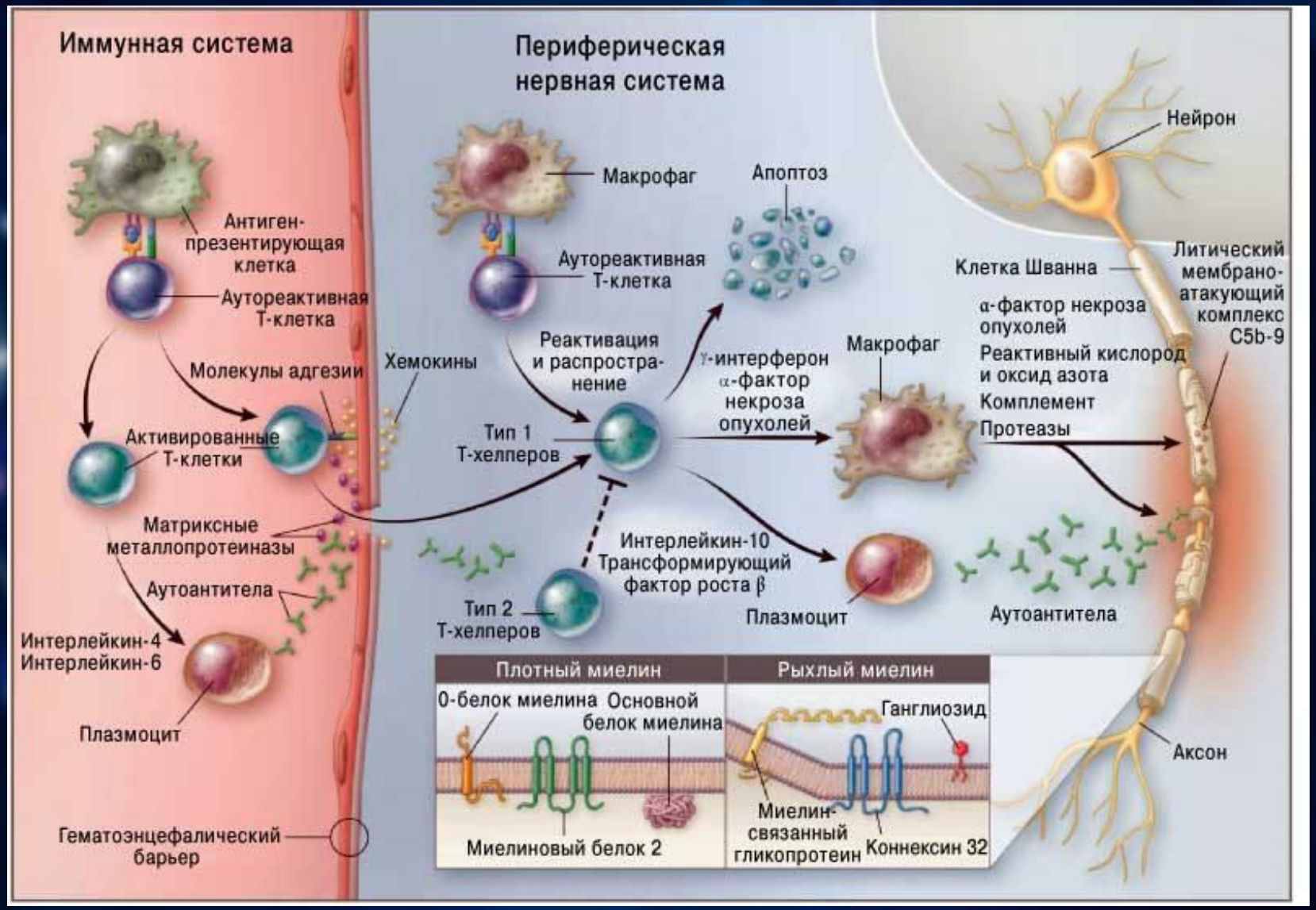
Хроническая Воспалительная Демиелинизирующая Полинейропатия

ЛЕЧЕНИЕ

Королева Е.В., 1514

Терапия ХВДП базируется на признании ведущей роли аутоиммунных механизмов в патогенезе



Терапия первой линии
Глюкокортикостероиды
IVIg
Плазмаферез

Выбор метода лечения зависит от :

- Приверженности пациента лечению
- Течения заболевания
- Наличия фоновой и сопутствующей патологии
- Возраста пациента

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Drugs/Intervention	Study/Series		Number of participants enrolled	Number of participants improved/primary endpoint fulfilled	Notes
Steroids	Dyck *et al.* [1982]	Prednisone *vs.* no treatment	40	12	28 patients completed trial, $n = 14$ prednisone treated

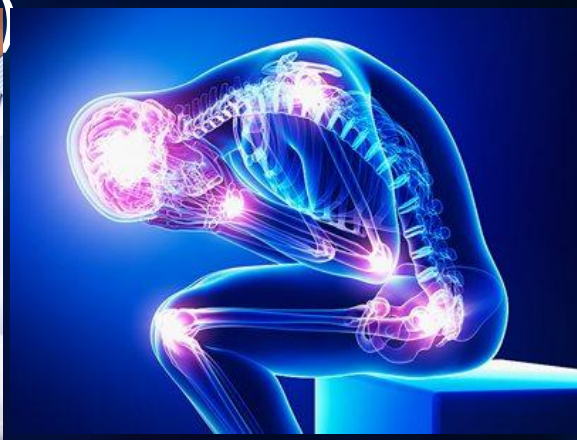
- **Для лечения ХВДП во многих странах используются в качестве *стартовой терапии*.**
- **Положительный эффект от терапии наблюдается у *40 %* пациентов.**
- **Время ответа на терапию - *около 2 месяцев***

Режимы лечения

- Преднизолон перорально в дозе 1-1,5 мг/кг/сут ежедневно на протяжении как минимум 1 месяца с постепенным снижением до поддерживающей дозы 5-20 мг через день.
- Преднизолон 2 мг/кг/сут перорально на протяжении 3-8 дней каждые 4 недели. Лечение продолжать 6 месяцев.
- Преднизолон 2 мг/кг/сут ежедневно 4–6 нед с последующим снижением дозы в течение 4–6 нед,
- Преднизолон 1 мг/кг/сут ежедневно 4–6 нед с последующим более постепенным снижением дозы продолжительностью 3–6 мес, возможно, до полной отмены.

При приеме ГКС осуществляется мониторинг:

- Контроль массы тела
- Контроль АД
- Контроль глюкозы крови
- Контроль электролитного состава плазмы
- Остеодензитометрия (в группе риска)



Побочные эффекты глюкокортикостероидов

Орган, система Organ, system	Побочные эффекты Side effects
Эндокринная Endocrine	Увеличение массы тела, синдром Кушинга, усиление глюконеогенеза в печени, нарушение углеводного обмена/сахарный диабет Weight gain, Cushing's syndrome, increased gluconeogenesis in the liver, carbohydrate metabolism disorders/diabetes mellitus
Сердечно-сосудистая Cardiovascular	Кардиомиопатия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда Cardiomyopathy, arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction
Костно-мышечный аппарат Musculoskeletal	Миопатия, остеопороз и низкоэнергетические переломы, асептический некроз головки бедренной кости Myopathy, osteoporosis and low energy fractions, avascular necrosis of the femoral head
Зрительный анализатор Visual analyzer	Катаракта, глаукома Cataracts, glaucoma
Нервная Nervous	Бессонница, эйфория, депрессия, психозы Insomnia, euphoria, depression, psychosis
Иммунная Immune	Иммуносупрессия Immunosuppression
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Гастрит, язвенная болезнь Gastritis, ulcer
Кожа и ее придатки Skin and its appendages	Атрофия кожи, стрии, экхимозы, акне, язвы, истончение и/или выпадение волос Skin atrophy, striae, ecchymosis, acne, ulcers, hair thinning and/or loss
Система крови и гемостаза Blood system and hemostasis	Гиперкоагуляция, лимфопения, моноцитопения, эозинофилопения, базофилопения периферической крови, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение содержания эритроцитов Hypercoagulation, lymphopenia, monocytopenia, eosinophilopenia, basophilopenia of the peripheral blood, neutrophilic leukocytosis, erythrocyte level increase

ВНУТРИВЕННАЯ ИММУНОГЛОБУЛИНТЕРАПИЯ

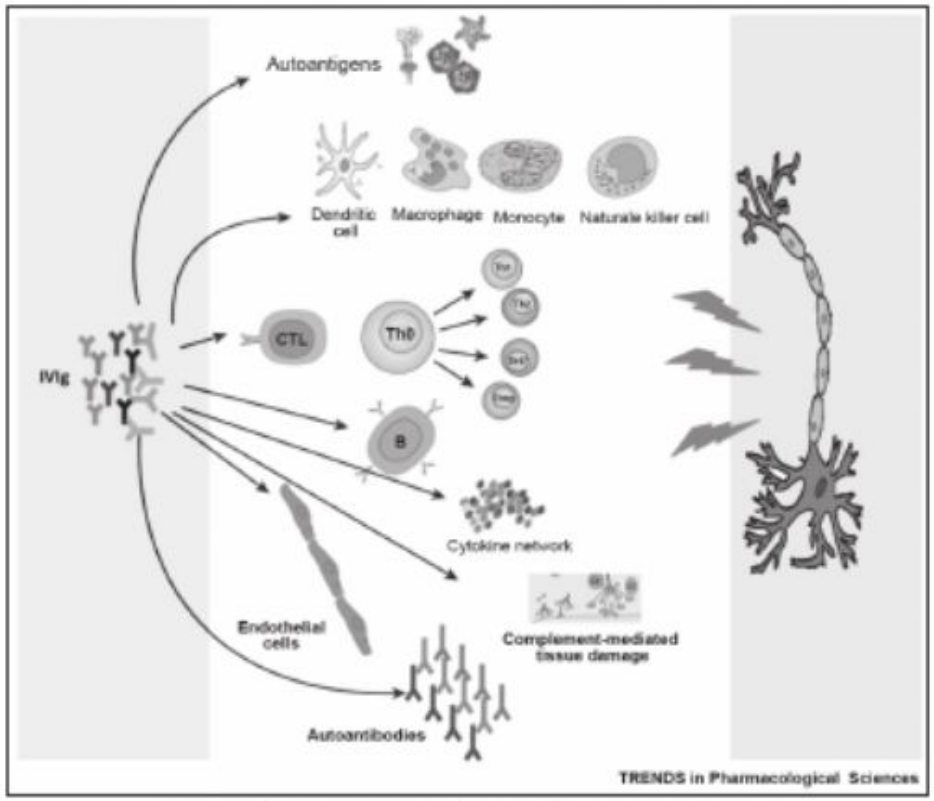


Рисунок 2. Предполагаемые механизмы иммуномодулирующего воздействия ВИГ при аутоиммунных невропатиях у людей (Mathias Buttmann с соавт.) (объяснения в тексте)

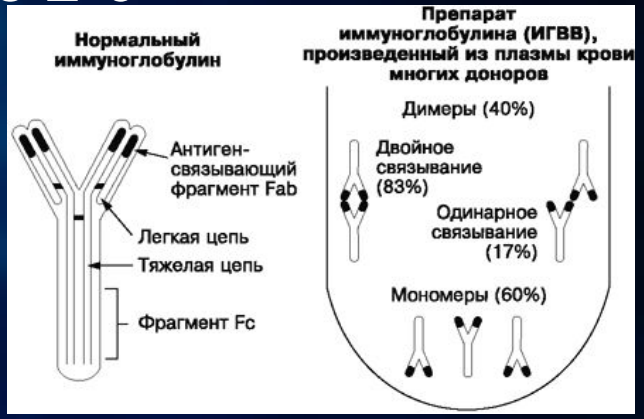
Механизм действия:

- связывание аутоагрессивных антител,
- снижение выработки провоспалительных цитокинов,
- блок Fc-рецепторов на В-лимфоцитах и снижение их аутореактивности,
- снижение функциональной активности аутореактивных Т-лимфоцитов путем нейтрализации поверхностной молекулы LFA-1

ВНУТРИВЕННАЯ ИММУНОГЛОБУЛИНТЕРАПИЯ

IVIg	Hughes *et al.* [2008]	Randomized, placebo-controlled	117	32	$n = 59$ IVIg, $n = 58$ placebo

- Эффективна в 50-70 % случаев
- Ответ на лечение наступает в течение 2-6 недель



Режимы лечения:

- Используется 10% Ig.
- Стартовая доза – 2 г/кг массы тела
- Поддерживающая доза определяется характером течения заболевания, состоянием больного, эффективностью проводимой терапии, ее переносимостью и доступностью

Побочные эффекты от терапии IVIg

- головная боль
- гипертермия
- миалгии,
- гемолиз
- перегрузка сосудистого русла
- асептический менингит,

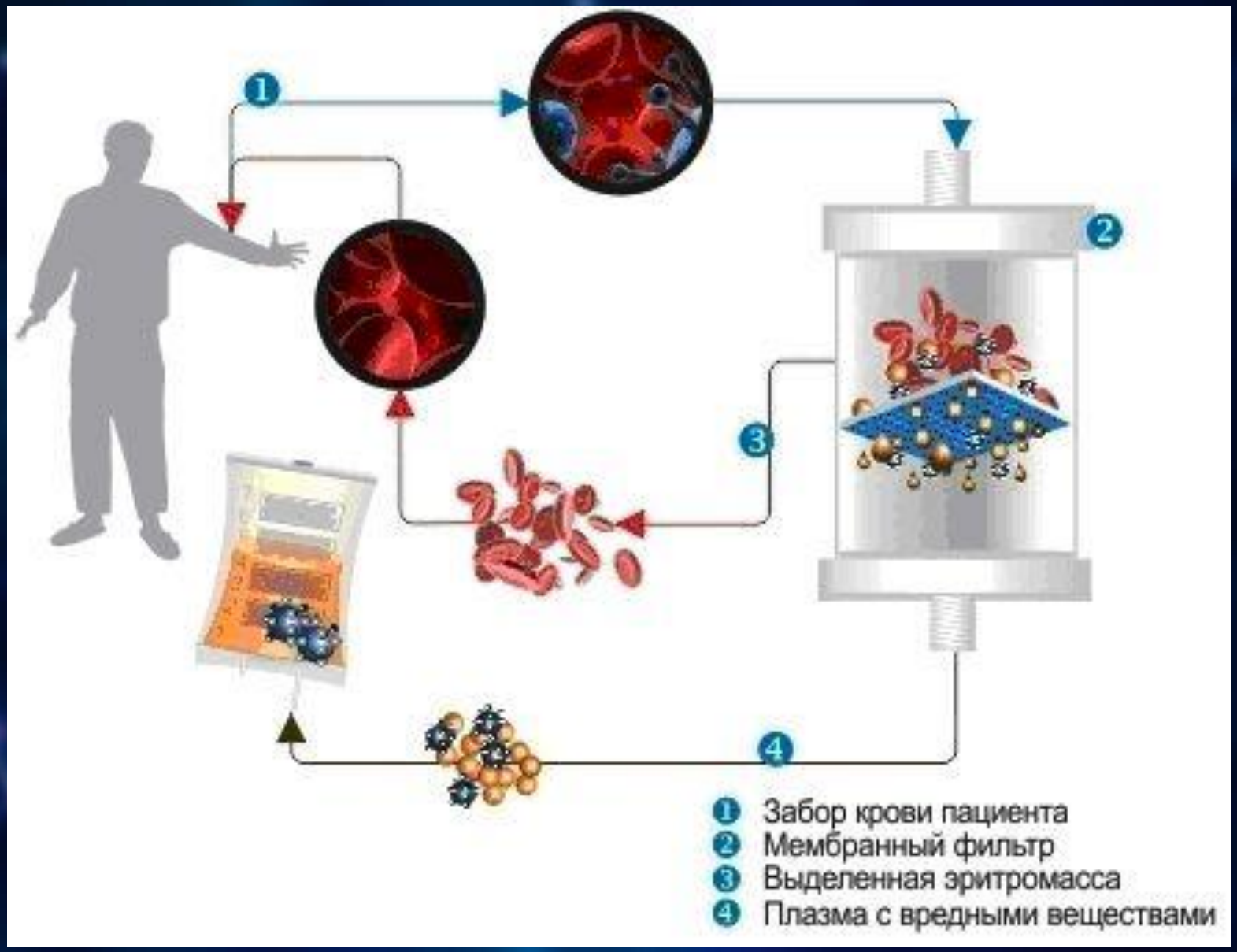
IVIg не рекомендуется:

- Лицам с абсолютным дефицитом IgA
- Аллергии на введение иммуноглобулинов в анамнезе.

ПЛАЗМАФЕРЕЗ

Drugs/Intervention	Study/Series		Number of participants enrolled	Number of participants improved/primary endpoint fulfilled	Notes
Plasma exchange	Dyck *et al.* [1986]	Prospective double blinded	15	9	$n = 15$ (PE), $n = 14$ (sham)
	Hahn *et al.* [1996]	Double blind, sham controlled, crossover	18	12	15 participants completed trial

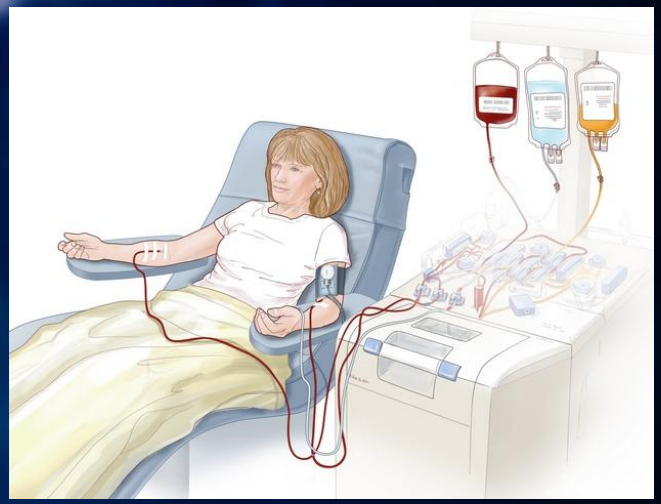
- **Эффективен в 80% случаев.**
- **Эффект от плазмафереза быстрый, но непродолжительный**


1
2
3
4
1 Забор крови пациента
2 Мембранный фильтр
3 Выделенная эритромасса
4 Плазма с вредными веществами

Как проводится лечение?

Частота плазмаферезов зависит от тяжести заболевания:

- при тяжелой ХВДП - 5 раз в течение 7-10 дней,
- при средней степени тяжести 2-3 раза в неделю в течение 4-6 недель.



Непродолжительность эффекта обуславливает необходимость проведения повторных процедур с интервалом 2–4 недели на протяжении 1 года.

Побочные эффекты

- тромбофлебит глубоких вен,
- артериальная гипотензия,
- нарушение электролитного баланса,
- гипоальбуминемия

Сложности организации плазмафереза:

- необходимо специальное оборудование,
- необходим опытный персонал

Терапия первой линии оказывается эффективна в 80% случаев, но

Если терапия первой линии не работает…

Терапия ХВДП второй линии
Азатиоприн
Микофенолата мофетил
Циклоспорин А
Циклофосфамид
Метатрексат
Ритуксимаб
Интерфероны

Терапию второй линии целесообразно применять в случаях, если:

- На фоне терапии первой линии не наступило улучшения или наблюдаются частые рецидивы
- Развились серьезные побочные эффекты после применения вышеперечисленных препаратов первой линии.

Терапия второй линии = steroid-sparing therapy

Drugs/Intervention	Study/Series		Number of participants enrolled	Number of participants improved/primary endpoint fulfilled	Notes
Azathioprine	Dalakas and Engel [1981]	Case series	4	3	Steroid nonresponder
	McCombe *et al.* [1987]	Case series	7	4	
Cyclophosphamide	Good *et al.* [1998]	Case series	15	11	
	Gladstone *et al.* [2005]	Case series	5	4	Severe, refractory patients Long time follow up [range: 1.6–4.8 years]
Ciclosporine A	Matsuda *et al.* [2004]		7	7	
	Barnett *et al.* [1998]	Case series	19	15	Retrospective, relapsing and progressive course, patients refractory to steroid, IVIg, azathioprine, cyclophosphamide, plasma exchange
Mycophenolate Mofetil	Gorson *et al.* [2004]	Case series	12	3	Retrospective, mean dose: 2.1 g/day
	Umapathi and Hughes [2002]	Case series	4	0	No reduction of steroids or other immunosuppressants
Rituximab	Benedetti *et al.* [2011]	Case series	13	9	Retrospective
Methotrexate	RMC Trial Group [2009]	Randomized, double-blind, controlled trial	60	28	Primary endpoint: 20% reduction of steroids or IVIg; $n = 27$ (MTX), $n = 32$

Азатиоприн

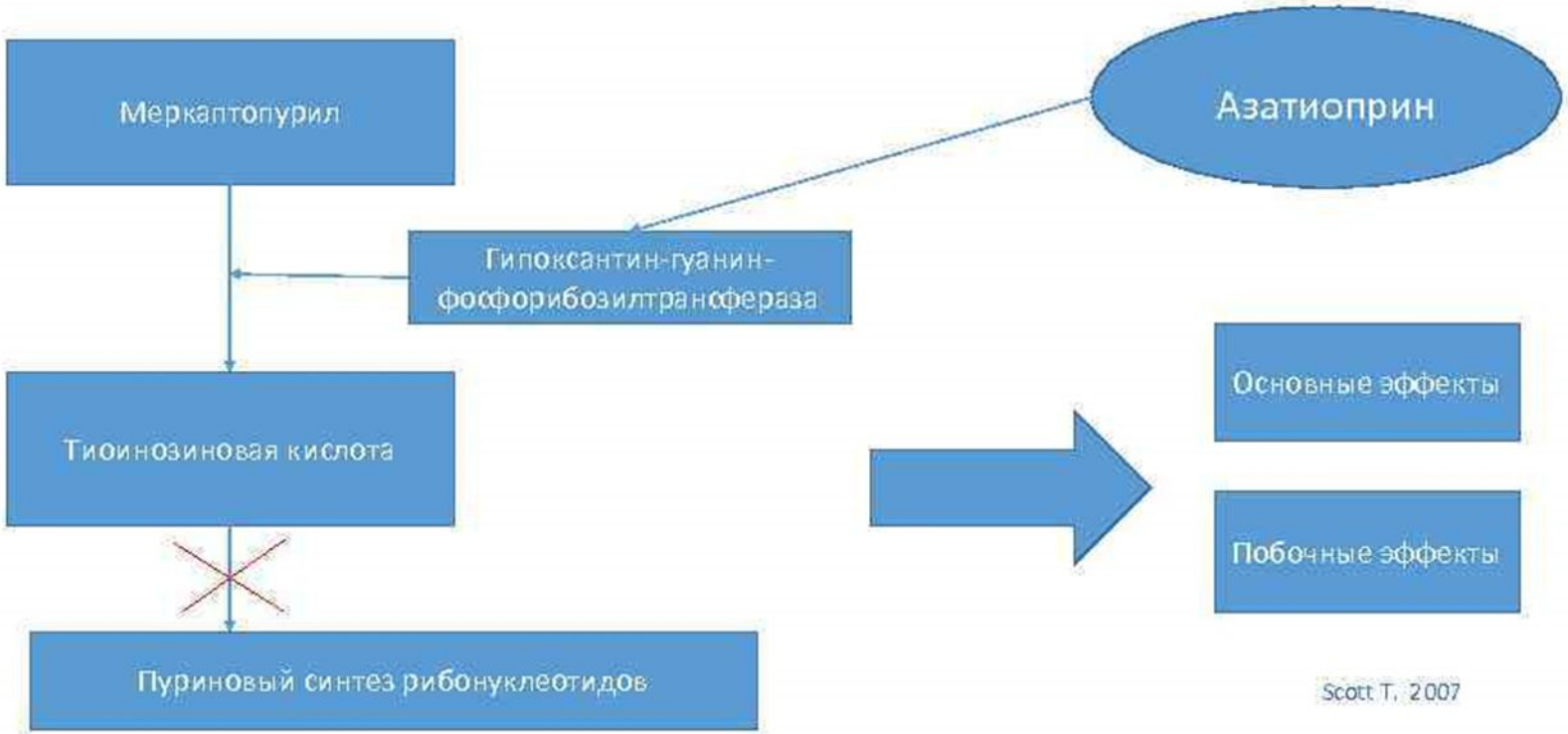
Режим приема: 2-3 мг/кг/сут; возможно начинать с 50 мг/сут, затем постепенно повышая дозировку.

При приеме азатиоприна рекомендуется мониторинг ОАК, БАК, ферментов печени ежемесячно.

К побочным эффектам азатиоприна относятся:

- миелосупрессия,
- тошнота,
- рвота,
- анорексия,
- холестатический гепатит;
- острая почечная недостаточность.

Механизм действия азатиоприна



Scott T. 2007

Метотрексат

- На протяжении десятилетий успешно применялся совместно с иммуноглобулинтерапией и ГКС, позволяя использовать более низкие дозировки последних;
- Режим лечения: Прием 1 раз в неделю. Еженедельная доза: 10-20 мг.
- Противопоказания: нарушения функции печени и почек, биммунодефицитные состояния.еременность,

Микофенолата мофетил

- Патогенетическое действие данного цитостатика основано на ингибировании пуринового синтеза и, соответственно, угнетении пролиферации Т- и В-лимфоцитов.
- Принимается в дозе 1 г/сутки перорально

Ритуксимаб

- Синтетические моноклональные химерные антитела
- Специфически связывается с CD-20 рецепторами В-лимфоцитов
- Отмечались отдельные случаи эффективности препарата у пациентов с сопутствующей аутоиммунной патологией .

Механизм действия ритуксимаба на В-лимфоциты

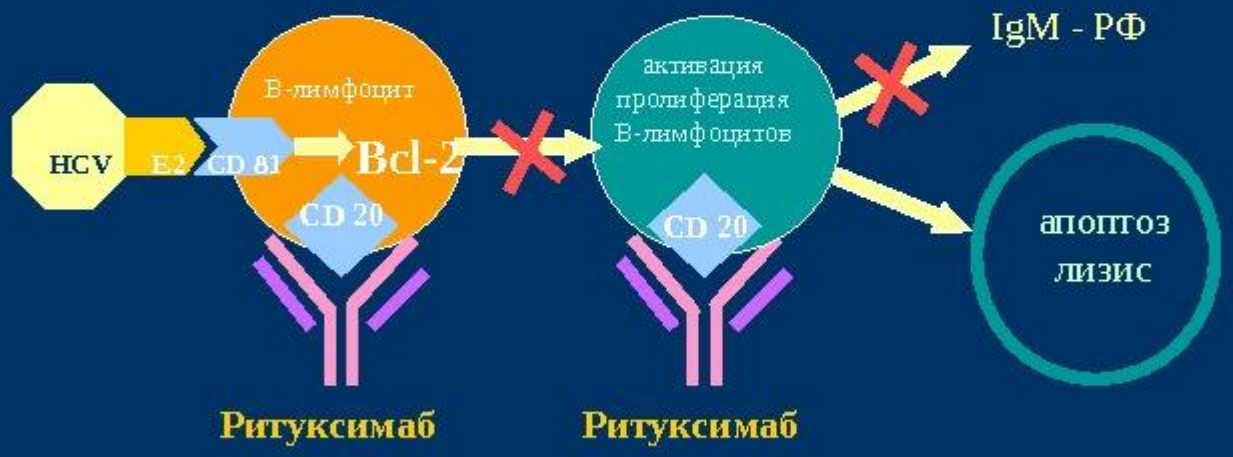


Table 1

Good practice points for treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) [29]

For induction of treatment
1. IVIG (level A) or corticosteroids (level C) should be considered in sensory and motor CIDP in the presence of disabling symptoms. PLEX is similarly effective (level A) but may be less tolerated. The presence of relative contraindications to any of these treatments should influence the choice (good practice point). The advantages and disadvantages should be explained to the patient, who should be involved in the decision making (good practice point).
2. In pure motor CIDP, IVIG should be considered as the initial treatment (good practice point).
For maintenance treatment
1. If the first-line treatment is effective, continuation should be considered until the maximum benefit has been achieved and then the dose reduced to find the lowest effective maintenance dose (good practice point).
2. If the response is inadequate or the maintenance doses of the initial treatment (IVIG, steroids, or PLEX) result in adverse effects, the other first-line treatment alternatives should be tried before considering combination treatments or adding an immunosuppressant or immunomodulatory drug may be considered, but there is no sufficient evidence to recommend any particular drug (good practice point).
3. Advice about foot care, exercise, diet, driving, and lifestyle management should be considered. Neuropathic pain should be treated with drugs according to the EFNS guideline on treatment of neuropathic pain. Depending on the needs of the patient, orthoses, physiotherapy, occupational therapy, psychological support, and referral to a rehabilitation specialist should be considered (good practice points).
4. Information about patient support groups should be offered (good practice point).

IVIG = intravenous immunoglobulin; PLEX = plasma exchange; EFNS = European Federation of Neurological Societies

Лечение ХВДП в Республике Беларусь

ГСП: метилпреднизолон для системного применения*, с последующим переходом на метилпреднизолон, преднизолон внутрь; иммуноглобулины: иммуноглобулин человека нормальный*;
плазмаферез**.
Изолированная моторная форма:
иммуноглобулины:
иммуноглобулин человека нормальный.
Поддерживающая терапия при данных видах нейропатии:
если терапия первой линии оказывается эффективной, то ее продолжают до момента достижения максимального эффекта. Затем дозу средства снижают до максимально низкой эффективной.
При отсутствии эффекта при приеме в качестве поддерживающей терапии внутривенного иммуноглобулина человека нормального или ГСП или плазмафереза дополнительно назначают иммуносупрессоры:
иммунодепрессанты: азатиоприн, циклоспорин;
алкилирующие агенты:
циклофосфамид,
антиметаболиты: метотрексат.

Мультифокальная моторная нейропатия:
иммуноглобулины: иммуноглобулин человека нормальный. Внутривенное введение в течение 5 суток, если имеется положительная динамика, то переходят на поддерживающую терапию иммуноглобулином. Не показаны ГСП и плазмаферез, т.к. они ухудшают клиническое течение заболевания.
Поддерживающая терапия при мультифокальной моторной нейропатии:
Иммуноглобулин человека нормальный внутривенно вводят один раз в 2-4 недели или 1 раз в 1-2 месяца. Если эффективность внутривенного иммуноглобулина человека нормального недостаточна в уменьшении неврологического дефицита и достижения ремиссии, то к лечению добавляют:
иммунодепрессанты: азатиоприн, циклоспорин;
цитотоксические антибиотики и родственные им соединения: митоксантрон.
Не рекомендуется назначение циклофосфамида ввиду высокой токсичности при данной схеме лечения.

Спасибо за внимание!