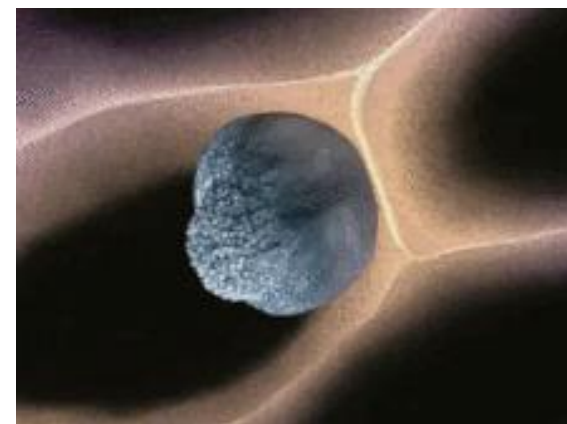
Натализумаб

Циркуляция

"Зацеп"

"Качение"

Проникновение



<https://gifer.com/en/1k0u>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092544391500318X>

Патогенез РС может начинаться изнутри центральной нервной системы или извне — в периферической иммунной системе

Модель “Inside-out”



Модель “Outside-in”

Парадигма патогенеза ЦНС: модель “Inside-Out”

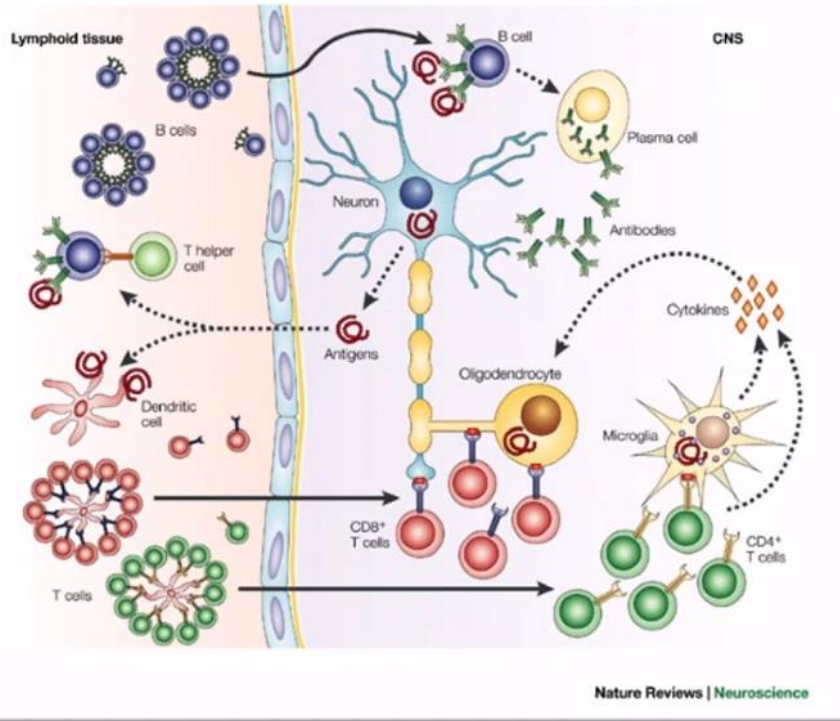
- Повреждение миелина высвобождает антигены в периферическую нервную систему, активируя иммунные клетки против ЦНС

Парадигма патогенеза ЦНС: модель “Outside-In”

- Периферические иммунные клетки патологически активируются против антигенов ЦНС
- Возможные причины:
 - Вирусные инфекции
 - Молекулярная мимикрия между чужеродными антигенами и компонентами ЦНС
 - Дисфункция иммунной ауто толерантности

- РС – рассеянный склероз; ЦНС=центральная нервная система
- 1. Thompson AJ et al. Lancet. 2018;391(10130):1622-1636;

Патогенез: воспалительная фаза



- **Воспалительная демиелинизация**
 - Прямое повреждающее действие Т-лимфоцитов на миелин¹
 - Выделение провоспалительных веществ (IL-6, IL-17, TNFα и др.)^{2,3}
 - Образование аутоантител в веществе мозга и в ликворе⁴

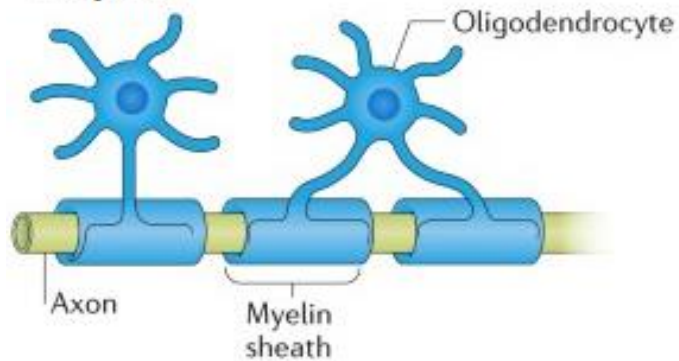
- 1 Kaskow BJ et al. Harb Perspect Med. 2018 Apr 2;8(4). doi: 10.1101/cshperspect.a029025
- 2 Korn T et al. Annu Rev Immunol. 2009;27:485-517. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132710
- 3 von Büdingen HC et al. Eur Neurol. 2015;73(3-4):238-246. doi:10.1159/000377675
- 4 Dendrou CA et al. Nat Rev Immunol. 2015;15(9):545-558. doi:10.1038/nri3871

Интерфероны
Глатирамера ацетат
Терифлуномид
Диметилфумарат

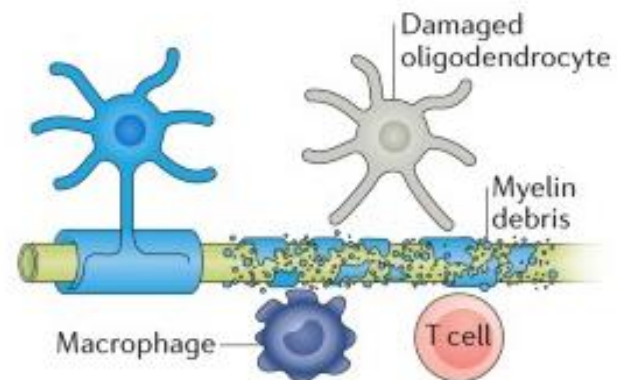
<https://mosors.ru/video-arhiv-obshhestva/>
Касаткин Дмитрий Сергеевич

Демиелинизация

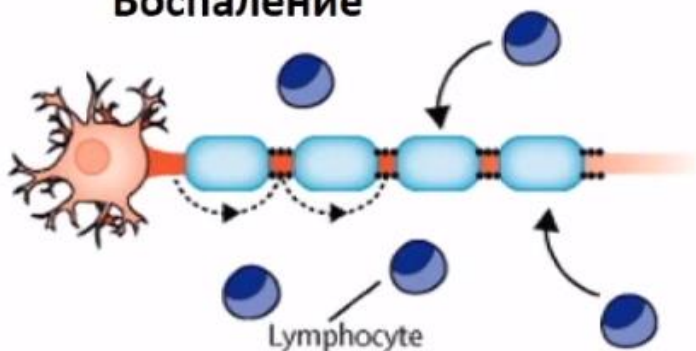
Норма



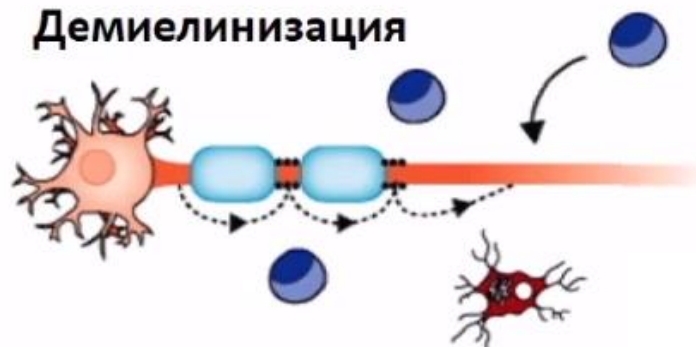
Демиелинизация



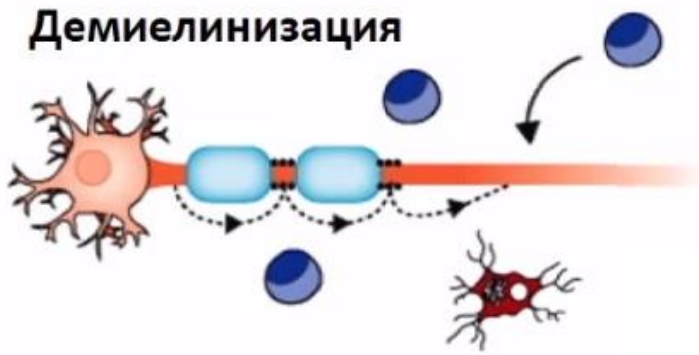
Воспаление



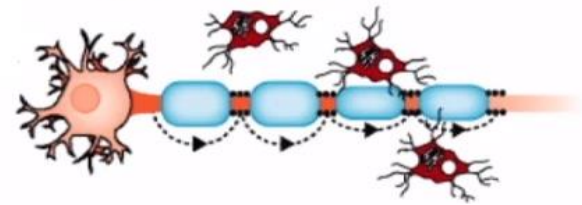
Демиелинизация



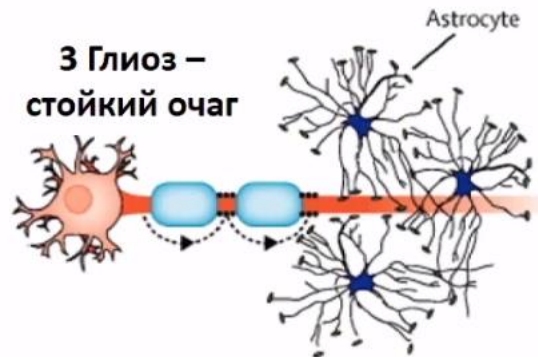
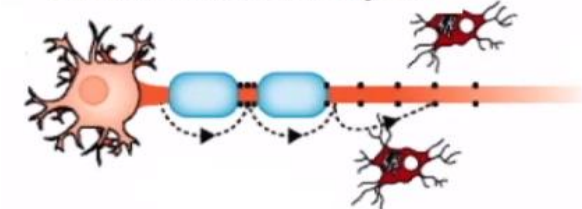
Ремиелинизация



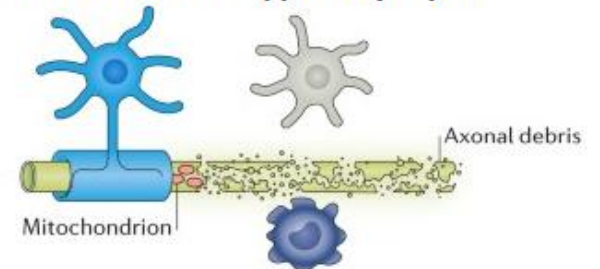
1 Ремиелинизация



2 Формирование безмиелиновых путей



4 Аксональная дегенерация

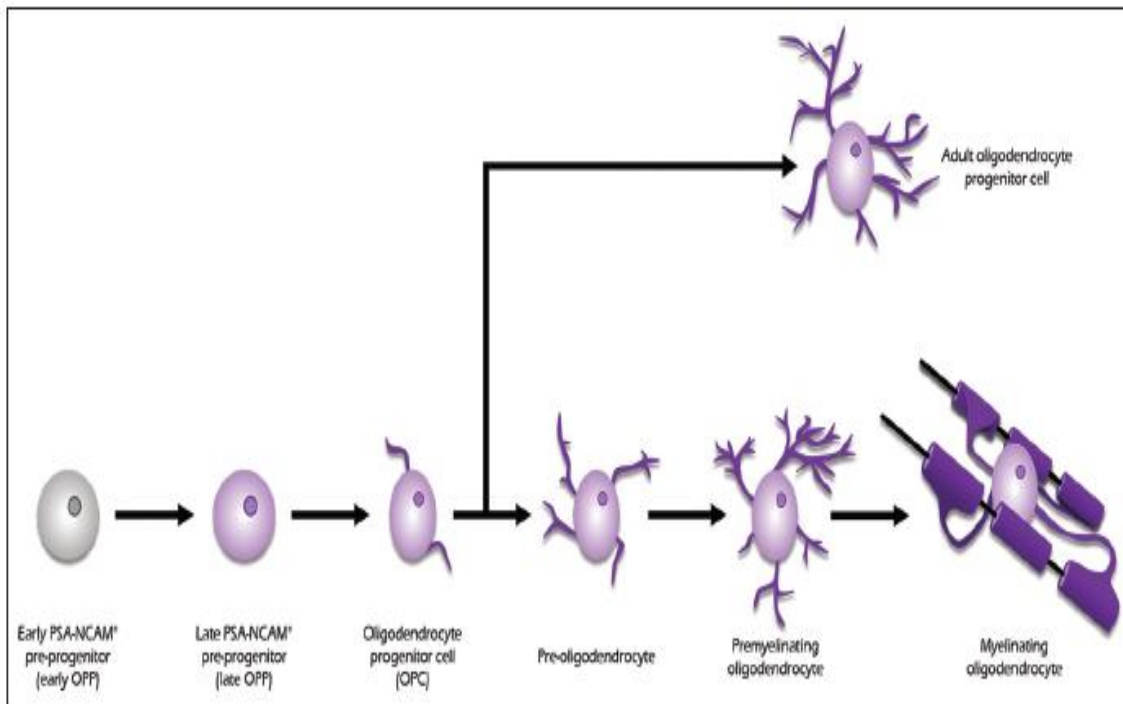


<https://www.nature.com/articles/nrn.2017.136>

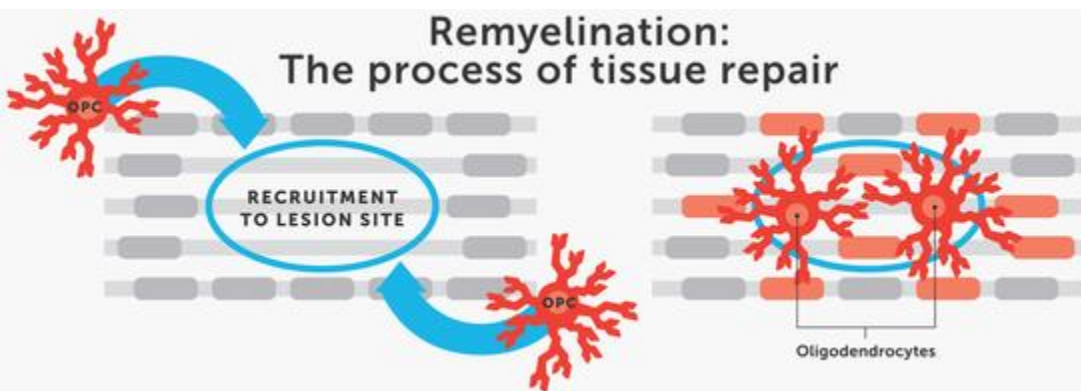
<https://mosors.ru/video-arhiv-obshhestva/>

Ciccarelli O, et al. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):807-822. doi:10.1016/S1474-4422(14)70101-2

Ремиелинизация



- **Восстановление миелиновой оболочки путем стимуляции синтеза миелина или восстановления олигодендроцитов**
- **Клетки-предшественники олигодендроцитов (OPCs) – не синтезируют миелин, высокоподвижные, могут делиться**



<https://mssociety.ca/resources/news/article/remyelination-the-next-frontier-in-progressive-ms-research>

Armada-Moreira A et al. Neuroim. Neuroinfl. 2015;2: 263 - 273. doi: 10.4103/2347-8659.167311

Нейродегенерация

в популяции и при
рассеянном склерозе

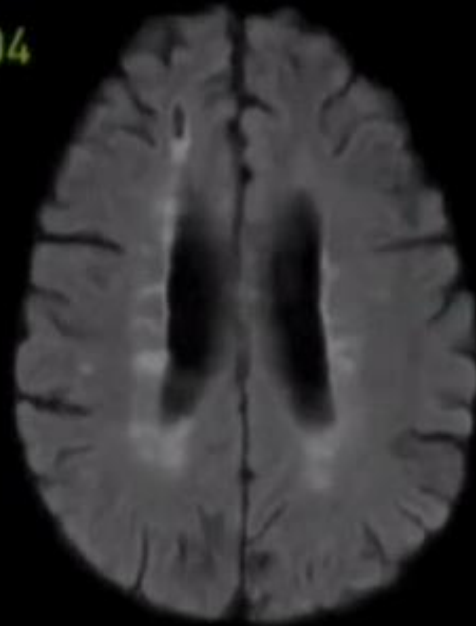
Нейродегенерация

- Нейродегенерация, обусловленная рассеянным склерозом
 - «Поствоспалительная»
 - Накопление очагов в мозге
 - Повреждение серого вещества
 - Активация микроглии и астроцитов
 - ???
- Естественная нейродегенерация

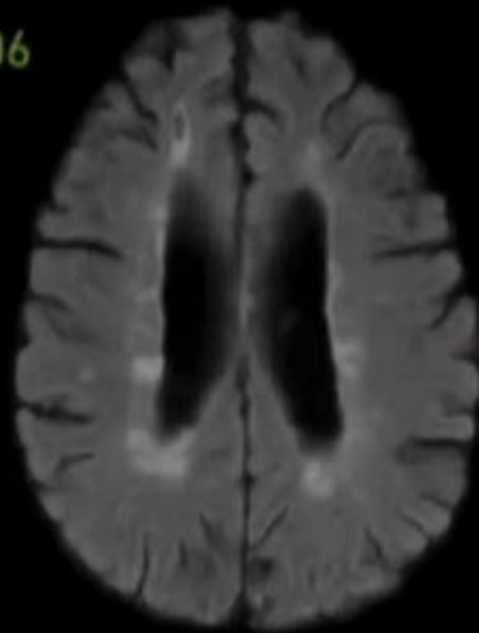
- Нейродегенерация, обусловленная рассеянным склерозом
 - «Поствоспалительная»
 - Накопление очагов в мозге
 - Повреждение серого вещества



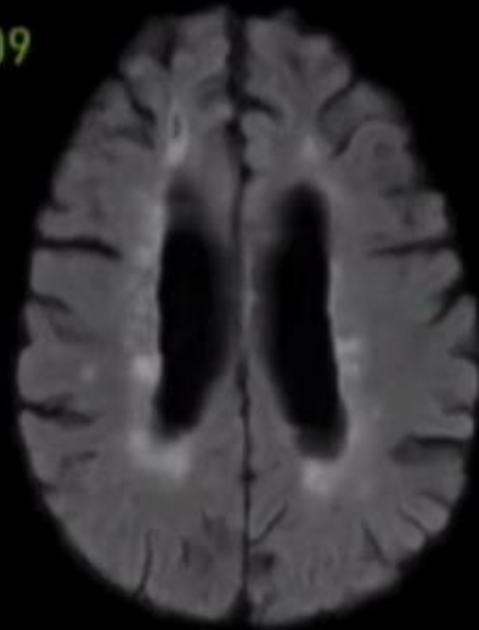
Feb 2004



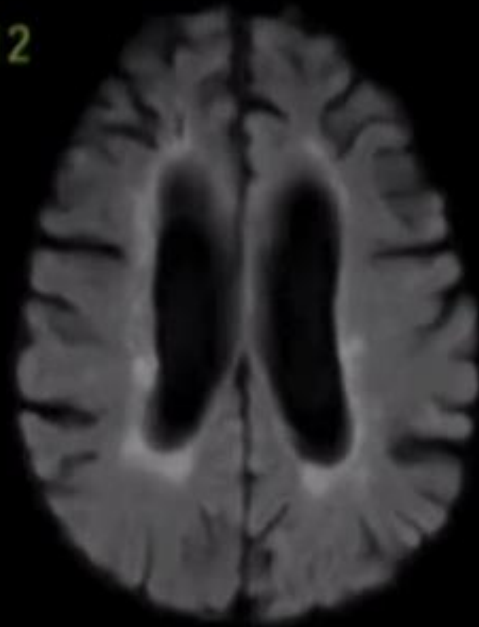
Apr 2006



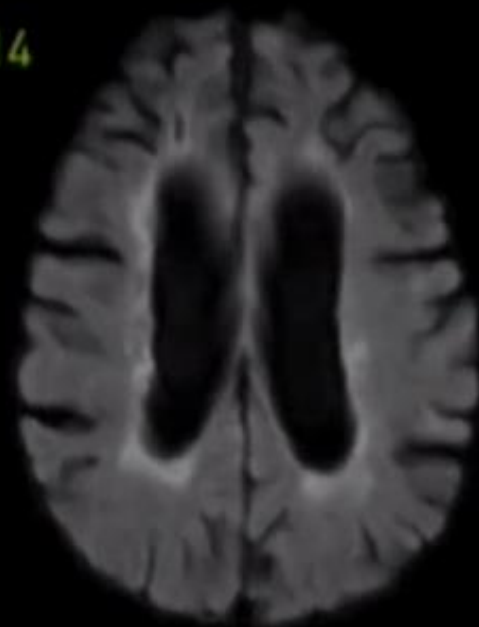
Jul 2009



Sep 2012



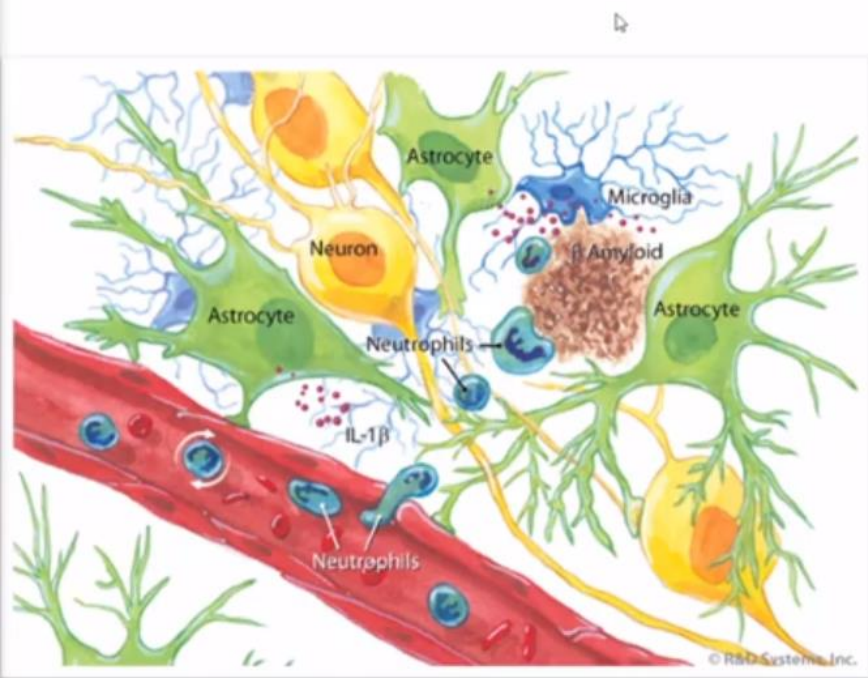
Oct 2014



Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

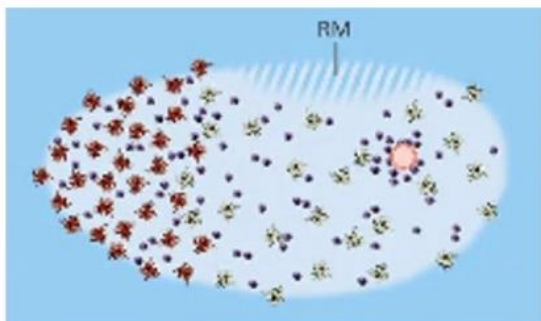
- Почему при переходе ко вторично-прогрессирующему рассеянному склерозу многие ПИТСР перестают работать?

Активация микроглии и астроцитов

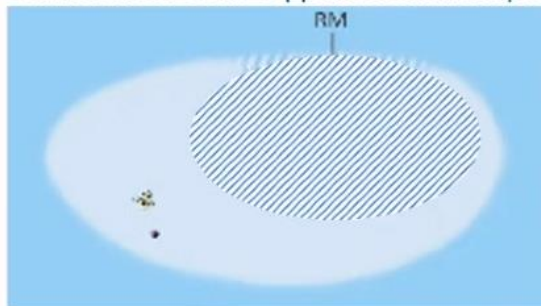


- Длительная высокая концентрация провоспалительных веществ **приводит к повреждению не только миелина, но и аксонов и дендритов¹**
- **Хроническая активация клеток микроглии** запускает процессы запрограммированной гибели клеток¹
- В местах хронического воспаления **нарастает концентрация бета-амилоида¹**

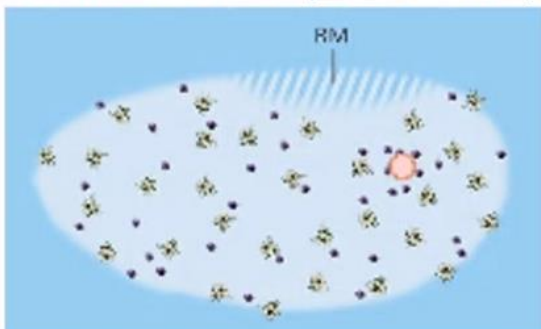
¹ Frischer JM, et al. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1175-1189. doi:10.1093/brain/awp070



Активный очаг с демиелинизацией



Неактивный очаг с ремиелинизацией



Неактивный очаг с демиелинизацией

1. Накопление очагов с плохим восстановлением

- После **полной** ремиелинизации происходит **полное восстановление функции** данного тракта¹
- При **неполной** ремиелинизации функция тракта **восстанавливается частично**, что приводит к повышенной нагрузке на другие пути²
- **Накопление очагов с плохим восстановлением** приводит к **снижению функциональных резервов мозга**²

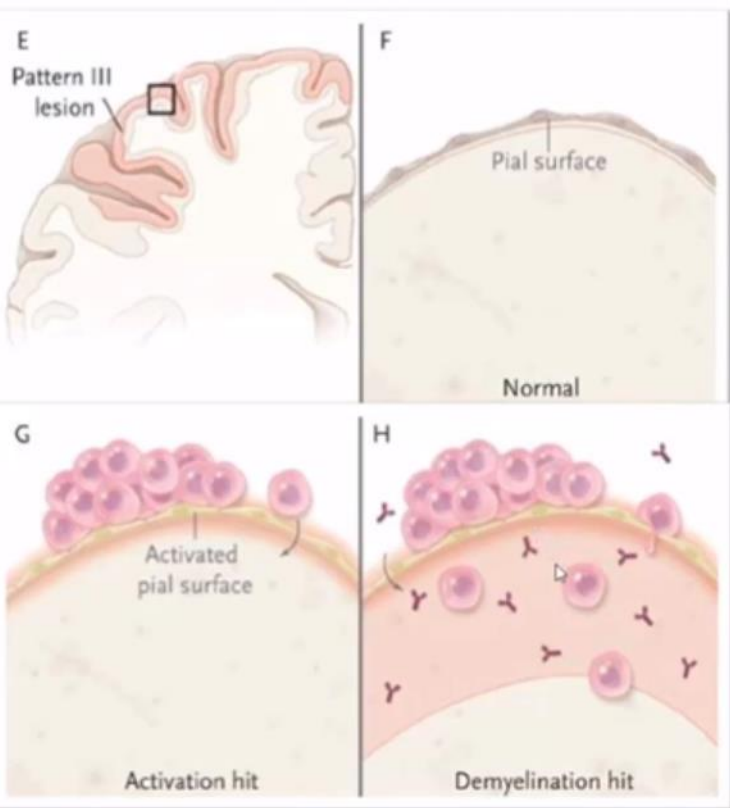
1 Frischer JM, et al. *Ann Neurol.* 2015;78(5):710-721. doi:10.1002/ana.24497

2 Kuhlmann T, et al. *Acta Neuropathol.* 2017;133(1):13-24. doi:10.1007/s00401-016-1653-y

Воспаление становится
самоподдерживающимся внутри
центральной нервной системы



2. Очаги в сером веществе мозга



- **Очаги в коре полушарий мозга** (кортикальные) встречаются **относительно часто**, однако, выявляются только на томографах 3 Т и выше¹
- Появление корковых очагов связано с наличием **третичных менингеальных фолликулов** – структур, похожих на **лимфоузлы**, способных к **самостоятельному производству патологических лимфоцитов**²

1 Hametner S, *Brain Pathol.* 2018;28(5):743-749. doi:10.1111/bpa.12643

2 Kutzelnigg A, et al. *Brain.* 2005;128(Pt 11):2705-2712.

doi:10.1093/brain/awh641

✓ При прогрессировании РС сохраняется выраженное системное воспаление, которое однако обусловлено не периферическими клетками, проникающими через ГЭБ, а активацией микроглии, образованием эктопических фолликулярных образований в менингеальных оболочках

В гистологических исследованиях показано:



Courtesy of Bruce Trapp, PhD, with permission.

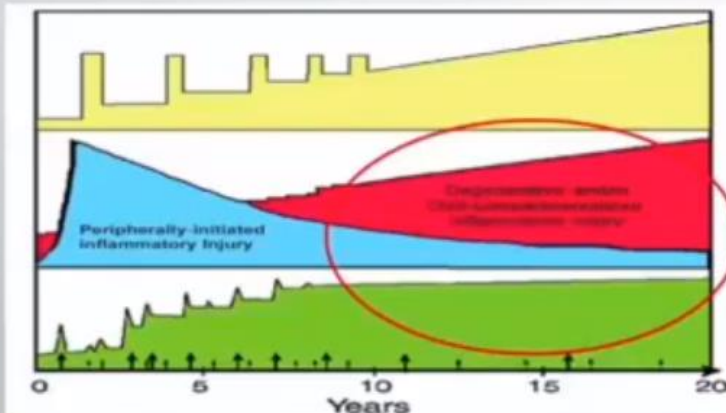
- ✓ При прогрессирующем РС в ЦНС имеет место выраженное воспаление, связанное с повреждением аксонов и прогрессированием заболевания (*Frischer JM, 2009*)
- ✓ ПП и ВПРС характеризуются распространенным диффузным воспалением с медленно увеличивающимися очагами в БВ, обширными корковыми очагами и лимфоцитарной инфильтрацией и активацией микроглии в нормально выглядящем БВ (*Kutzelnigg A, 2007*)
- ✓ Важная роль менингеального воспаления и эктопических лимфоидных фолликулярных структур (ЭЛФС), которые связаны с более быстрым прогрессированием, корковыми очагами, воспалением в БВ, атрофией и аксональной гибелью (*Magliozzi R, 2007, Howell OW, 2011*).
- ✓ В ЭЛФС выявлен герминативный центр, который образуют фолликулярные Т хелперы 1 и 17 типа. (*J R Christensen, 2013*)

Таким образом: системное воспаление в ЦНС обуславливает прогрессирование рассеянного склероза

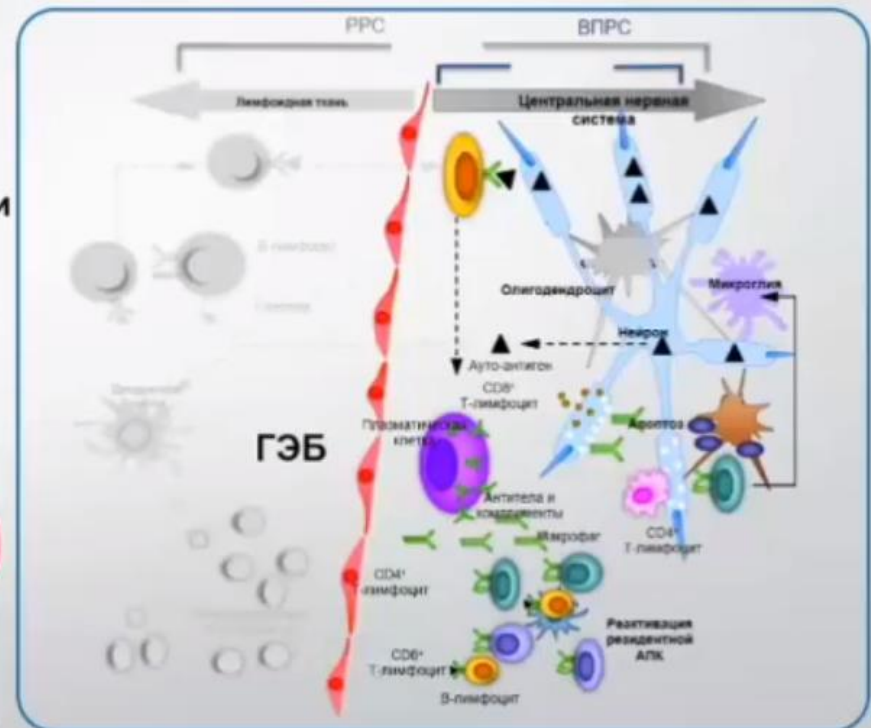
Воспаление при вторичном прогрессировании

Компартментализованное воспаление в головном мозге при РС

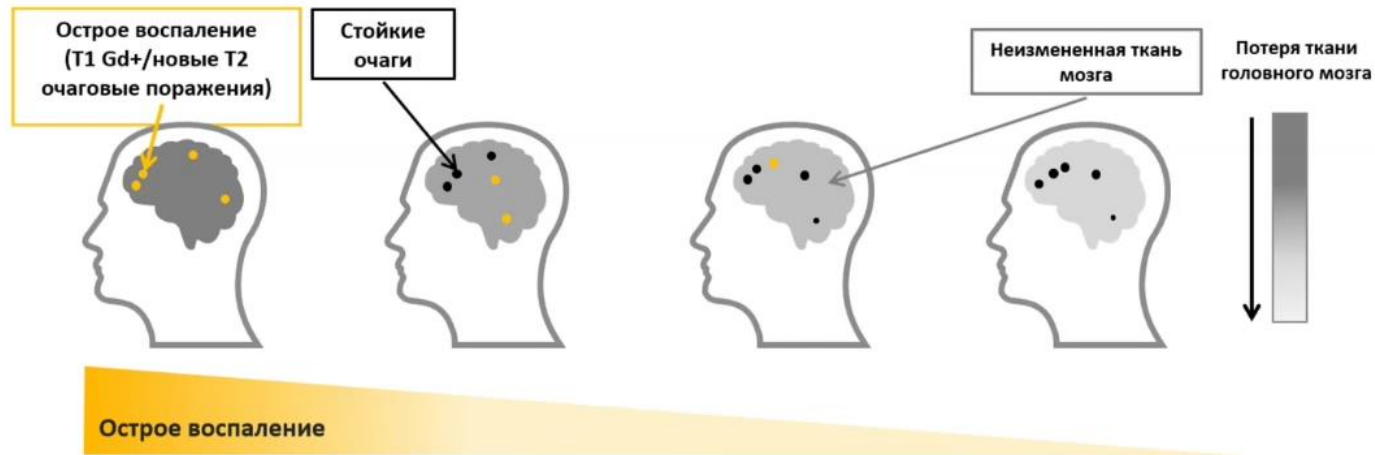
- ✓ **Компартментализованное** воспаление или изолированное воспаление в головном мозге, не зависящее от периферической иммунной системы и сопровождающееся демиелинизацией



АПК — антигенпрезентирующая клетка; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; РРС — ремиттирующий рассеянный склероз; ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз



Компартментализированное хроническое воспаление с течением времени начинает преобладать над острым воспалением, что ассоциируется с нарастающей нейродегенерацией, инвалидизацией и трансформацией течения РС



Gd+, усиление гадолинием.

Rice CM, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1100–6; Antel J, et al. *Acta Neuropathol* 2012;123:627–38; Thompson AJ, et al. *Ann Neurol* 1991;29:53–62;

Frischer J, et al. *Ann Neurol* 2015;78:710–21; Bramow S. *Brain* 2010;133:2983–98; Frischer JM. *Brain* 2009;132:1175–89;

Schumacher AM, et al. *Neurology International Open* 2017;1:E171–81.

Компартментализированное хроническое воспаление с течением времени начинает преобладать над острым воспалением, что ассоциируется с нарастающей нейродегенерацией, инвалидизацией и трансформацией течения РС

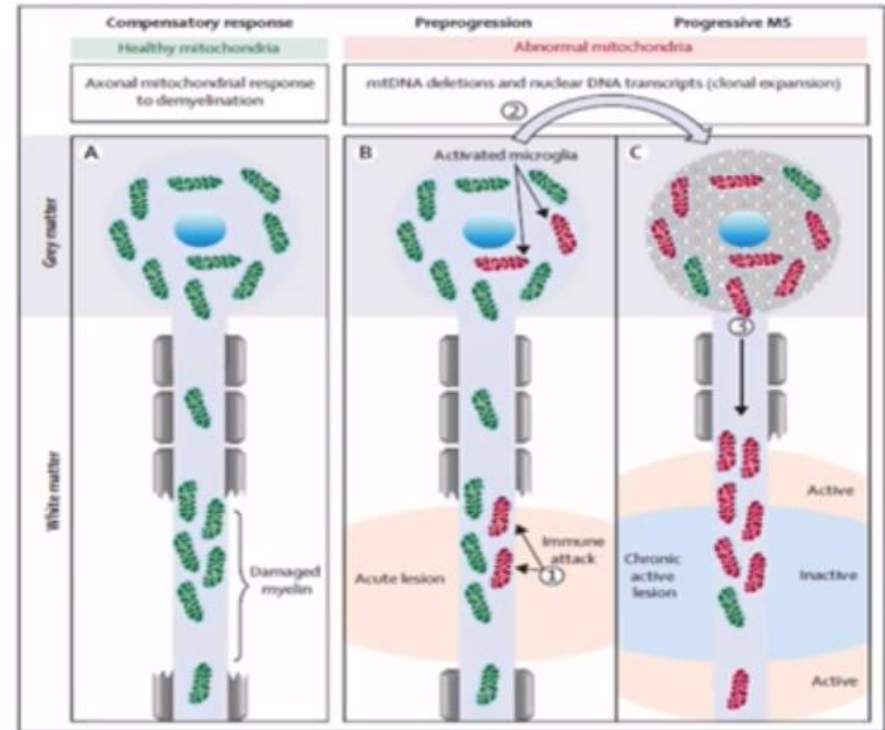


Gd+, усиление гадолинием.

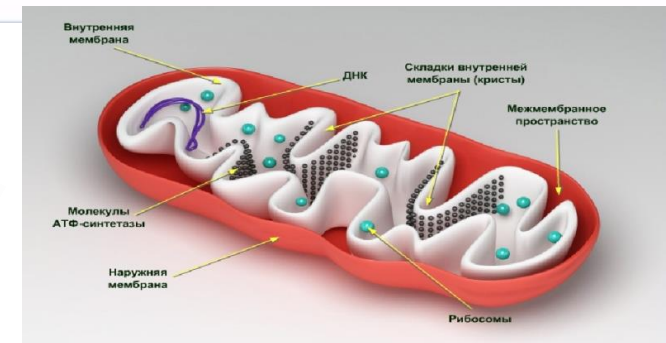
Rice CM, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1100–6; Antel J, et al. *Acta Neuropathol* 2012;123:627–38; Thompson AJ, et al. *Ann Neurol* 1991;29:53–62; Frischer J, et al. *Ann Neurol* 2015;78:710–21; Bramow S. *Brain* 2010;133:2983–98; Frischer JM. *Brain* 2009;132:1175–89; Schumacher AM, et al. *Neurology International Open* 2017;1:E171–81.

Нейродегенеративные процессы в «неизмененном» белом и сером веществе. Роль митохондриальных нарушений

- Повреждение митохондрий продуктами воспаления
- Оксидативное повреждение митохондриальной ДНК и биохимические нарушения в дыхательной цепи, что приводит к энергетическому дефициту
- До определённого порога аксоны пребывают в стадии функциональных нарушений, без структурного повреждения
- Ткань находится в состоянии гистотоксической гипоксии и потребляет меньше кислорода



D.H. Mahad, B.D. Trapp, H. Lassmann Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis *Lancet Neurol* 2015; 14: 183–93



Основные механизмы развития вторичного прогрессирования (современные представления)

- Происходит реконституция ГЭБ
- Образование третичных фолликулярных комплексов
- Инфильтрация паренхимы ЦНС В и Т лимфоцитами
- Активация глии
- Высвобождение свободных радикалов
- Повреждение митохондрий
- Аксональная гибель
- Нейродегенерация

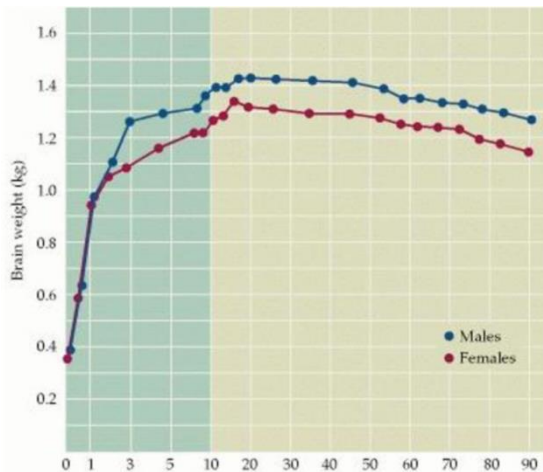
Сложности в разработке терапии ВП РС

Разработка новых препаратов требует понимания механизмов болезни и объективных методов оценки их эффективности

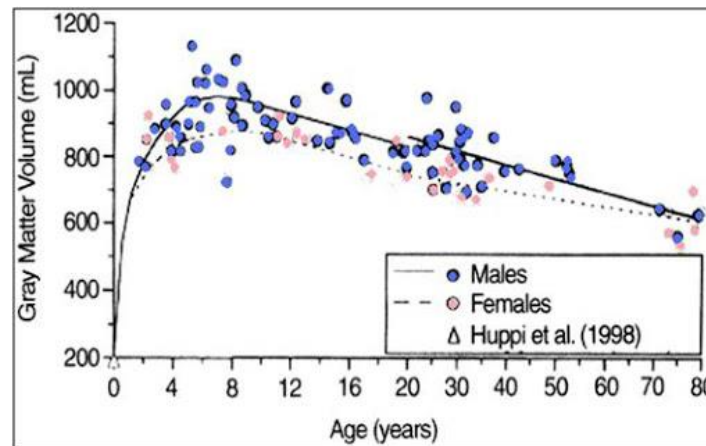
- Механизмы нейродегенерации, лежащие в основе прогрессирования отличаются от воспаления, которое мы достаточно успешно лечим при РТ РС
- Недостаточно изучены патологические механизмы, лежащие в основе прогрессирования. Не разработаны адекватные модели ВПРС на животных
- Механизмы изучаются при гистологических исследованиях — мало материала, сложности с интерпретацией посмертных данных
- Отсутствуют адекватные инструменты оценки — основное EDSS, которое крайне неточно у пациентов с выраженными нарушениями ходьбы
- МРТ — мало информативна. ПЭТ — очень дорого, показывает воспаление и нарушение метаболизма

• Естественная нейродегенерация

- Естественное снижение количества клеток
- Нарушение функции капилляров мозга
- Ухудшение функции «очистки» мозга
- Снижение продукции энергии в клетках
- Уменьшение количества клеток и синапсов от бездействия



Уменьшение общей массы мозга



Уменьшение общей массы мозга

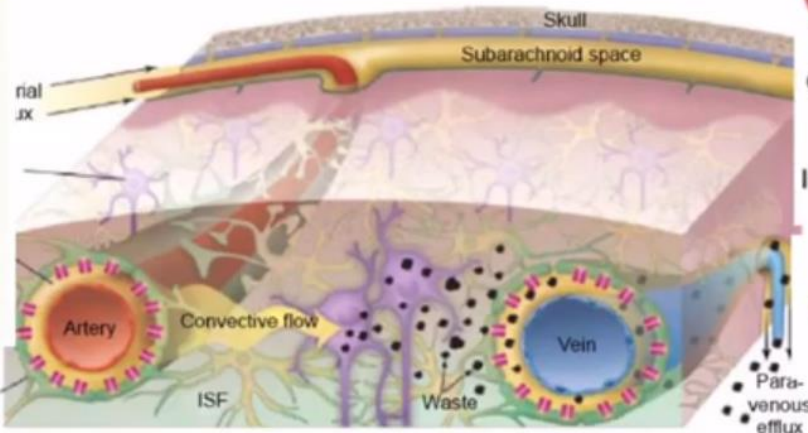
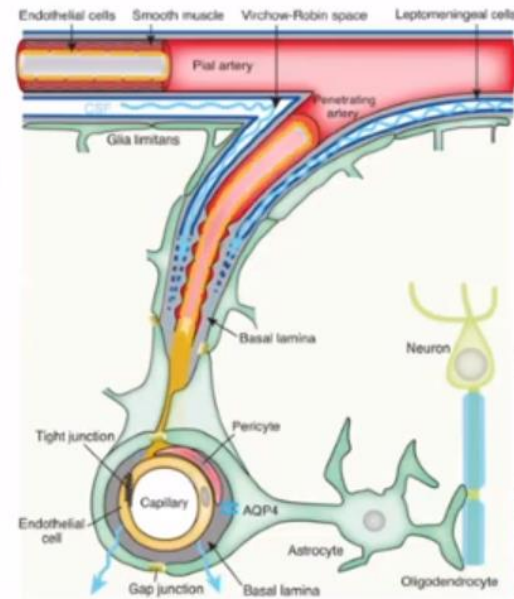
Механизмы естественного старения

2. Снижение активности глимфатической системы (вымывание патологических белков и остатков клеток)



Oxidative Stress = Oxidative Stress ↑
 Obesity ↓ Cellular function ↓
 Insulin Sensitivity ↑ Insulin Sensitivity ↓

3. Уменьшение числа митохондрий и повышенный их распад



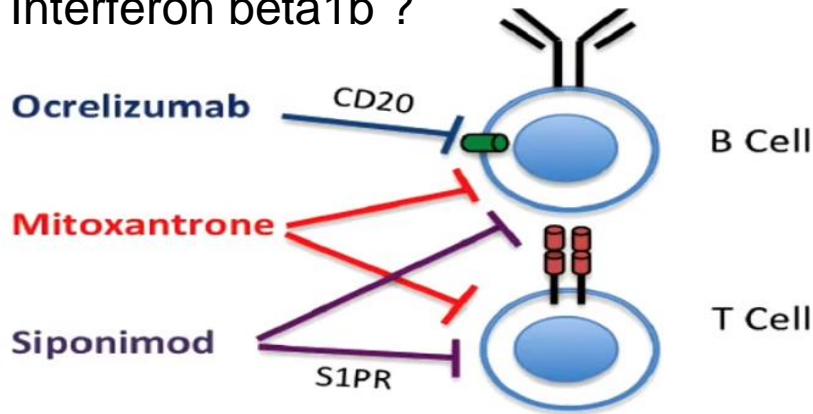
1. Снижение способности регулировать кровоток по капиллярам

1 Neurochem Res. 2015 Dec; 40(12): 2583–2599.
 2 Nat Rev Neurol. 2015 Aug;11(8):457-70. doi:
 10.1038/nrneurol.2015.119.

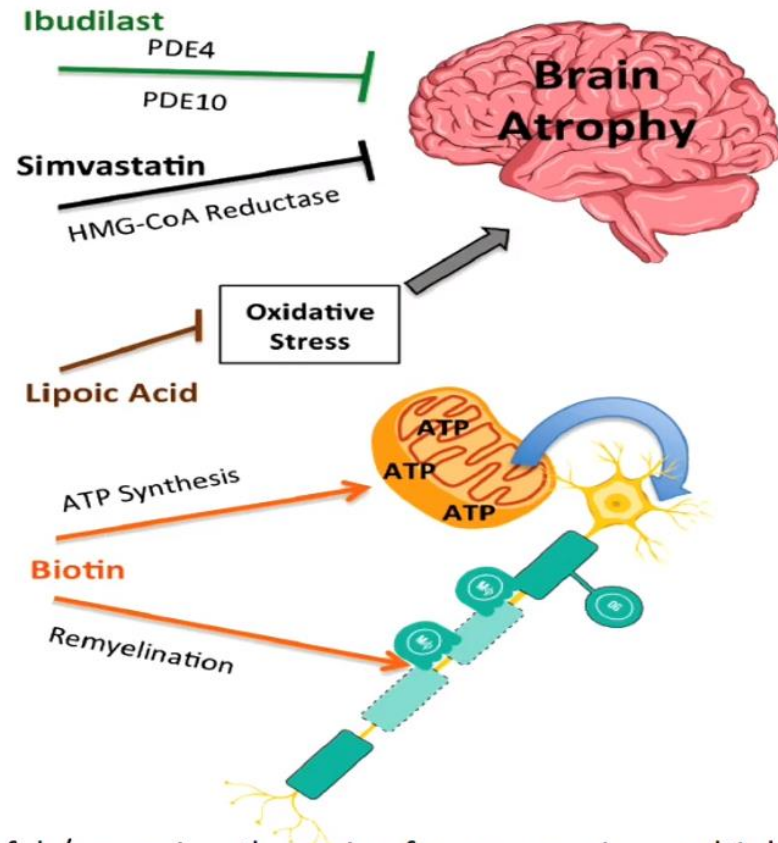
Лечение прогрессирующих форм рассеянного склероза

Иммуномодуляторы

Interferon beta1b ?



Нейропротекторы



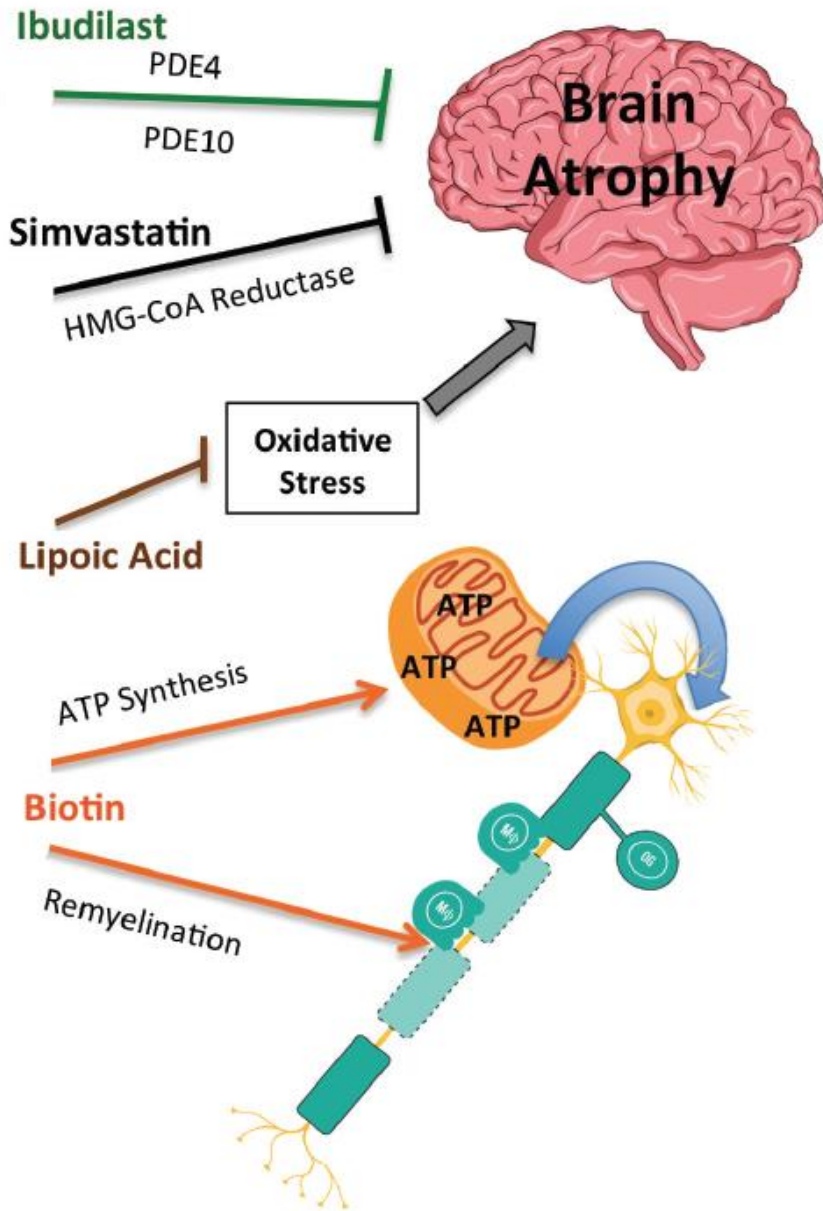
Основные стратегические направления терапии ВПРС

- Терапия, направленная на воспаление
- Методы восстановления/поддержания энергетического баланса
- Нейропротекция
- Стимуляция/поддержание ремиелинизации

Медикаментозное воздействие на нейровоспаление

- Воздействие на Т клетки (блокаторы сфингозиновых рецепторов)
- Воздействие на В лимфоциты (анти CD20 МАТ)
- Воздействие на Т и В лимфоциты (анти CD52), АТСК
- Воздействие на цитокины
- Воздействие на макрофаги и активированную микроглию (ибудиласт, гидроксихлороквин)

Нейропротекция



Клеточная атрофия

Препараты в РФ, позиционирующие себя как препараты, препятствующие атрофии:

- Церебролизин
- Кортексин
- Актовегин

Энергетический дефицит АТФ

Препараты в РФ, позиционирующие себя как препараты, влияющие на содержание АТФ:

- Мексидол и его аналоги
- Элькар (L-карнитин)
- Милдронат (мельдоний)
- Нанотропил/Актитропил/Фенотропил

Предполагаемые кандидаты для нейропротекции

- › Антиоксиданты (альфа липоевая кислота, идебенон, мексидол, диметилфумарат)
- › Воздействие на железо (кломипрамин)
- › Защита митохондрий
- › Восстановление аксонального транспорта
- › Воздействие на ионные каналы (фенитоин, ламотриджин)
- › Воздействие на глутаматную эксайтотоксичность

https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1

Клинические рекомендации

Рассеянный склероз

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

G35.0

Возрастная группа:

Взрослые и дети

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Всероссийское общество неврологов
- Национальное общество нейрорадиологов
- Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний
- Российский комитет исследователей рассеянного склероза



Рубрикатор

клинических рекомендаций

Тактика действий при ВПРС

ВПРС - тип течения РС, возникающий **после периода ремиттирующего РС** и характеризующийся **наличием подтвержденного прогрессирования инвалидизации, независимого от обострений**. При данной форме РС могут сохраняться типичные обострения заболевания, между которыми наблюдается подтвержденное прогрессирование РС

Пациентам с 18 лет с ВПРС с обострениями с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями, но не с целью предотвращения прогрессирования РС рекомендуется назначение ПИТРС: **интерферон бета-1а, интерферон бета 1б, окрелизумаб, митоксантрон***

A 2

Уровень убедительности доказательств

A Сильная рекомендация

B Условная рекомендация

C Слабая рекомендация

Уровень достоверности доказательств

1 Мета-анализ, системат. обзор РКИ

2 Отдельные РКИ

3 Нерандомиз. сравнительные исследования

4 Иссл. случай-контроль

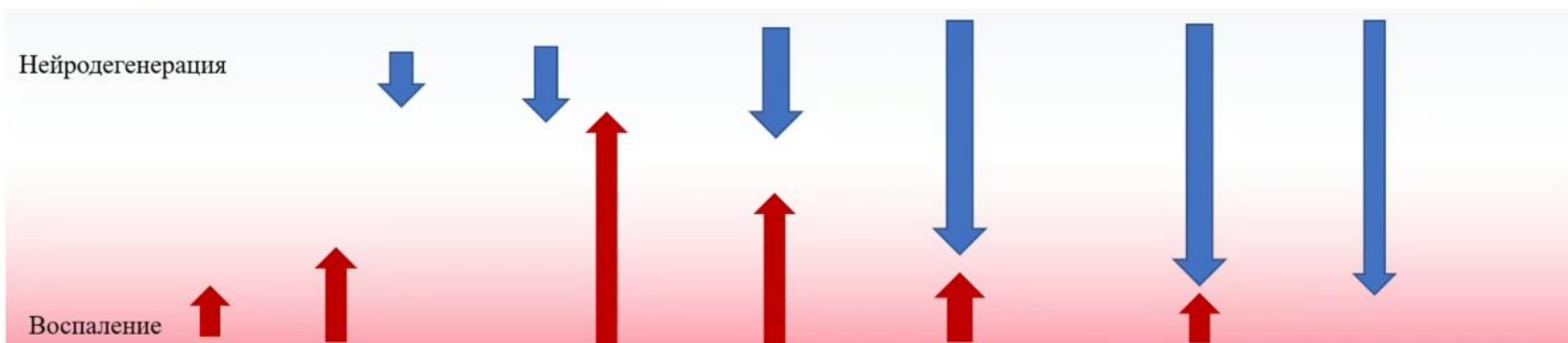
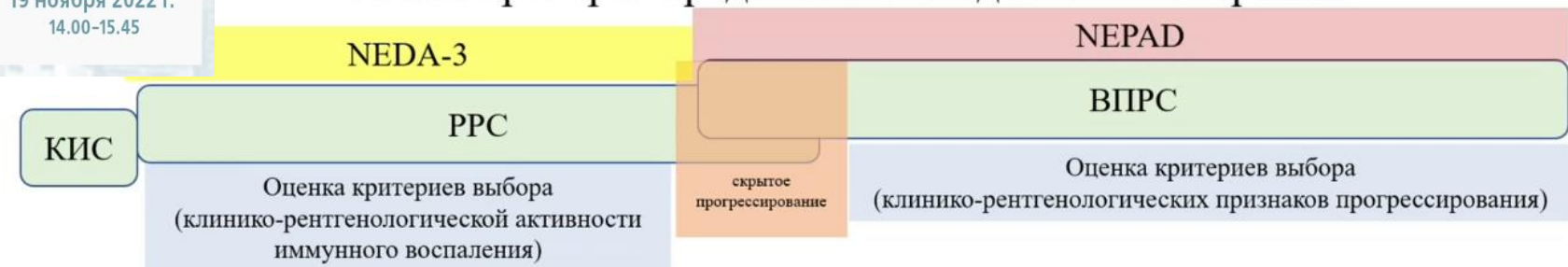
5 Мнения экспертов



**Скулябин
Дмитрий
Игоревич**

19 ноября 2022 г.
14.00–15.45

Какой препарат предпочтителен для начала терапии?



- | | | | | |
|------------------------|-------------|-------------|-----------------|--------------------|
| Интерферон бета 1a, 1b | Алемтузумаб | Финголимод | Окрелизумаб | Интерферон бета 1b |
| Терифлуномид | Натализумаб | Окрелизумаб | СИПНИМОД | |
| Диметилфумарат | Офатумумаб | Озанимод* | | |
| | Кладрибин | Понисимод* | Митоксантрон* | |

1. Инструкция по применению препарата Кайектра ЛП-006662 от 21.12.2020; 2. Инструкция по медицинскому применению Интерферона бета-1b ЛСР-007366/09 от 29.04.2014; 3. Инструкция по медицинскому применению Копаксона®40 ЛП-003194 от 02.10.2019; 4. Инструкция по медицинскому применению Тедифлера ЛП-003258 от 30.07.2018; 5. Инструкция по медицинскому применению Терифлуномада ЛП-005229 от 03.12.2018; 6. Инструкция по медицинскому применению Финголимода ЛП-004852 от 20.02.2019; 7. Инструкция по медицинскому применению Тизабри ЛСР-008582/10 от 28.09.2018; 8. Инструкция по медицинскому применению Окрелизума ЛП-004503 от 15.10.2020; 9. Не зарегистрирован в РФ для лечения РС; 10. Инструкция по медицинскому применению Мавенлада ЛП-006137 от 10.03.2020; 11. Инструкция по медицинскому применению Лестралды ЛП-003714 от 28.01.2020; ИМПН препарата Офатумумаб ЛП-№(001332)-(РГ-РУ) от 25.10.2022. Доступно по ссылкам: сайт ГРЛС, <https://grls.gosminzdrav.ru/grls>, доступ от 03.11.2022 и на сайте Новартис в России (novartis.ru), Зеления ЛП-008283-230622

Регистрация сипонимода в мире



- Сипонимод обладает **высокой активностью** в отношении **рецепторов S1P₁ и S1P₅**, которые экспрессируются на лимфоцитах и в ЦНС^{1,2}
- Сипонимод **подавляет выход лимфоцитов** из лимфатических узлов, тем самым уменьшая количество лимфоцитов, которые могут рециркулировать к периферической нервной системе и ЦНС^{1,3}
- Сипонимод легко пересекает ГЭБ⁴.
- Доклинические исследования показали, что сипонимод оказывает прямое воздействие на ЦНС, уменьшая воспаление и способствуя ремиелинизации,⁵ и сохраняет плотность миелина у пациентов с ВПРС⁶.



- Сипонимод **одобрен в США** для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза у взрослых, включая клинически изолированный синдром, рецидивирующе-ремиттирующее заболевание и активное вторично-прогрессирующее заболевание³



- Сипонимод **одобрен в странах ЕС** для лечения взрослых пациентов с активным ВПРС, подтвержденным рецидивами или визуализационными признаками воспалительной активности⁷

- **С 2020 года Сипонимод одобрен в РФ для лечения взрослых пациентов с вторично-прогрессирующим течением РС – препарат Кайендра**

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ЦНС – центральная нервная система; S1P – сфингозин-1-фосфат; ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

1. Gergely P et al. Br J Pharmacol 2012;167:1035–1047; 2. Chun J & Hartung HP. Clin Neuropharmacol 2010;33:91–101;

3. Mayzent® US Prescribing Information. Available from <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/mayzent.pdf> [accessed 04 Aug 2020];

4. Seabrook TJ et al. Poster 858 presented at ECTRIMS 2010; 5. Bigaud M et al. Poster P12.1-006 presented at AAN 2020; 6. Arnold DL et al. ePresentation EPR1147 presented at EAN 2020;

7. Mayzent® Summary of Product Characteristics. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_en.pdf [accessed 04 Aug 2020]

Сипонимод в РФ¹

пациентам с ВПРС с обострениями и без обострений

➤ Показание к применению:

- Лечение взрослых пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом
- Получил регистрацию на территории РФ 21 декабря 2020 года
- Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой – 2 мг и 0,25 мг

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кайендра

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Кайендра

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:

сипонимод

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ:

Действующее вещество: сипонимода фумарат (сипонимод и фумаровая кислота, сокристалл) (Сипонимод) - 0,278 (0,250) мг или 2,224 (2,000) мг;

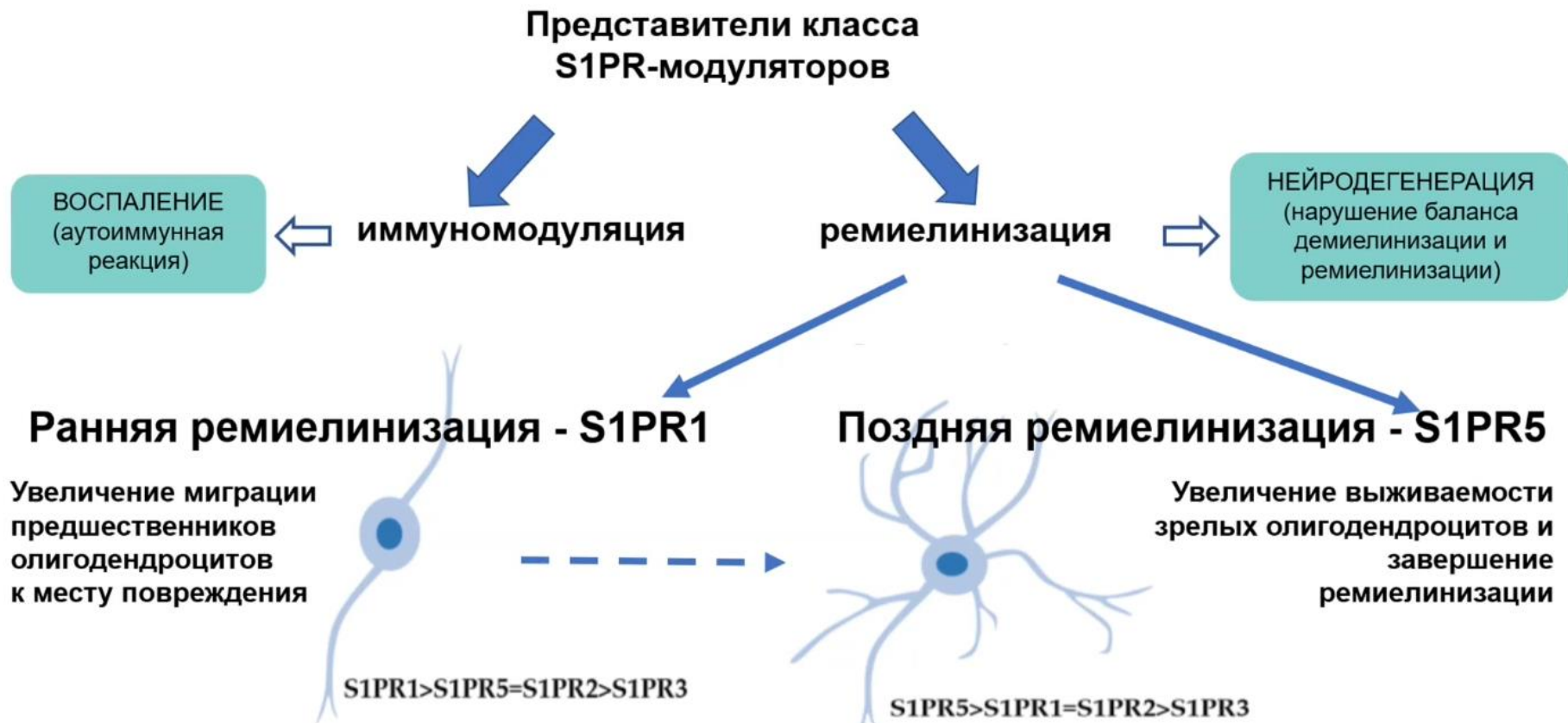
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (рН 102), кроссповидон (тип А), глицирил трибеганат, кремния диоксид коллоидный*

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кайендра Минздрав России

Проект клинических рекомендаций новая версия

Пациентам с 18 лет с ВПРС с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов с обострениями и прогрессированием инвалидизации, а также с прогрессированием инвалидизации без обострений с целью предотвращения прогрессирования РС и предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга (в случае сохранения активности заболевания) рекомендуется назначение препарата сипонимод

S1PR-модуляторы: что кроме иммуномодуляции?



Адаптировано из: Roggeri A, et al. Int J Mol Sci. 2020 Oct 13;21(20):7537..

S1PR1, S1PR2, S1PR3, S1PR5 – сфингозин-1-фосфатные рецепторы 1,2,3 и 5 типов

Показания к назначению терапией препаратом Сипонимод

1. Пациенты с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (с подтвержденным прогрессированием инвалидизации)
2. Возраст: от 18 до 60 лет
3. EDSS \leq 6,5

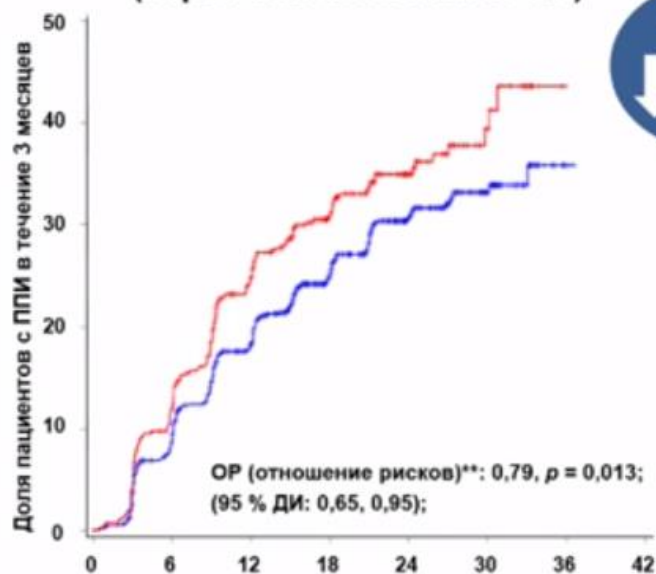
Для данного препарата необходим план управления рисками, который включает в себя обследования до начала и во время его приема:

1. Генотипирование аллелей гена CYP2C9 с целью определения фенотипа цитохрома P450;
2. Развернутый общий анализ крови (в течение шести месяцев, предшествующих началу терапии);
3. Биохимический анализ крови (в течение шести месяцев, предшествующих началу терапии);
4. Тест на беременность у женщин на момент инициации терапии и в последующем;
5. Электрокардиография;
6. Документально подтвержденный анамнез заболевания, вызванного (вирус варицелла зостер – ВВЗ) или вакцинации либо определение титра иммуноглобулинов класса G к ВВЗ;
7. Осмотр офтальмолога;
8. МРТ головного мозга не позднее 3 месяцев до начала терапии;
9. Отсутствие противопоказаний, согласно клиническим рекомендациям и инструкции к действующему препарату;
10. Обязательная оценка эффективности проводимой терапии, согласно действующим клиническим рекомендациям;

Письмо главного внештатного специалиста невролога Министерства Здравоохранения Российской Федерации Профессора, д.м.н. Н.А. Шамалов

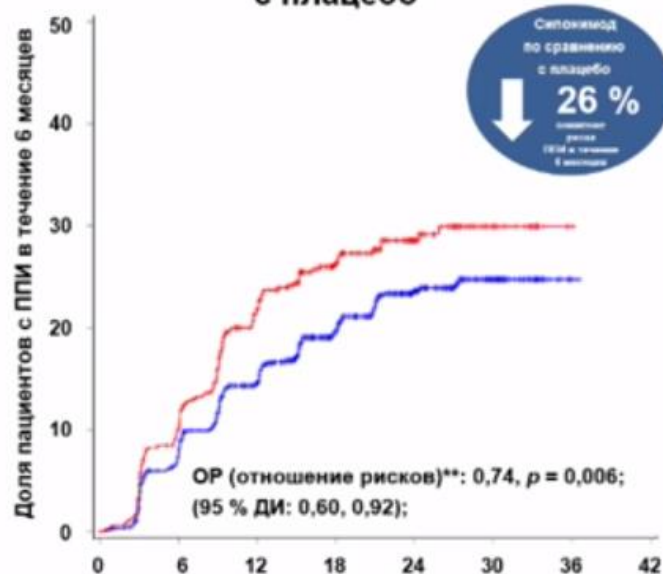
Первичная конечная точка (общая популяция EXPAND) : Подтвержденное прогрессирование инвалидизации (ППИ)

Время до ППИ в течение 3 месяцев
в сравнении с плацебо*
(первичная конечная точка)



Число пациентов в группе риска	Месяц исследования							
	0	6	12	18	24	30	36	42
Спонимод	1099	947	781	499	289	101	4	0
Плацебо	546	463	352	223	124	35	0	0

Время до ППИ в течение 6 месяцев
в сравнении с плацебо*



Число пациентов в группе риска	Месяц исследования							
	0	6	12	18	24	30	36	42
Спонимод	1099	960	811	525	306	106	5	0
Плацебо	546	473	361	230	128	37	1	0

— Спонимод (N=1099)

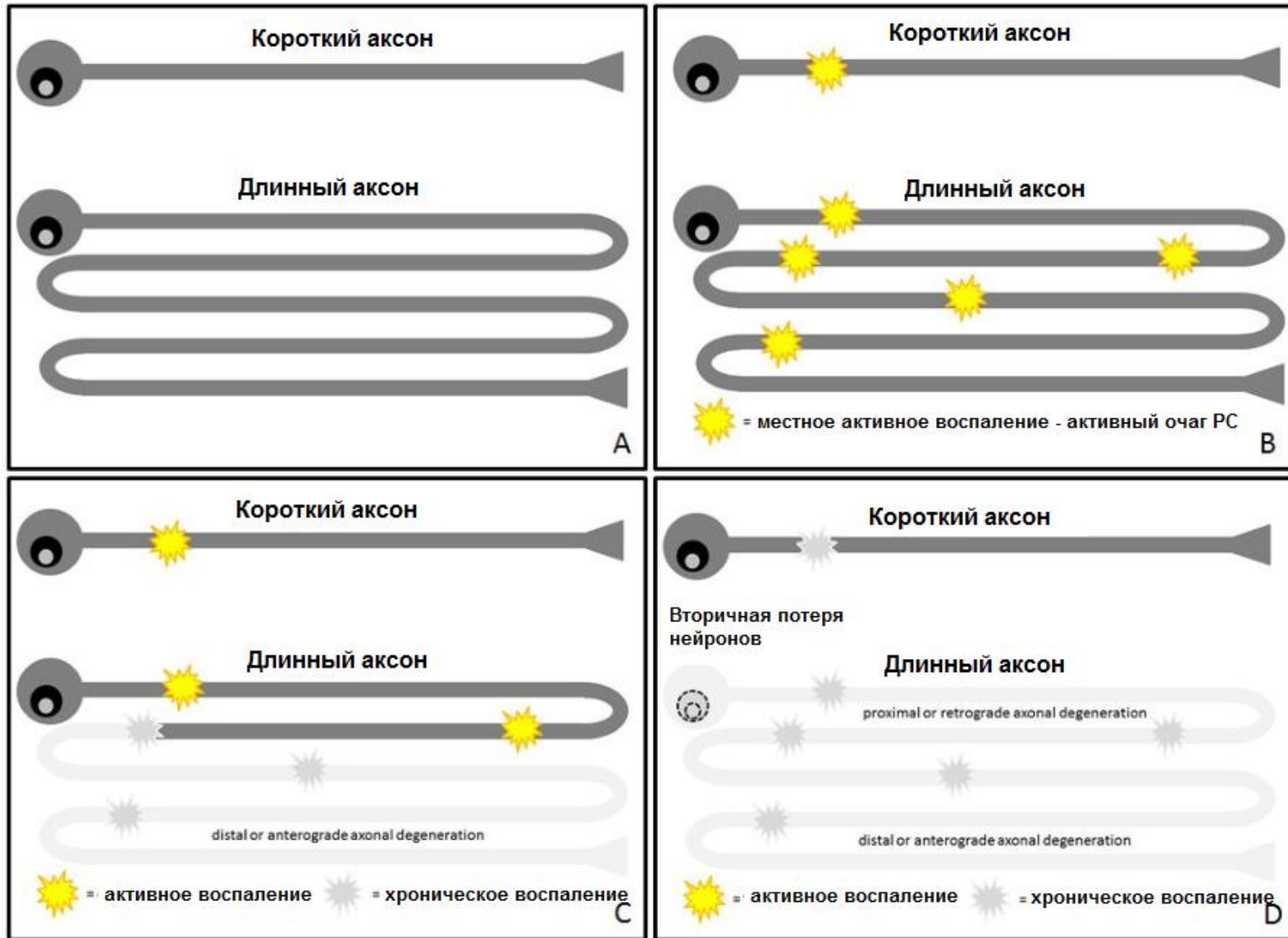
— Плацебо (N=546)

* Популяция полного анализа. ** Регрессионный анализ Кокса.

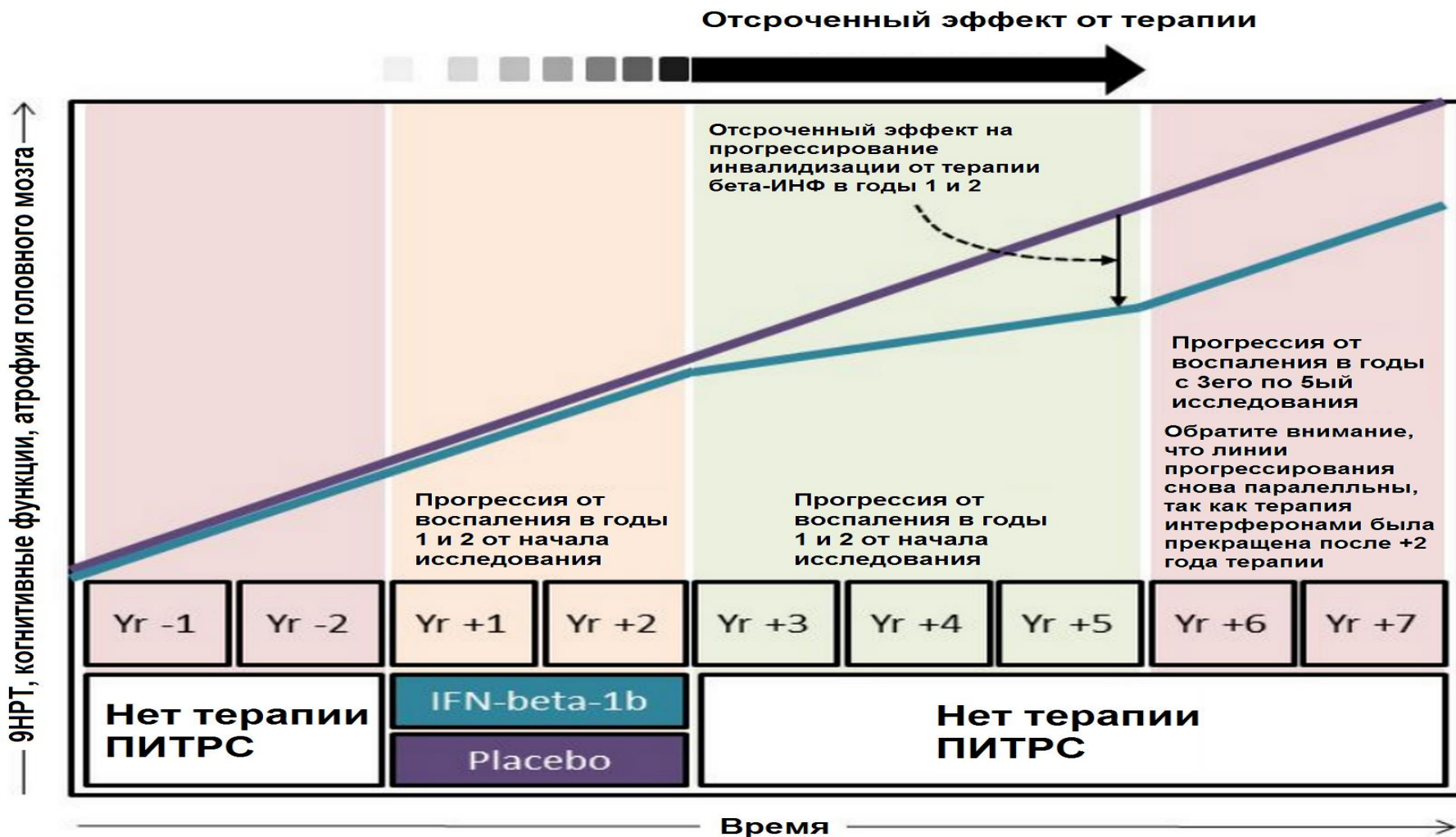
Kapros L, Cree B, Fox R, et al. Sponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomized, phase 3 study. *Lancet*. Published online March 22, 2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30475-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30475-5)

Спонимод не зарегистрирован в РФ, одобрен для лечения пациентов с ВПРС в США и ЕС

Основной механизм прогрессирования при рассеянном склерозе – повреждение длинных аксонов



Прогрессирования при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе – профилактическое влияние длительной терапии интерферонами-бета-1b.



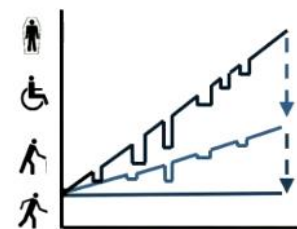
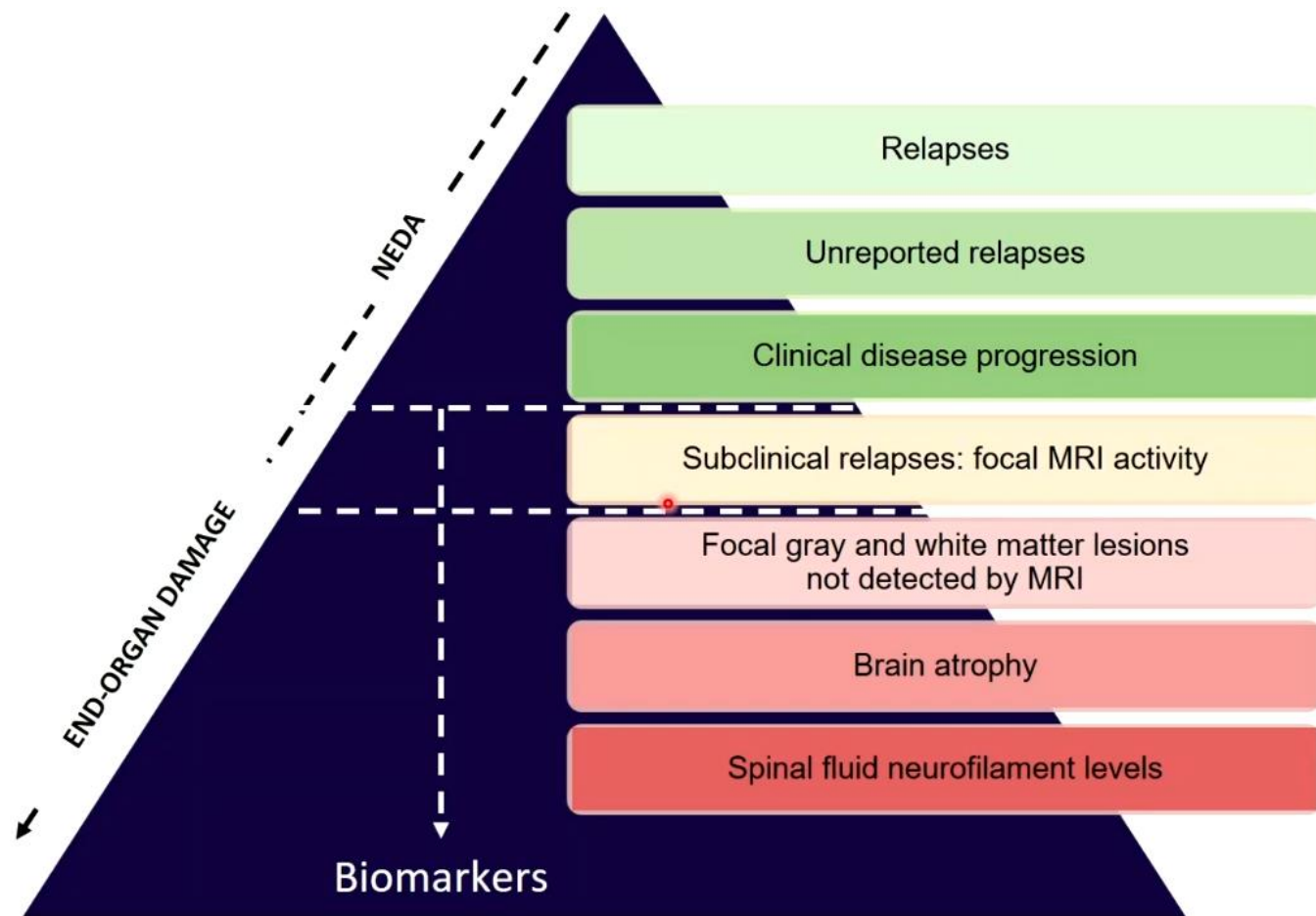
9НРТ - 9-Hole Peg Test («тест 9 палочек»). INF-beta-1b - бета-ИНФ. Placebo - плацебо. Yr - year – год

Gavin Giovannoni et al. Is multiple sclerosis a length-dependent central axonopathy? (Адаптировано)
Central axonopathy, Giovannoni et al., ver. 17; 17 October 2016.

Грядёт изменение подхода в контроле заболевания

Professor Gavin Giovannoni
Professor of neurology

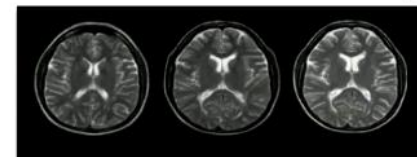
Blizard Institute,
Barts and The London School of Medicine,
Queen Mary University of London



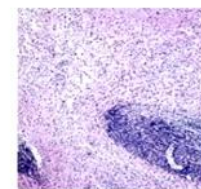
Clinical activity



Focal MRI activity



Hidden focal and diffuse MRI activity



Microscopic or biochemical pathology



Искусство маленьких шагов (кайдзен) (кай – изменить, дзен – хорошо) зародилось в Японии. Смысл данного метода состоит в том, чтобы идти к цели маленькими шагами.

Что не нужно делать?

- Прекратить или не начинать **курение табака**
- Не допускать **травм головы**
- Не допускать **повышения веса** (оптимально - **23,4 – 26,9 кг/м²**)
- Не превышать предельную дозу для **приема алкоголя**
- Не допускать появления **депрессии**

Livingston G, et al. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6

<https://mosors.ru/video-arhiv-obshhestva/>

Касаткин Дмитрий Сергеевич

Отказ от курения



"Skull with a burning cigarette" by Vincent Van Gogh 1885.

По статистике курение в 3 раза ускоряет прогрессию нарушения функции по EDSS

Three times the rate of disability for patients who smoke with MS

Hernan, Brain, March 9, 2005

Meta-analysis reveals risk estimate for developing MS 1.5 for ever smoking vs never smoking











Hawkes, CH. Mult Scler 2007;13(5):610-5

Питание при рассеянном склерозе

- Несмотря на существенную связь между микробиомом кишечника и иммунным статусом организма, на настоящий момент **не доказано преимуществ той или иной диеты с позиции влияния на патогенез заболевания**¹
- **Влияние питания может быть разделено на несколько позиций**¹:
 - Поддержание достаточного уровня необходимых **нутриентов** (витамин D, B12)
 - Нормализация и поддержание нормального состава **кишечной микрофлоры**
 - **Коррекция нарушений пассажа** пищи по кишечнику (запоры, диарея)

¹ Bagur MJ, et al. *Adv Nutr.* 2017;8(3):463–472. doi:10.3945/an.116.014191

ТАБЛИЦА ВИТАМИНОВ

<p>ВИТАМИН А</p> <p>Жирорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - росту и укреплению костей, - здоровую кожу, волосы, ногти и десны - нормальному обмену веществ - повышению сопротивляемости инфекциям органов дыхания - поддержанию ночного зрения 	 <p>Яйца Масло Папайя Морковь Молоко Печень Капуста</p>
<p>ВИТАМИН В₁</p> <p>Водорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - улучшению умственных способностей - переводу энергии пищи - нормальной работе сердца, нервной системы и мышц 	 <p>Горох Мясо Картофель Соевые бобы Молоко Зерно</p>
<p>ВИТАМИН В₂</p> <p>Водорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - обмену жиров, углеводов и белков - росту тканей - нормальной работе щитовидной железы - предотвращению развития сердечно-сосудистых заболеваний 	 <p>Зеленые овощи Хлеб Мясо Сыр Соевые бобы Молоко</p>
<p>ВИТАМИН В</p> <p>Водорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - нормальной работе нервной системы - уменьшению вероятности развития болезни Альцгеймера 	 <p>Томаты Картофель Орехи Бананы Овощи</p>
<p>ВИТАМИН В₆</p> <p>Водорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - усвоению белка и жира - предотвращению кожных заболеваний - нормальному обмену аминокислот - повышению устойчивости к болезням 	 <p>Сухофрукты Горох Бобовые Рыбы Мясо Молоко</p>
<p>ВИТАМИН В₁₂</p> <p>Водорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - нормальному росту и развитию ребенка - повышению сопротивляемости к вирусным инфекциям - улучшению глотания 	 <p>Яйца Мясо Печень Сыр Молоко</p>
<p>ВИТАМИН С</p> <p>Водорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - заживлению ран и переломам - предотвращению авитаминоза - повышению иммунитета - укреплению кровеносных сосудов - повышению уровня усвоения железа 	 <p>Гуава Томат Лимонсы Лимоны Виноград Киви</p>
<p>ВИТАМИН D</p> <p>Жирорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - поведению - нормальному свертыванию крови - нормальному росту костей 	 <p>Яйца Рыбий жир Молоко Рыба Лучи солнца</p>
<p>ВИТАМИН E</p> <p>Жирорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - улучшению регенерации тканей - стимуляции иммунитета - улучшению тонуса организма - замедлению процессов старения в организме - улучшению циркуляции крови 	 <p>Бананы Зеленые овощи Соевые бобы Яйца Миндаль Морковь</p>
<p>ВИТАМИН К</p> <p>Жирорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - нормальному свертыванию крови - укреплению костей - улучшению работы сердца 	 <p>Томаты Соевые бобы Шпинат Мясо Редис Капуста</p>

Продукты питания, влияющие на нормальный состав микрофлоры кишечника^{1,2}

Способствуют нормализации микрофлоры

- ✓ **Овощи:** морковь, черная редька, хрен
- ✓ **Фрукты:** лимон, грейпфрут
- ✓ **Ягоды:** барбарис, малина, шиповник
- ✓ **Кисломолочные продукты** (с коротким сроком годности, без крахмала): кефир, ряженка, простокваша, йогурты без красителей
- ✓ **Мягкие сыры** без плесени: брынза
- ✓ **Специи:** семена льна и укропа, тмин, кориандр, куркума

Нарушает баланс микрофлоры

- ✓ **Цельное молоко**
- ✓ **Продукты с высоким содержанием глютена:** белые хлебобулочные и сдобные изделия
- ✓ **Продукты с высоким содержанием крахмала:** картофель
- ✓ **Продукты с высоким содержанием сахарозы:** конфеты, сладости
- ✓ **Газированные и пастеризованные напитки**
- ✓ **Колбасы и копчености**
- ✓ **Консервации и маринады**

1 Singh RK et al. J Transl Med. 2017;15(1):73. doi:10.1186/s12967-017-1175-y

2 Hills RD et al. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. doi:10.3390/nu11071613

Витамин D и РС

- Дефицит витамина D сопровождается утомляемостью, сонливостью, нарушением внимания, что может ухудшать клиническое течение РС¹
- Добавление витамина D в дозах от 4000 до 40000 МЕ в сутки может иметь пользу в отношении прогноза²
- Дневные дозы **свыше 10000 МЕ** требуют периодического **контроля уровня** витамина в крови²
- Употребление **высоких и ультравысоких доз** - 50000 МЕ в сутки и выше может приводить к **гипервитаминозу D**³
- **Гипервитаминоз D** по клинической картине может **напоминать прогрессирование РС** (мышечная слабость, утомляемость, нарушение походки), отличиями являются нарушение функции почек, гастроинтестинальные симптомы (диарея, запоры)³

1 Munger KL et al. JAMA. 2006 Dec 20;296(23):2832-8. doi:10.1001/jama.296.23.2832

2 Feige J et al. *Nutrients*. 2020;12(3):783. doi:10.3390/nu12030783

3 Feige J et al. *Mult Scler*. 2019 Aug;25(9):1326-1328. doi: 10.1177/1352458518807059

Что делать?



- Увеличивать в рационе количество **продуктов, богатых антиоксидантами**
- По данным открытых исследований, **вероятно**, эффективно использование антиоксидантов: ацетил-L-карнитин¹, альфа-липоевая кислота², мелатонин³
- Вместе добиваться появления **доступности препаратов, влияющих на прогрессирующее течение РС**

1 Ferreira GC, et al. *Neurochem Res.* 2017;42(6):1661-1675. doi:10.1007/s11064-017-2288-7

2 Molinari C, et al. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:2843121. doi:10.1155/2019/2843121

3 Reiter RJ, et al. *J Pineal Res.* 2016;61(3):253-278. doi:10.1111/jpi.12360

Дополнительные методы

Кислородотерапия

(оксигенобаротерапия = барокамера = гипербарическая оксигенация)
или озонирование крови



Рекомендации Великобритании:

Единичные положительные наблюдения в плане утомляемость, тазовых расстройств.

Недостаточная доказательная база.

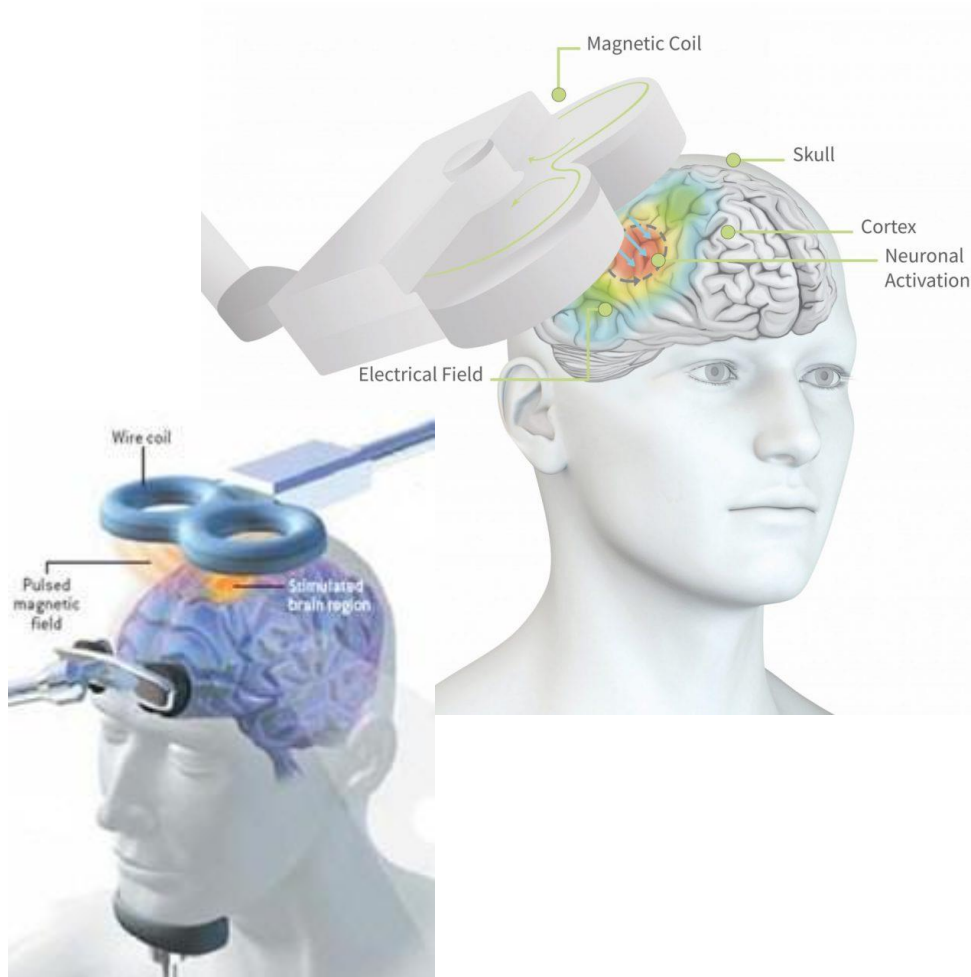
Рекомендуется при наличии эффективности у данного пациента.

Рекомендуется 20 сеансов по 60 минут распределённые в течение 1 мес.

<https://mstrust.org.uk/a-z/hyperbaric-oxygen-therapy>

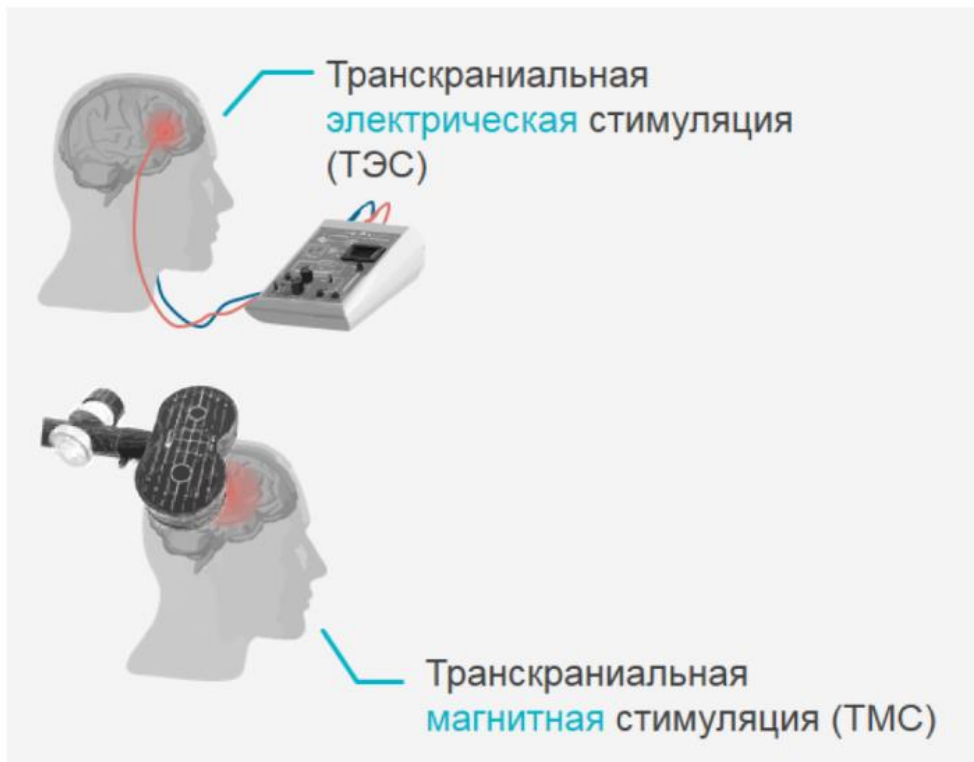
Дополнительные методы

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС)



Транскраниальная магнитная стимуляция

ВОЗРАСТАЮЩИЙ ИНТЕРЕС К НЕИНВАЗИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА

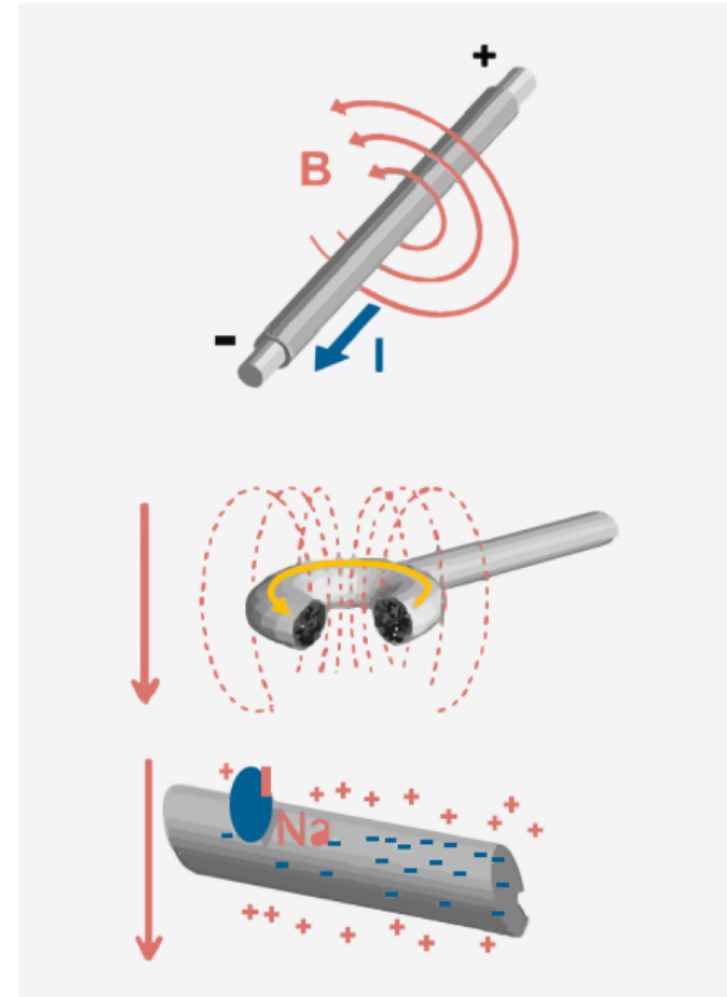


Транскраниальная магнитная стимуляция

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ: ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

- Переменное магнитное поле (1 Тл)
- Электрическое поле (100 В/м)
- Электрический ток в ткани (0,1 мА/мм²)
- Деполяризация мембраны
- Открытие ионных каналов
- Потенциал действия
- Постсинаптический ток
- Распространение возбуждения

Harris-Love. J Neurol Phys Ther. 2012;36(2):87-93.
McClintock et al. Biol Psychiatry. 2011;70(1):19-27.

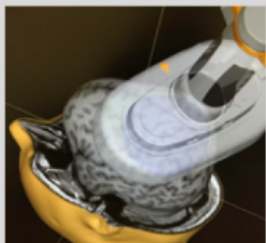


Транскраниальная магнитная стимуляция

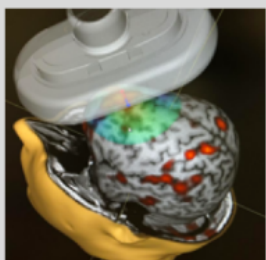
ОБЛАСТЬ СТИМУЛЯЦИИ



Внешние ориентиры

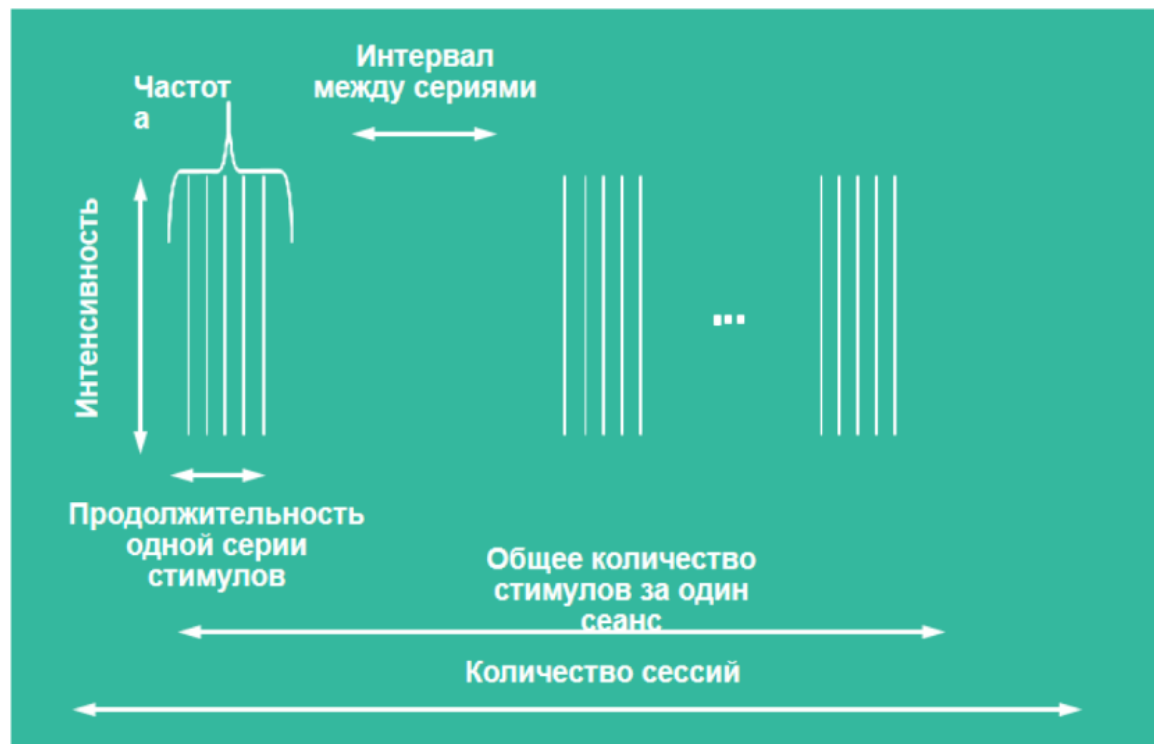


Структурная МРТ



Функциональная МРТ

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРОТОКОЛОВ РИТМИЧЕСКОЙ ТМС



Материалы профессионального архива дмн Супоновой НА

Транскраниальная магнитная стимуляция

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РИТМИЧЕСКОЙ ТМС

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph



2020

Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018)

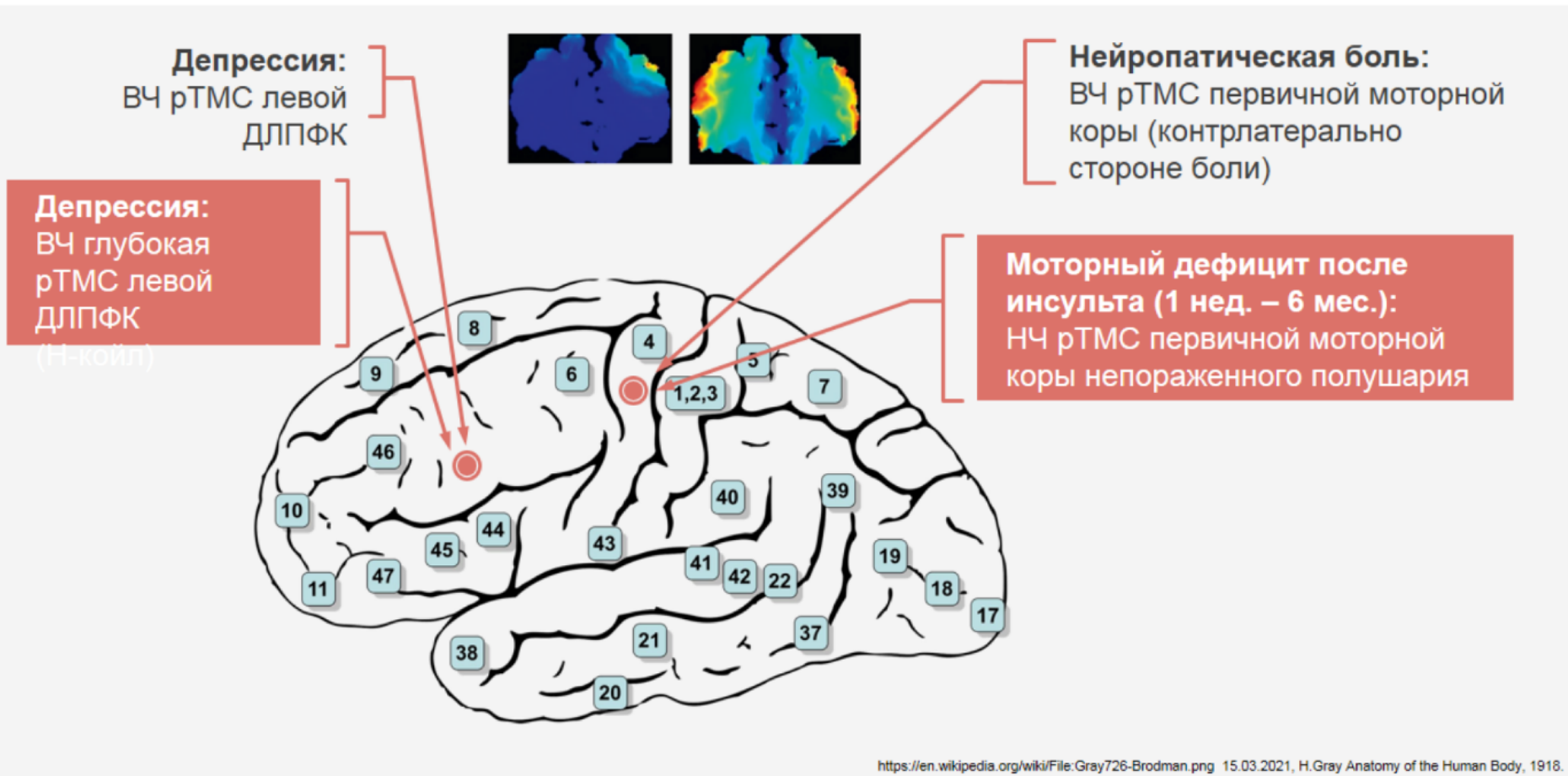
Jean-Pascal Lefaucheur^{a,b,*}, André Aleman^c, Chris Baeken^{d,e,f}, David H. Benninger^g, Jérôme Brunelin^h, Vincenzo Di Lazzaroⁱ, Saša R. Filipović^j, Christian Grefkes^{k,l}, Alkomiet Hasan^m, Friedhelm C. Hummel^{n,o,p}, Satu K. Jääskeläinen^q, Berthold Langguth^r, Letizia Leocani^s, Alain Londero^t, Raffaele Nardone^{u,v,w}, Jean-Paul Nguyen^{x,y}, Thomas Nyffeler^{z,aa,ab}, Albino J. Oliveira-Maia^{ac,ad,ae}, Antonio Oliviero^{af}, Frank Padberg^m, Ulrich Palm^{m,ag}, Walter Paulus^{ah}, Emmanuel Poulet^{h,ai}, Angelo Quartarone^{aj}, Fady Rachid^{ak}, Irena Rektorová^{al,am}, Simone Rossi^{an}, Hanna Sahlsten^{ao}, Martin Schecklmann^r, David Szekely^{ap}, Ulf Ziemann^{aq}

Супонева Наталья Александровна, 2021

Научный
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ

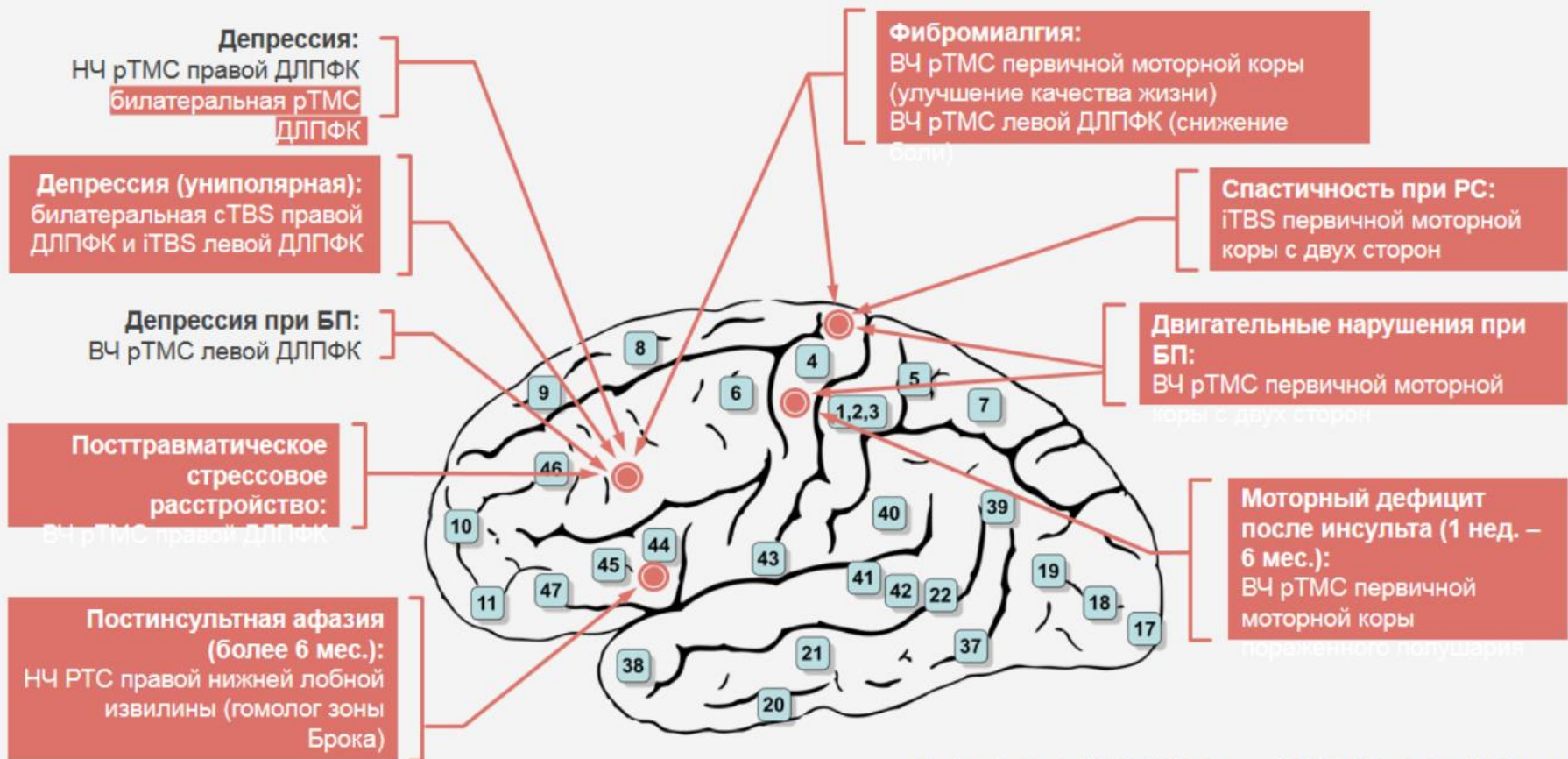
Транскраниальная магнитная стимуляция

УРОВЕНЬ А (2 – 4)



Транскраниальная магнитная стимуляция

Уровень В (2 – 8)



<https://en.wikipedia.org/wiki/File:Gray726-Brodman.png> 15.03.2021, H.Gray Anatomy of the Human Body, 1918.

Транскраниальная магнитная стимуляция

Больше данных по улучшению памяти и внимания, утомляемости, уменьшение болей.

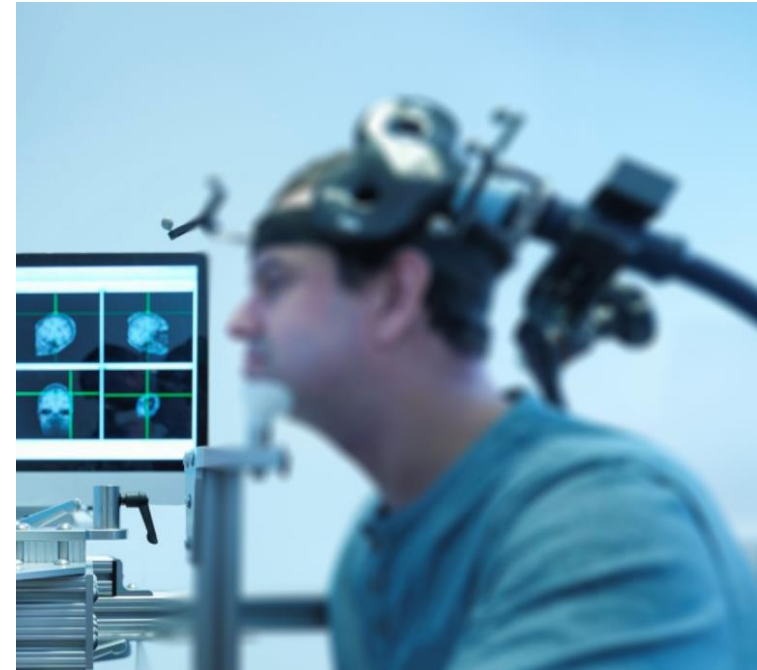
Исследование Берлин, Университет Шарите.
36 участников – не опубликовано.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01106365

Recruitment Status ⓘ : Completed

First Posted ⓘ : April 19, 2010

Last Update Posted ⓘ : April 15, 2020



Планируются большие исследования (набор не начат).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04062331>

90 участников

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Cognition, and Multiple Sclerosis: An Overview

[Behav Neurol.](#) 2018; 2018: 8584653. Published online 2018 Jan 18. doi: [10.1155/2018/8584653](https://doi.org/10.1155/2018/8584653)

Дополнительные методы

Электростимуляция

Высокочастотная терапия Hi-Top



Дополнительные методы

Тренировка ходьбы с применением экзоскелета
Аппарат Exoatlet



Немедикаментозные методы

- Физическая активность (ЛФК)
- Диета
- Физическая и психологическая реабилитация
- Оптимизация быта
- Приспособление среды
- Творчество
- Общение

Активность и физкультура

Тренировка выносливости

- Аэробные упражнения (кардиотренировка)
- Баланс (тай-чи)
- Упражнения на растяжение (включая йогу, пилатес)

Постепенное увеличение продолжительности тренировок

- **Естественная нейродегенерация**

- Поиск лёгких путей вывел человечество из пещер, поэтому человеческий мозг всегда будет искать более лёгкий путь.



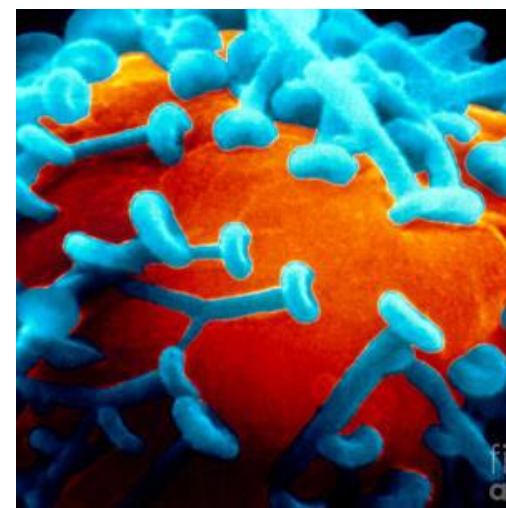
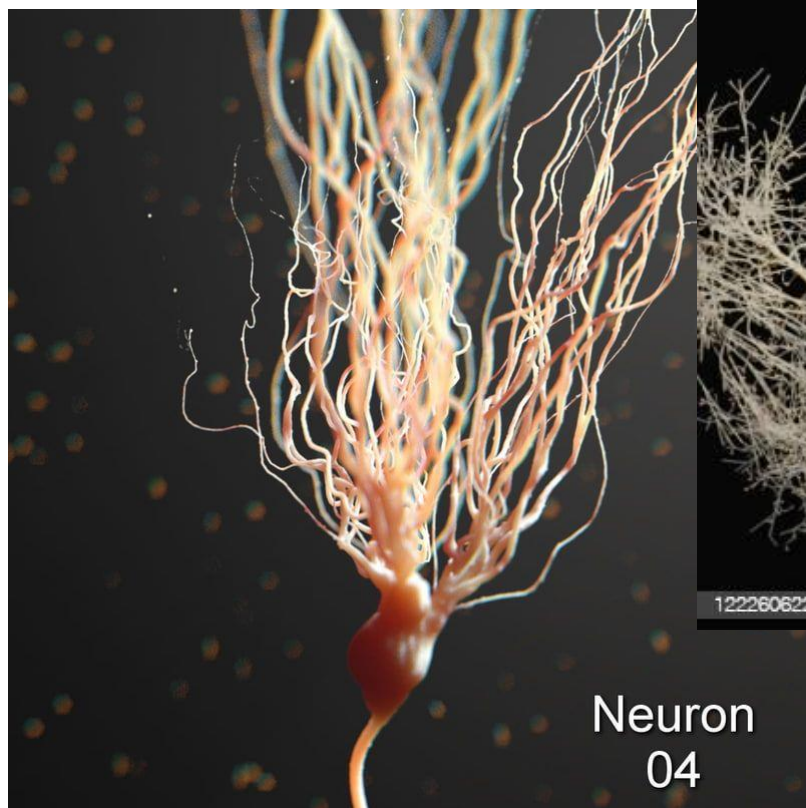
- **Естественная нейродегенерация**

- Борьба с нейродегенерацией – это подъем по эскалатору, который движется вниз



Нейропластичность и репарация

Нейропластичность

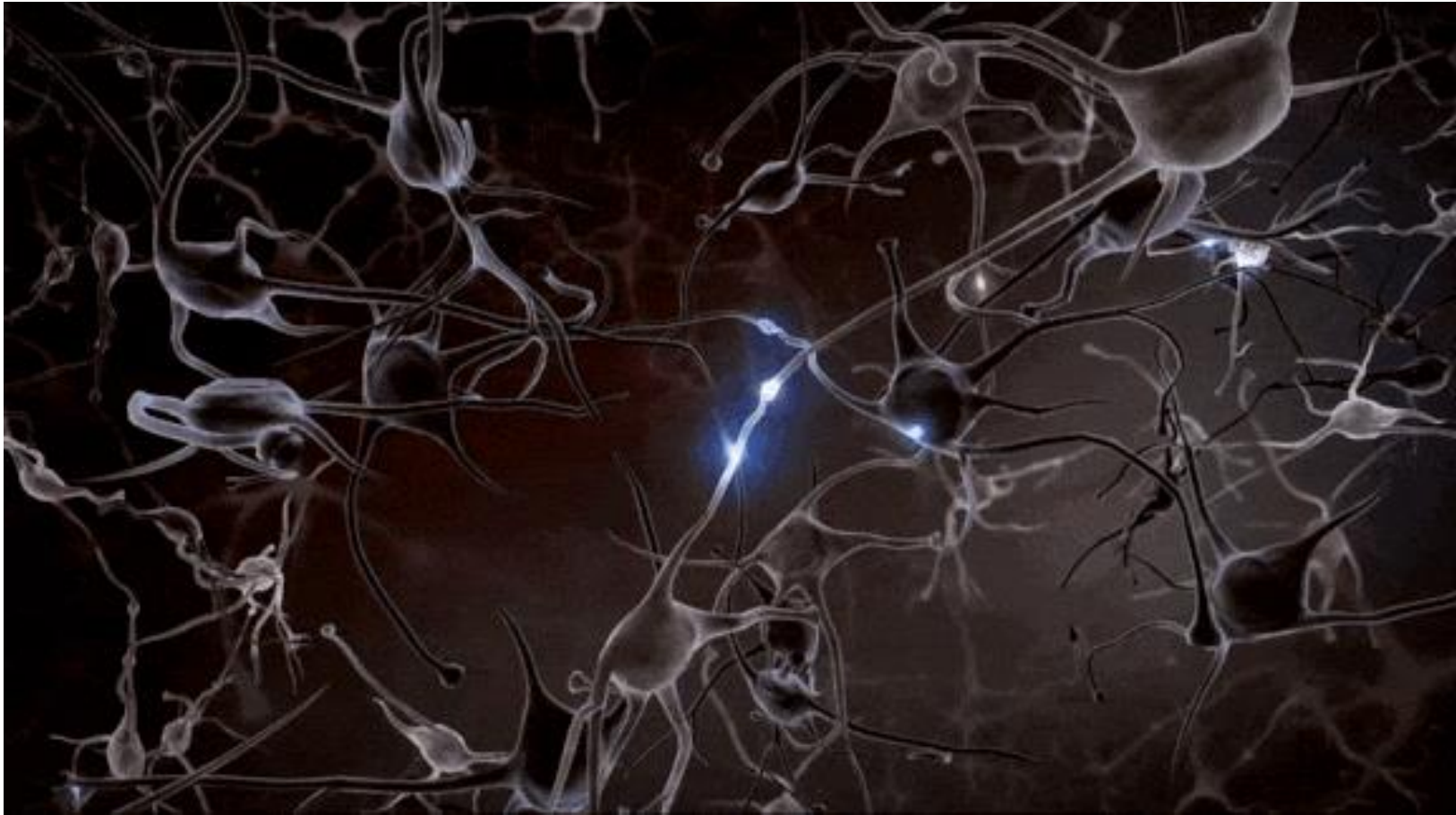


<https://www.pinterest.ru/pin/592856738430918763/>

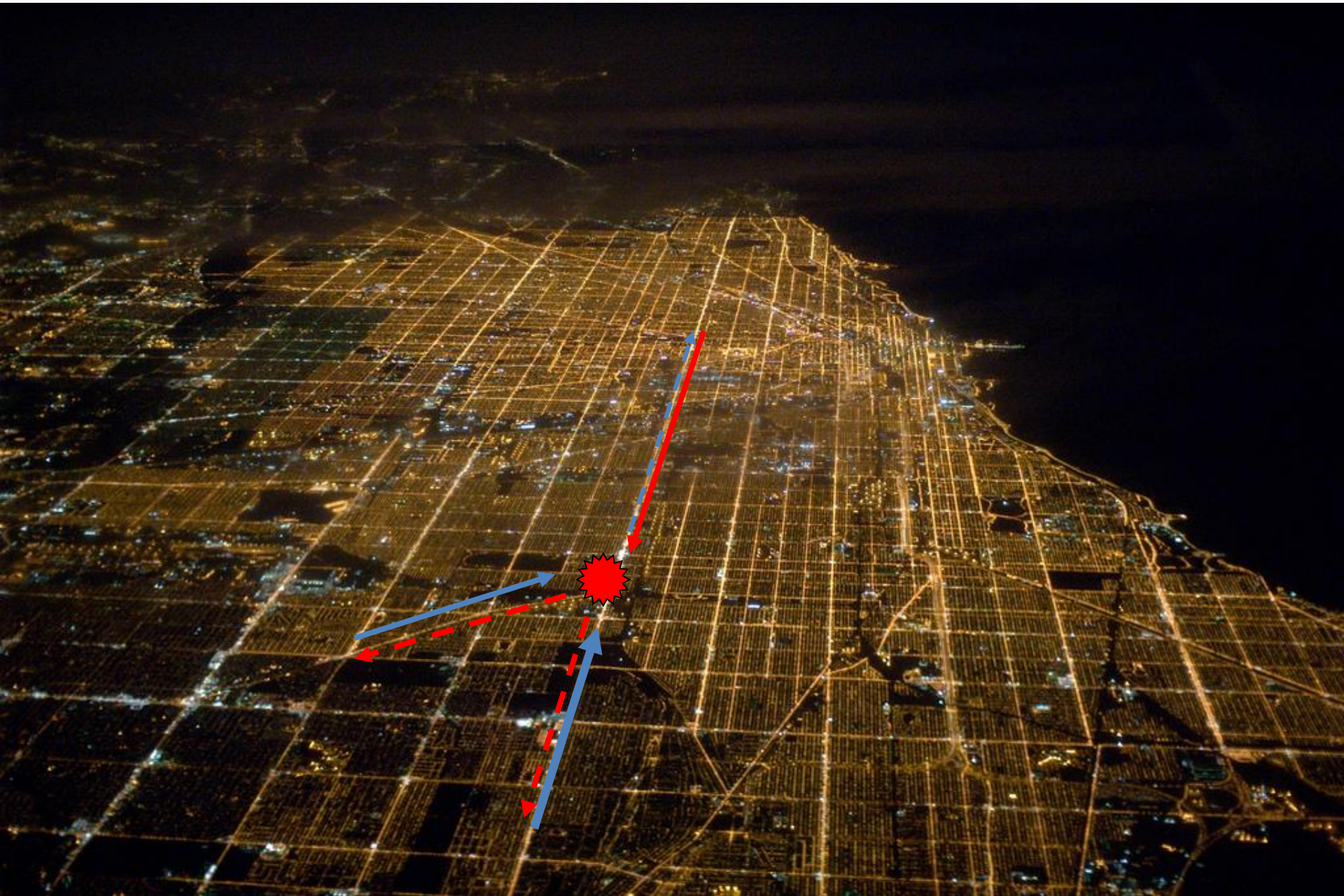
<https://www.gettyimages.com/photos/synapse>

<https://fineartamerica.com/featured/13-synapse-science-picture-co.html>

Нейропластичность



<https://www.rawscience.tv/neural-plasticity-how-does-reading-this-essay-impact-your-future-memory-of-it/>



Что не нужно делать?

- Прекратить или не начинать **курение табака**
- Не допускать **травм головы**
- Не допускать **повышения веса** (оптимально - **23,4 – 26,9 кг/м²**)
- Не превышать предельную дозу для **приема алкоголя**
- Не допускать появления **депрессии**

Livingston G, et al. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6

<https://mosors.ru/video-arhiv-obshhestva/>

Касаткин Дмитрий Сергеевич

Питание при рассеянном склерозе

- Несмотря на существенную связь между микробиомом кишечника и иммунным статусом организма, на настоящий момент **не доказано преимуществ той или иной диеты с позиции влияния на патогенез заболевания**¹
- **Влияние питания может быть разделено на несколько позиций**¹:
 - Поддержание достаточного уровня необходимых **нутриентов** (витамин D, B12)
 - Нормализация и поддержание нормального состава **кишечной микрофлоры**
 - **Коррекция нарушений пассажа** пищи по кишечнику (запоры, диарея)

¹ Bagur MJ, et al. *Adv Nutr.* 2017;8(3):463–472. doi:10.3945/an.116.014191

Продукты питания, влияющие на нормальный состав микрофлоры кишечника^{1,2}

Способствуют нормализации микрофлоры

- ✓ **Овощи:** морковь, черная редька, хрен
- ✓ **Фрукты:** лимон, грейпфрут
- ✓ **Ягоды:** барбарис, малина, шиповник
- ✓ **Кисломолочные продукты** (с коротким сроком годности, без крахмала): кефир, ряженка, простокваша, йогурты без красителей
- ✓ **Мягкие сыры** без плесени: брынза
- ✓ **Специи:** семена льна и укропа, тмин, кориандр, куркума

Нарушает баланс микрофлоры

- ✓ **Цельное молоко**
- ✓ **Продукты с высоким содержанием глютена:** белые хлебобулочные и сдобные изделия
- ✓ **Продукты с высоким содержанием крахмала:** картофель
- ✓ **Продукты с высоким содержанием сахарозы:** конфеты, сладости
- ✓ **Газированные и пастеризованные напитки**
- ✓ **Колбасы и копчености**
- ✓ **Консервации и маринады**

1 Singh RK et al. J Transl Med. 2017;15(1):73. doi:10.1186/s12967-017-1175-y

2 Hills RD et al. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. doi:10.3390/nu11071613

Витамин D и РС

- Дефицит витамина D сопровождается утомляемостью, сонливостью, нарушением внимания, что может ухудшать клиническое течение РС¹
- Добавление витамина D в дозах от 4000 до 40000 МЕ в сутки может иметь пользу в отношении прогноза²
- Дневные дозы свыше 10000 МЕ требуют периодического контроля уровня витамина в крови²
- Употребление высоких и ультравысоких доз - 50000 МЕ в сутки и выше может приводить к гипервитаминозу D³
- Гипервитаминоз D по клинической картине может напоминать прогрессирование РС (мышечная слабость, утомляемость, нарушение походки), отличиями являются нарушение функции почек, гастроинтестинальные симптомы (диарея, запоры)³

1 Munger KL et al. JAMA. 2006 Dec 20;296(23):2832-8. doi:10.1001/jama.296.23.2832

2 Feige J et al. *Nutrients*. 2020;12(3):783. doi:10.3390/nu12030783

3 Feige J et al. *Mult Scler*. 2019 Aug;25(9):1326-1328. doi: 10.1177/1352458518807059

Что делать?



- Увеличивать в рационе количество **продуктов, богатых антиоксидантами**
- По данным открытых исследований, **вероятно**, эффективно использование антиоксидантов: ацетил-L-карнитин¹, альфа-липоевая кислота², мелатонин³
- Вместе добиваться появления **доступности препаратов, влияющих на прогрессирующее течение РС**

1 Ferreira GC, et al. *Neurochem Res.* 2017;42(6):1661-1675. doi:10.1007/s11064-017-2288-7

2 Molinari C, et al. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:2843121. doi:10.1155/2019/2843121

3 Reiter RJ, et al. *J Pineal Res.* 2016;61(3):253-278. doi:10.1111/jpi.12360

Спасибо за внимание

