

## КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

### Укладачі:

**Волошина Наталія Петрівна**, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків

**Негрич Тетяна Іванівна**, завідувачка кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів

**Соколова Лариса Іванівна**, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ

**Єгоркіна Ольга Вікторівна**, науковий співробітник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

**Мяловицька Олена Анатоліївна**, доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ

**Литвиненко Наталія Володимирівна**, доктор медичних наук, професор кафедри неврології з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава

**Кобись Тетяна Олександрівна**, доктор медичних наук, керівник Київського міського центру розсіяного склерозу, м. Київ

**Муратова Тетяна Миколаївна**, доктор медичних наук, професор кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, м. Одеса

### Рецензенти:

**Товажнянська Олена Леонідівна**, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології № 2 Харківського Національного медичного університету, м. Харків

### Перелік скорочень

АЛТ —	аланінамінотрансфераза	СМР —	спинномозкова рідина
АСТ —	аспартатамінотрансфераза	СНІД —	синдром набутого імунodefіциту
АФС —	антифосфоліпідний синдром	ТТГ —	тиреотропний гормон
в/в —	внутрішньовенно	уд./хв —	ударів на хвилину
ВІЛ —	вірус імунodefіциту людини	ФС —	функціональна система
в/м —	внутрішньом'язово	ХМТ —	хворобо-модифікуюча терапія (disease-modifying therapy)
ВПСР —	вторинно-прогресуючий розсіяний склероз	ЦНС —	центральна нервова система
ГГТ —	гамма-глутамілтрансфераза	ЧСС —	частота серцевих скорочень
ДНК —	дезоксирибонуклеїнова кислота	CADASIL —	церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією
ЕКГ —	електрокардіограма	EDSS —	Expanded Disability Status Scale (Розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації)
зз —	зважені зображення	Gd —	гадоліній
ІР —	інфузійна реакція	HBsAg, HBsAb, HBcAb —	маркери гепатиту В
КІС —	клінічно ізольований синдром	Ig —	імуноглобулін
МОЗ —	Міністерство охорони здоров'я	JCV —	John Cunningham virus (вірус Джона Каннінгема)
МРТ —	магнітно-резонансна томографія	MELAS —	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes (мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсульто-подібні епізоди)
НЯ —	небажані явища		
ПМЛ —	прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія		
ППРС —	первинно-прогресуючий розсіяний склероз		
п/ш —	підшкірно		
РС —	розсіяний склероз		
РППС —	рецидивно-ремісивний РС		

Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на розсіяний склероз розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини з урахуванням чинної нормативно-правової бази, сучасних міжнародних рекомендацій, відображених в клінічних настановах — третинних джерелах медичної інформації, а саме:

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».

2. Прототипи (вітчизняні та закордонні, покладені в основу документа):

— адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Розсіяний склероз», Україна, 2016.

—ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis, 2017.

**Діагноз:** Розсіяний склероз (РС), ремітивний, пеліг, що прогресує

**Код за МКХ-10:** G35 Розсіяний склероз

**Категорія пацієнтів:** хворі на розсіяний склероз

**Протокол призначений для** лікарів загальної практики — сімейних лікарів, лікарів-неврологів, лікарів-терапевтів, що проводять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи-підприємці, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні медичної допомоги пацієнтам з РС, керівників закладів охорони здоров'я різних форм власності та підпорядкування.

**Мета протоколу:** організація надання третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з РС, уповільнення прогресування, зменшення ускладнень та інвалідності внаслідок цього захворювання, поліпшення якості життя пацієнтів.

## 1. Терміни і визначення

**Радіологічно ізольований синдром** — це магнітно-резонансно-томографічні знахідки (осередки), які відповідають критеріям Barkhof для постановки діагнозу розсіяний склероз (РС), і які не можна пояснити іншим захворюванням чи станом, при нормальних даних неврологічного огляду та якщо немає будь-яких симптомів РС (D. T. Okuda, 2009). Цей синдром не розглядають як окремий фенотип РС, тому що у пацієнтів немає клінічних ознак і симптомів, а результатів тільки магнітно-резонансної томографії (МРТ) окремо — недостатньо для встановлення діагнозу РС.

### Критерії РС:

1. Наявність виявлених на МР-томограмі уражень білої речовини, що відповідають таким критеріям:

— ованої, округлої форми гомогенні осередки з ураженням мозолистого тіла або без нього;

— Т2-гіперінтенсивні осередки розміром  $\geq 3$  мм;

— зміни білої речовини в центральній нервовій системі (ЦНС), не пов'язані із судинними змінами.

2. Немає даних щодо ремітивних клінічних симптомів, пов'язаних з неврологічною дисфункцією.

3. МРТ-зміни, не спричинені будь-яким іншим фізіологічним ефектом певних речовин (передозування ліків, токсичний вплив препаратів) або наявними супутніми захворюваннями.

4. За винятком осіб з МРТ-ознаками лейкоареозу чи іншою патологією білої речовини без ураження мозолистого тіла.

5. Зміни на МРТ не можна пояснити будь-яким патологічним процесом.

**Клінічно ізольований синдром (КІС)** — це перша атака, яка триває  $\geq 24$  годин і припускає, що є демієлінізуюче захворювання, з характерними осередками ураження на томограмі при виконанні МРТ. Для встановлення діагнозу «розсіяний склероз» КІС повинен відповідати оновленим діагностичним критеріям МакДональда, 2017 (Додаток 1). Інші можливі пояснення мають бути виключені за допомогою комплексного обстеження.

КІС може бути:

— монофокальним (неврологічна симптоматика спричинена одним осередком);

— поліфокальним (є два або більше неврологічних симптомів, що спричинені двома та більше осередками).

Клінічні варіанти КІС:

— оптичний неврит;

— стовбуровий синдром (включно з атаксією, головокружінням, альтернуючими синдромами);

— спінальний синдром;

— чутливі розлади;

рідше:

— розлади тазових органів;

— пароксизмальні синдроми (пароксизмальна дизартрія чи атаксія, тонічні судоми тощо).

**Рецидивно-ремітивний РС (РРРС)** діагностують у пацієнтів, у яких періоди стабільності (ремісії) чергуються з епізодами загострення симптоматики (рецидивами). 82—85 % пацієнтів мають РРРС.

У більшості пацієнтів, у яких захворювання починається з РРРС, в подальшому розвивається **вторинно-прогресуючий РС (ВПРС)**, за умови якого спостерігається поступове збільшення інвалідизації пацієнта незалежно від рецидивів, які стають менш частими або повністю зникають.

У 10—15 % пацієнтів з РС спостерігається **первинно-прогресуючий РС (ППРС)**, коли симптоми поступово розвиваються і з часом погіршуються від самого початку захворювання, без виникнення рецидивів і ремісій.

**Активність захворювання** — визначається клінічною активністю (кількістю рецидивів на рік та їх тяжкістю) та/або МРТ активністю (наявністю осередків, що накопичують контрастну речовину), виникненням нових або збільшенням розміру осередків на Т2-зважених зображеннях (з3).

Залежно від активності захворювання виокремлюють:

— «доброякісний» РС з рідкими, нетяжкими загостреннями, тривалими ремісіями і без вираженої інвалідизації (EDSS < 3,0) протягом 10 років і більше після появи перших симптомів захворювання;

— «високоактивний» РС, або такий, який швидко розвивається (протягом року), є більше ніж один рецидив протягом попереднього року, більше ніж один осередок, які накопичують гадоліній (Gd), або 9 осередків на T2-зз, або більше ніж два рецидиви в попередньому році і більше ніж один осередок, який накопичує гадоліній;

— «агресивний» РС із злоякісним перебігом захворювання, який призводить до тяжкої інвалідизації і відповідає більше ніж на один з таких пунктів:

— EDSS 4,0 бали протягом 5 років від початку захворювання;

— більше ніж два рецидиви з неповним відновленням протягом попереднього року;

— більше ніж два рецидиви, на МРТ показані нові/збільшені осередки на T2-зз, або Gd+-осередки, незважаючи на лікування;

— немає відповіді на терапію більше ніж на один хворобо-модифікуючий препарат протягом менше одного року.

**Загострення** — визначається як поява нових симптомів або посилення вже наявних, зумовлених демієлінізуючим захворюванням, які утримуються протягом більш ніж 24 години після попереднього поліпшення, або стабільності неврологічного статусу протягом, принаймні, 30 днів від початку попереднього рецидиву якщо немає інфекції, підвищення температури тіла або значущого порушення метаболізму.

**Рецидив, що інвалідизує**, — визначається як будь-який рецидив, що відповідає хоча б одному з таких критеріїв:

— порушує здатність пацієнта працювати;

— порушує повсякденну життєдіяльність пацієнта (за результатами оцінки прийнятним методом);

— порушує моторні або сенсорні функції у мірі, достатній для погіршення здатності або ресурсів для догляду за собою або за іншими людьми (за результатами оцінки прийнятним методом);

— потребує лікування/госпіталізації.

**Прогресування** захворювання та ступінь інвалідизації визначають за збільшенням бала за розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідизації EDSS (Expanded Disability Status Scale) протягом 6 місяців.

## 2. Загальна частина

Розсіяний склероз — це запальне, демієлінізуюче, нейродегенеративне захворювання нервової системи. Частота виникнення РС варіює і в середньому досягає 8—10 нових випадків на 100 тис. населення. На сьогодні в Європі з діагнозом «розсіяний склероз» живе більше ніж 700 тис. осіб, а в усьому світі — понад 2,5 млн осіб.

Україна увійшла в зону високого ризику захворюваності на РС. За даними офіційної статистики на 2017 рік, в Україні нараховувалося 20 934 пацієнтів з РС (60,2 на 100 тис.). Щороку кількість нових випадків становить більше ніж 1000. Через те, що немає єдиного Всеукраїнського реєстру хворих, достовірної статистичної інформації щодо захворюваності на РС, а також, в деяких випадках, несвоєчасну діагностику РС, реальна кількість хворих на сьогодні може бути набагато більшою. РС в Україні посідає друге місце з інвалідизації серед хвороб нервової системи.

Вважається, що РС виникає у пацієнтів із спадковою схильністю і ініціюється певними чинниками навколишнього середовища. Зазвичай симптоми РС розвиваються у віці 20—40 років, але віковий діапазон початку захворювання розширюється, спостерігаються педіатричні випадки, хворіють і літні люди. Жінки хворіють в 2—3 рази частіше, ніж чоловіки, і люди білої раси хворіють частіше ніж особи інших расових груп.

### *Особливості процесу надання медичної допомоги хворим на розсіяний склероз*

Лікар загальної практики — сімейний лікар на підставі скарг, анамнезу і клінічного обстеження пацієнта у разі виявлення симптомів, що викликають підозру на РС, або підозру на загострення, повинен скерувати пацієнта на консультацію до лікаря-невролога, який надає вторинну медичну допомогу.

Лікар загальної практики — сімейний лікар та лікар-невролог, який надає вторинну амбулаторну медичну допомогу, повинні сприяти швидкому і повноцінному обстеженню пацієнта з підозрою на РС та з підозрою на загострення з подальшим скеруванням до спеціалізованого центру, що надає вторинну або третинну медичну допомогу.

Лікування РС проводить мультидисциплінарна команда у складі лікаря-невролога, лікаря-фізіотерапевта, фахівців з фізичної реабілітації, лікаря-психолога, лікаря-офтальмолога, лікаря-уролога, лікаря-дієтолога у взаємодії з логопедом, працівниками соціальних служб тощо.

Застосовуваний на сьогодні підхід до терапії РС включає симптоматичне лікування, лікування гострих рецидивів та приймання лікарських засобів, які модифікують перебіг захворювання. Реабілітаційні засоби треба застосовувати на всіх етапах нагляду та лікування.

## 3. Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

### 1. Діагностика розсіяного склерозу

Своєчасне діагностування РС на початкових стадіях і раннє призначення адекватного патогенетичного лікування дає змогу запобігти виникненню загострень захворювання, сповільнює прогресування РС та інвалідизацію пацієнтів.

У закладах високоспеціалізованої медичної допомоги проводять остаточне підтвердження або спростування діагнозу РС, зокрема у випадках

сумнівного діагнозу хворих, скерованих із закладів охорони здоров'я, які надають вторинну медичну допомогу, згідно з оновленими критеріями діагностики МакДональда, 2017 р. (Додаток 1), встановлення типів його перебігу, фази захворювання.

#### Обов'язкові дії

##### 1.1 Збирання анамнезу:

— час виникнення перших проявів захворювання;

— обставини виникнення перших симптомів захворювання;

— деталізація клінічної картини загострення захворювання або оцінка його прогресування;

— анамнез життя (якщо є змога — і ранній анамнез; наявні в анамнезі будь-які екзогенні або ендogenous фактори ризику);

— обставини життя і роботи (контакт з токсичними чинниками, переохолодження, перегрівання, хронічний стрес);

— сімейний анамнез (наявні випадки РС у родичів);

— наявні інші аутоімунні захворювання.

1.2 Фізикальне обстеження пацієнта для виключення (або підтвердження) соматичної патології, яка може призвести до встановлення помилкового діагнозу, оцінка загального стану та життєво важливих функцій.

1.3 Неврологічне обстеження в динаміці: під час аналізу скарг пацієнта рекомендовано особливу увагу надавати ознакам ураження різних відділів мозку, які можуть свідчити про гострий демієлінізуючий епізод (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**).

#### Характерні симптоми РС:

— втрата або погіршення зору в одному оці, разом із болем при рухах очним яблуком;

— подвоєння в очах;

— прогресування порушення поверхневої та глибокої чутливості та/або м'язова слабкість кінцівок;

— порушення рівноваги, розлади координації рухів або незграбність;

— специфічні патологічні відчуття, що поширюються по спині у напрямку зверху вниз при нахилі голови вперед (симптом Лермітта).

#### Оцінювання неврологічного статусу пацієнта:

— визначення стану ураження провідникових систем центральної нервової системи при РС (зорова, стовбутова, пірамідна, мозочкова, чутлива, тазових функцій та когнітивна) проводять за шкалою функціональних систем (ФС) Куртцке (Додаток 2) (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**);

— визначення ступеня інвалідизації проводять за розширеною шкалою інвалідизації EDSS (Додатки 3, 4) (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**);

1.4 Лабораторні методи дослідження (якщо не було виконано раніше, або у разі сумнівних даних) (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**):

— загальний аналіз крові (рівень гемоглобіну, підрахунок лейкоцитарної формули, кількість тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів);

— загальний аналіз сечі;

— біохімічний аналіз крові (рівень глюкози, С-реактивний білок, активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), рівень білірубину, креатиніну, сечовини, кальцію, калію, натрію);

— імунограма крові (CD4, CD8, CD19 лімфоцити, циркулюючі імунні комплекси; сенсibiliзація нейтрофілів до нейронспецифічних білків (загальний білок мієліну, нейронспецифічна енолаза), рівень антитіл до загального білка мієліну (імуноферментний метод якщо є потреба);

— серологічні тести на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), на сифіліс;

— серологічні тести на інфекції герпесвірусної групи;

— визначення показників функції щитоподібної залози;

— аналіз ліквору: загальний, визначення олігоклональних смуг (в нормі — до двох) та/або синтезу IgG (в нормі — до 0,8) — якщо є потреба;

— визначення рівня вітаміну B<sub>12</sub> (якщо є потреба);

— визначення антинуклеарних антитіл, антикардіоліпінових антитіл, антифосфоліпідних антитіл (якщо є потреба).

##### 1.5 Інструментальні методи обстеження:

— у пацієнтів з підозрою на РС рекомендовано виконати МРТ головного мозку (Додаток 5) для підтвердження діагнозу РС згідно з критеріями діагностики МакДональда, 2017; MAGNIMS, 2016 (Додаток 1) та виключення інших альтернативних діагнозів (Додаток 6) (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**);

— у пацієнтів з першою атакою, яка припускає демієлінізуюче захворювання, якщо на МРТ головного мозку виявляються осередки ураження, що спостерігаються при РС, рекомендовано виконати МРТ з контрастом для оцінки дисемінації у часі, що підтверджує діагноз РС відповідно до критеріїв діагностики МакДональда (2017);

— відповідно до критеріїв МакДональда (2017), для підтвердження діагнозу РРРС не потрібно дослідження викликаних потенціалів. Але у пацієнтів з підозрою на РС рекомендовано дослідження викликаних потенціалів з метою підтвердження субклінічного ураження структур нервової системи (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**).

1.6. Забезпечити консультацію лікаря-офтальмолога; якщо є потреба — лікаря-уролога, лікаря-терапевта, лікаря-психолога (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**).

1.7. Для виключення інших альтернативних діагнозів треба провести диференціальну діагностику (Додаток 6) (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**).

1.8. Якщо у пацієнта запідозрений РС, але який не відповідає діагностичним критеріям МакДональда (2017), заплануйте повторне обстеження. Повторна МРТ головного мозку та шийного відділу спинного мозку з гадолінієм рекомендується з інтервалом 3—6 місяців. Додатково, якщо це потрібно, може бути виконана МРТ грудного відділу спинного мозку (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**). Обговоріть з цим пацієнтом час повторного обстеження та переконайтеся у тому, що він знає, з ким йому слід зв'язатися для отримання належних порад у разі, якщо у нього розвинулися нові або посиляться вже наявні неврологічні симптоми.

*Бажані дії:*

- нейропсихологічне дослідження за шкалою MMSE (Mini-Mental State Examination);
- ультразвукове дослідження щитовидної залози.

## 2. Лікування загострення розсіяного склерозу

Стандартом лікування при гострих рецидивах РС та при КІС є застосування метилпреднізолону (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**). У деяких випадках використовують плазмаферез або внутрішньовенний імуноглобулін (**рівень переконливості рекомендацій В, рівень достовірності доказів — 2**).

Лікування рецидивів потрібно для прискорення відновлення неврологічних дефіцитів після загострення.

Метилпреднізолон — стандартний препарат першої лінії, скорочує тривалість рецидиву, але не впливає на його наслідки.

Ескалацію терапії при гострому рецидиві РС проводять в високоспеціалізованих центрах РС.

Немедикаментозні засоби терапії (плазмаферез) застосовують за умови неефективності пульс-терапії метилпреднізолоном фахівці з відповідною підготовкою.

На підставі погодження групи експертів внутрішньовенний імуноглобулін не рекомендується для лікування загострень РС або КІС, за винятком пацієнтів з тяжким, рефрактерним невритом зорового нерва, які не мали відновлення зору після трьох місяців стандартної терапії метилпреднізолоном, або пацієнтів, яким протипоказана терапія метилпреднізолоном.

*Обов'язкові дії:*

1. Пульс-терапія внутрішньовенно (в/в) метилпреднізолоном при відповідних клінічних симптомах має бути розпочата якомога швидше після появи симптомів та після виключення можливих диференціальних діагнозів й протипоказань.

2. Для лікування загострення РС та КІС призначають пульс-терапію метилпреднізолоном 1 г на добу (в/в, крапельно, щодня) протягом 3—5 днів. Тривалість курсу підбирають індивідуально, залежно від швидкості регресу неврологічної симптоматики на фоні терапії.

3. Подальше застосування перорального приймання метилпреднізолону у дозах, які поступово зменшують аж до повної відміни препарату, не є потрібним.

4. Приймання жінкою в І триместрі вагітності кортикостероїдів пов'язане зі збільшенням ризику ротолицьових ущелин у дитини.

5. Треба виконувати всі рекомендації щодо призначення пульс-терапії метилпреднізолоном, що надані в Додатку 7.

6. Ескалація терапії рецидиву:

— якщо у пацієнтів з РС з тяжкою атакою симптоми, що інвалідизують, зберігаються після закінчення звичайного періоду (3—5 днів) проведення пульс-терапії в/в метилпреднізолоном, розглянути доцільність проведення терапії далі, максимально до 7 днів, якщо треба, з вищою дозою порівняно зі стандартною;

— у пацієнтів, в яких зберігається неврологічний дефіцит, що функціонально інвалідизує, через два тижні після закінчення курсу пульс-терапії в/в метилпреднізолоном, розглянути можливість проведення курсу пульс-терапії в/в метилпреднізолоном ультрависокими дозами коротким курсом у три дні;

— якщо немає ефекту в/в метилпреднізолоном у ультрависокій дозі, рекомендовано проведення курсу плазмаферезу в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії згідно з відповідною медико-технологічною документацією (5—7 процедур протягом двох тижнів), бажано використовувати як плазмозамінник — альбумін;

— при індивідуальних протипоказаннях до застосування в/в метилпреднізолону або неможливості призначення пульс-терапії ультрависокими дозами курс плазмаферезу може бути проведено раніше;

— у пацієнтів з атакою РС, що інвалідизує, не рекомендовано рутинне використання внутрішньовенного імуноглобуліну у вигляді монотерапії або в поєднанні з в/в метилпреднізолоном. Але у пацієнтів, які мають протипоказання до терапії в/в метилпреднізолоном та плазмаферезу, може бути використаний внутрішньовенний імуноглобулін (2 г/кг, поділені на 3—5 днів) якщо немає вродженого дефіциту IgA і тяжких алергічних реакцій на введення білкових препаратів крові людини в анамнезі.

7. Лікування вагітних здійснюють відповідно до акушерсько-гінекологічного статусу пацієнтки за умови визначення відповідних доз та короткострокової безпеки й оцінки довгострокової безпеки та за умови супроводу акушера-гінеколога.

8. У пацієнтів з РС з тяжкою атакою, що інвалідизує, рекомендується оцінити доцільність початку міждисциплінарної реабілітаційної терапії, якщо після медикаментозної терапії рецидиву спостерігається недостатнє відновлення та персистентні й значні функціональні порушення з інвалідизацією.

*Бажані дії:*

Надати пацієнтам з РС та їхнім батькам/опікунам інформацію про побічні дії застосування метилпреднізолону у високих дозах, яку вони можуть забрати з собою, та у прийнятному для них форматі.

### В Україні на сьогодні затверджені для лікування хворих на РС препарати:

— інтерферони бета (1a або 1b), глатирамеру ацетат, терифлуномід, диметилфумарат, які вважають препаратами першої лінії терапії (базові препарати);

— фінголімод, окрелізумаб, алетмузумаб, кладрибін — препарати другої лінії терапії (високо-ефективні препарати);

— мітоксантрон — препарат другої/третьої лінії терапії.

PS. На сьогодні наталізумаб (друга лінія терапії) не зареєстрований Україною.

### 3. Лікування пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом

У пацієнтів з першою атакою, з характерними осередками ураження на МРТ (оновлені критерії МакДональда, 2017), рекомендовано лікування базовими препаратами хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ): перша лінія — інтерферон бета (1a або 1b), глатирамеру ацетат, терифлуномід (є реєстрація лікування КІС в закордонних інструкціях, але немає у вітчизняних), окрелізумаб (реєстрація лікування КІС 2020 року), якщо є ознаки можливого розвитку високоактивного та агресивного РС (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

Лікування пацієнтів з КІС рекомендовано, щоб затримати виникнення нових атак та/або нових осередків ураження.

#### Необхідні дії

3.1 У пацієнтів, які не відповідають оновленим критеріям МакДональда (2017), оцінити ризик трансформації КІС в достовірний РС:

— у пацієнтів з КІС з високим ризиком розвитку РС (з високим навантаженням осередками на МРТ (> 9 T2-осередків) та/або тяжким рецидивом з неповним відновленням), але якщо немає відповідності до оновлених критеріїв МакДональда (2017), рекомендується якомога раніше почати лікування препаратом, що змінює перебіг захворювання, з метою зниження цього ризику;

— у пацієнтів з КІС з низьким ризиком розвитку РС рекомендовано відкласти початок лікування препаратом, що змінює перебіг захворювання, до появи ознак нової активності демієлінізуючого захворювання (МРТ та/або клінічна наявність дисемінації у просторі та часі, або наявність олігоклональних специфічних антитіл в спинномозковій рідині (СМР)), що дасть змогу поставити діагноз РС згідно з оновленими критеріями діагностики МакДональда, 2017.

3.2 Варіанти терапії для лікування КІС:

#### Інтерферон бета-1a:

— 0,5 мл/22 мкг (6 млн МО) або 0,5 мл/44 мкг (12 млн МО) підшкірно (п/ш) три рази на тиждень, в той самий час, бажано ввечері, в певні дні тижня, з інтервалом не менше як 48 годин;

— 30 мкг (6 млн МО) в/м один раз на тиждень, в той самий час, в той самий день тижня.

*Інтерферон бета-1b*: 0,25 мг (8 млн МО) п/ш чез день.

*Глатирамеру ацетат*: 20 мг п/ш щодня або 40 мг п/ш тричі на тиждень (з інтервалом між ін'єкціями щонайменше 48 годин), бажано в той самий час.

*Терифлуномід*: 14 мг на добу перорально при субоптимальній відповіді на терапію ін'єкційними препаратами ХМТ першої лінії (базові препарати), поганій переносимості або неможливості здійснювати ін'єкції.

*Окрелізумаб*: перше призначення складається з двох послідовних ін'єкцій по 300 мг з інтервалом два тижні, подальші — 600 мг кожні 6 місяців.

3.3 Обговорити з пацієнтом доцільність призначення патогенетичного лікування, очікувані ефекти від лікування, необхідність ретельного дотримання схеми лікування та залучити його до вибору терапії, тому що це буде сприяти прихильності до лікування.

3.4 До призначення препарату, а також з урахуванням обраного препарату патогенетичної терапії (Додаток 9), треба провести:

— ретельне збирання анамнезу та клінічне обстеження на виявлення ймовірних протипоказань;

— лабораторні дослідження:

— клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою;

— показники функції печінки (АСТ, АЛТ, гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), білірубін);

— С-реактивний білок;

— серологічне дослідження на гепатит В та С і на ВІЛ;

— тест на вагітність для жінок.

— МРТ, проведена не раніше ніж за 3 місяці;

— при підозрі на туберкульоз мають бути проведені тест на туберкульоз і рентгенографія грудної клітки.

3.5 Почати терапію обраним препаратом треба в умовах стаціонару.

3.6 На початку лікування інтерфероном бета (1a або 1b) потрібно титрування дози препарату протягом 4—6 тижнів.

3.7 Введення окрелізумабу здійснюється тільки в умовах стаціонару, якщо є інфузомат.

3.8 Надайте пацієнту докладну інформацію про очікувані небажані дії від кожного з лікарських засобів та методи їх усунення (Додаток 9) (**рівень переконливості рекомендацій D**). У разі тяжких небажаних дій або їх збереженні протягом тривалого часу допускається тимчасове зниження дози препарату або переривання лікування.

3.9 При розвитку тяжких та/або серйозних небажаних дій може бути розглянуто переведення на препарат з іншим механізмом дії, або з низькодозного інтерферону бета (1a) в/м на високодозний інтерферон бета (1a або 1b) п/ш (Додаток 8).

3.10 У пацієнтів з КІС при лікуванні інтерфероном бета (1a або 1b), глатирамеру ацетатом, терифлуномідом, окрелізумабом рекомендовано оцінювати клінічну та радіологічну активність один раз на 6 місяців.

#### 4. Лікування пацієнтів з рецидивно-ремісивним, вторинно-прогресуючим та первинно-прогресуючим розсіяним склерозом

Лікування хворих на РС здійснюють відповідно до типу перебігу захворювання.

Ремісія РС або мінімальна активність захворювання при рецидивних формах РС може бути досягнута якомога раннім призначенням препаратів, які змінюють перебіг РС (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

У пацієнтів з РППС та клінічною активністю з атаками рекомендовано лікування *інтерфероном бета* (1a або 1b) або глатирамеру ацетатом для зменшення частоти цих атак та уповільнення прогресування інвалідації (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

*Глатирамеру ацетат* застосовують як варіант першої лінії у пацієнтів з протипоказаннями до інтерферонів бета — глибока депресія, гіперчутливість до інтерферонів бета, погано контрольована епілепсія (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

*Терифлуномід* рекомендовано як варіант для лікування дорослих з активним РППС (зазвичай визначається як два клінічно значущих рецидиви в попередні два роки) при субоптимальній відповіді на терапію ін'єкційними препаратами ХМТ першої лінії, або при поганій переносимості, або неможливості здійснювати ін'єкції, тільки якщо вони не мають високоактивного або тяжкого РППС, який швидко розвивається (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

*Диметилфумарат* рекомендовано як варіант для лікування дорослих з активним РППС з урахуванням характеристики пацієнта, супутніх захворювань, тяжкості та активності процесу, профілю безпеки (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

При субоптимальній відповіді на терапію препаратами ХМТ першої лінії, або якщо немає ефекту від них, або при їх поганій переносимості має бути розглянута ескалація лікування до терапії другої лінії (фінголімод, окрелізумаб, алетмузумаб, кладрибін) (Додаток 8) (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

У пацієнтів з високоактивним РППС, які мають незмінну або збільшену частоту рецидивів або поточні тяжкі рецидиви порівняно з попереднім роком, незважаючи на лікування препаратами першої лінії (інтерфероном бета 1a або 1b), глатирамеру ацетатом, терифлуномідом, диметилфумаратом), а також у пацієнтів з агресивними формами РППС без попереднього лікування препаратами, що змінюють перебіг захворювання, рекомендовано лікування препаратами другої лінії (фінголімодом, окрелізумабом, алетмузумабом, кладрибіном) для зменшення частоти атак та уповільнення прогресування інвалідації за умови виконання показань, встановлених органами охорони здоров'я (**рівень переконли-**

**вості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

У пацієнтів з ВПРС та клінічною активністю з атаками рекомендовано лікування інтерфероном бета-1b або високодозним інтерфероном бета-1a, що вводять п/ш, для зменшення частоти атак та уповільнення прогресування інвалідації, що визначають за допомогою шкали EDSS.

Лікування *мітоксантроном* рекомендовано для пацієнтів з агресивним РППС або ВПРС з атаками, які не відповідають на вищезазначену медикаментозну терапію та демонструють ознаки активного запалення (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

Лікування інтерфероном бета (1a або 1b) або глатирамеру ацетатом — **не рекомендовано** у пацієнтів з ПППС.

У пацієнтів з РС лікування метотрексатом або циклофосфамідом — **не рекомендовано** для зменшення запальної активності та/або уповільнення прогресування інвалідації.

*Мета* сучасної терапії РС — зменшити активність захворювання, таким способом уповільнити прогресування патологічного процесу, зменшити накопичення інвалідації та якомога довше зберегти якість життя пацієнта.

У пацієнтів з РС, незважаючи на лікування препаратами, що змінюють перебіг РС, можуть спостерігатися ознаки клінічної та/або радіологічної активності захворювання та зберігатиметься ризик активації захворювання при відміні цих препаратів, тому що вони тільки змінюють природний перебіг цього захворювання, але не виліковують хворого.

#### 4.1 Лікування пацієнтів з рецидивно-ремісивним розсіяним склерозом

4.1.1 Імуномодулювальна терапія повинна бути розпочата якомога швидше після встановлення діагнозу РППС.

4.1.2 Обговоріть з пацієнтом доцільність своєчасного призначення патогенетичного лікування, очікувані ефекти від лікування та необхідність ретельного дотримання схеми лікування залежно від препарату.

4.1.3 Рішення про призначення препарату терапії першої лінії має приймати лікар-невролог спільно з пацієнтом на індивідуальній основі залежно від типу перебігу РС, активності захворювання та наявних протипоказань і вподобань пацієнта.

4.1.4 До призначення препарату (*див.* п. 3.4), а також з урахуванням обраного препарату патогенетичної терапії (Додаток 9), треба провести обстеження.

4.1.5 Варіанти терапії першої лінії:

— інтерферон бета-1a, 30 мкг (6 млн МО) в/м один раз на тиждень, в той самий час, в той самий день тижня;

— інтерферон бета-1a, 22 мкг (6 млн МО) або 44 мкг (12 млн МО) п/ш три рази на тиждень, в той самий час, бажано ввечері, в певні дні тижня, з інтервалом не менш як 48 годин;

— інтерферон бета-1b, 0,25 мг (8 млн МО) п/ш через день;

— глатирамеру ацетат — 20 мг п/ш щодня або 40 мг п/ш тричі на тиждень (з інтервалом між ін'єкціями щонайменше 48 годин), бажано в той самий час;

— терифлуномід, 14 мг перорально раз на добу;

— диметилфумарат, капсули 120 мг 2 рази на добу, перший тиждень, потім 240 мг 2 рази на добу перорально під час прийняття їжі.

4.1.6 Залучити пацієнта до вибору терапії, тому що це буде сприяти прихильності до лікування. У разі призначення одного з ін'єкційних лікарських засобів треба провести з пацієнтом та його родичами тренінг щодо схеми лікування та методики його введення.

4.1.7 Розпочинати терапію ін'єкційними та таблетованими препаратами треба в умовах стаціонару.

4.1.8 На початку лікування інтерфероном бета (1a або 1b) потрібно титрування дози препарату протягом 4—6 тижнів.

4.1.9 На початку лікування диметилфумаратом — перший тиждень 120 мг 2 рази на добу, потім 240 мг 2 рази на добу.

4.1.10 Надайте пацієнту докладну інформацію про необхідність додаткового обстеження до та під час терапії та ймовірні небажані явища від кожного з лікарських засобів і методи їх усунення (Додаток 9). У разі тяжких небажаних явищ або їх збереження протягом тривалого часу допускається тимчасове зниження дози препарату або переривання лікування.

4.1.11 У пацієнтів з PPPC під час лікування інтерфероном бета (1a або 1b) або глатирамеру ацетатом, терифлуномідом, диметилфумаратом рекомендовано оцінювати збереження клінічної та радіологічної активності в перші 12 місяців терапії та періодично переглядати їх ефективність.

4.1.12 При позитивному клінічному ефекті від препарату першої лінії імунomodulatory терапії (зменшення/зникнення клінічної та МРТ активності, різкого збільшення інвалідації) цю терапію треба проводити настільки довго, доки переноситься хворим.

4.1.13 У пацієнтів з РС **не рекомендовано** припиняти лікування інтерфероном бета (1a або 1b), глатирамеру ацетатом, терифлуномідом або диметилфумаратом в клініко-радіологічній ремісії та без доказу, що є серйозні несприятливі дії або прояви, які негативно впливають на якість їхнього життя.

4.1.14 Рішення про подальше лікування або припинення лікування треба приймати при узгодженні з пацієнтом.

4.1.15 У пацієнтів, які отримують лікування препаратом першої лінії імунomodulatory терапії та мають ознаки клінічної та/або радіологічної активності захворювання з незначними рецидивами з мінімальною інвалідацією та повним відновленням, за умови приймання препарату не менше ніж шість місяців та повної комплаєнтності терапії, може бути розглянуто переведення на інший препарат першої

лінії терапії з іншим механізмом дії, або з низькодозного інтерферону бета (1a в/м) на високодозний інтерферон бета (1a або 1b) п/ш (Додаток 8).

4.1.16 У пацієнтів, які отримують лікування препаратом першої лінії імунomodulatory терапії, при розвитку тяжких та/або серйозних небажаних дій може бути розглянуто переведення на препарат першої лінії терапії з іншим механізмом дії або з низькодозного інтерферону бета (1a) в/м на високодозний інтерферон бета (1a або 1b) п/ш (Додаток 8).

4.1.17 У пацієнтів з PPPC при агресивному перебігу захворювання або нестерпних небажаних діях після переведення на інший препарат першої лінії терапії рекомендована ескалація до терапії препаратами другої лінії (Додаток 8).

У разі агресивного перебігу захворювання, при якому потрібна заміна терапії, передбачено:

— мінімум 6 місяців повнодозної терапії;

— повна комплаєнтність терапії та одне з двох: збільшення або незниження кількості рецидивів, або нові T2 або Gd+-осередки на МРТ порівняно з показниками до початку терапії — два і більше підтверджених (клінічно або МРТ) рецидивів протягом 12-місячного або меншого періоду.

4.1.18 У пацієнтів з субоптимальною відповіддю або без ефекту на препарати терапії першої лінії треба розглянути ескалацію лікування до терапії другої лінії (Додаток 8).

4.1.19 У пацієнтів з агресивним, дуже активним захворюванням, що визначається двома або більше рецидивами, що інвалідизують, торік та накопиченням Gd+-осередків та/або істотним збільшенням навантаження T2-осередками порівняно з попередньою МРТ, рекомендовано лікування препаратами другої лінії без попереднього лікування препаратами першої лінії.

4.1.20 Варіанти терапії препаратами другої лінії:

— фінголімод, 0,5 мг 1 капсула один раз на добу, бажано в той самий час;

— окрелізумаб, 600 мг в/в 1 раз кожні 6 місяців;

— алетмузумаб, 12 мг в/в два курси терапії (5 інфузій в перший рік та 3 інфузії на другій рік);

— кладрибін 10 мг, таблетки приймають з водою, ковтають, не розжовуючи, незалежно від прийняття їжі. Кумулятивна доза: 3,5 мг/кг протягом 2 років, розподілена на 2 курси. Кожен курс лікування становить два тижні (1-й тиждень, 5-й тиждень) по 4 або 5 днів пероральної терапії.

4.1.21 Лікування препаратами другої лінії має бути розпочато та проводиться під наглядом лікаря-невролога.

4.1.22 Вибір препаратів другої лінії має ґрунтуватися на ретельній стратифікації ризику: сироваткові антитіла до вірусу Джона Каннінгема (JCV), попереднє використання імуносупресантів, захворювання серця, печінки, нирок, цукровий діабет, захворювання сітківки, аутоімунні захворювання, що були раніше, і захворювання щитовидної залози.

4.1.23 Обговоріть ризики та користь лікування фінголімодом, окрелізумабом, алетмузумабом, кла-



дрибіном з пацієнтом та його рідними/опікуном до початку терапії.

4.1.24 Обов'язково обговоріть з жінками необхідність використання надійних методів контрацепції під час лікування та після завершення лікування фінголімодом (2 місяці), алетузумабом (4 місяці), окрелізумабом (6 місяців), кладрибіном (6 місяців) (6 місяців — чоловіки). Лікування фінголімодом має бути припинено принаймні за 3 місяці до планованого зачаття. У разі настання вагітності під час терапії цими препаратами подальшу терапію препаратом слід негайно припинити. За офіційною інструкцією алетузумаб може бути застосований в період вагітності, якщо тільки передбачувана користь перевищує потенційний ризик для плода.

4.1.25 До призначення фінголімоду додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4, треба провести наведені в Додатку 9.

4.1.26 Призначаючи фінголімод, треба зважати на попереднє лікування імунодепресантами або імуномодуляторами.

4.1.27 Під час терапії фінголімодом треба брати до уваги її особливості (Додаток 9).

4.1.28 Рецидиви, які відбуваються під час терапії імуномодуляторами першої або другої лінії, рекомендовано лікувати відповідно до стандартів проведення пульс-терапії метилпреднізолоном, не припиняючи терапії цими препаратами. Під час терапії фінголімодом, якщо треба, можливо проведення курсу плазмаферезу;

4.1.29 При переведенні з фінголімоду на іншу терапію РС слід зважати рекомендації, які наведено у додатку 8.

4.1.30 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування фінголімодом треба приймати в індивідуальному порядку, залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.31 До призначення окрелізумабу додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4, треба провести наведені в Додатку 9.

4.1.32 Пацієнтам з позитивними серологічними маркерами гепатиту *B* (негативний результат аналізу на HBsAg та позитивний результат на HBcAb), а також носіям вірусу гепатиту *B* (позитивний результат аналізу на HBsAg), слід проконсультуватися з лікарем-гематологом перед призначенням окрелізумабу. Щодо таких пацієнтів — треба проводити відповідний моніторинг та вживати заходів до профілактики реактивації вірусу гепатиту *B* згідно із стандартами.

4.1.33 У пацієнтів з активною інфекцією застосування препарату окрелізумаб варто відтермінувати до усунення інфекції.

4.1.34 При підозрі на прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) слід припинити терапію окрелізумабом та провести потрібну діагностичну оцінку.

4.1.35 Пацієнти, які застосовують окрелізумаб, повинні виконувати стандартні рекомендації щодо скринінгу раку молочної залози.

4.1.36 Протягом застосування окрелізумабу, а також до відновлення пулу *B*-клітин — не рекомендується проводити вакцинацію живими та ослабленими вакцинами.

4.1.37 У разі проведення вакцинації її варто завершити за 6 тижнів до початку лікування окрелізумабом.

4.1.38 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування окрелізумабом треба приймати в індивідуальному порядку залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.39 Призначаючи окрелізумаб, треба зважати можливе попереднє лікування імунодепресантами або імуномодуляторами.

4.1.40 Під час терапії окрелізумабом треба брати до уваги його особливості (Додаток 9).

4.1.41 При переведенні з окрелізумабу на іншу терапію РС слід враховувати рекомендації, які наведено у додатку 8.

4.1.42 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування окрелізумабом треба приймати в індивідуальному порядку залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.43 Обговоріть з пацієнтом профіль серйозних побічних дій окрелізумабу, включно з розвитком підвищеного ризику виникнення новоутворень, зокрема молочної залози.

4.1.44 До призначення алетузумабу додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4., треба провести наведені в Додатку 9).

4.1.45 Якщо немає вказівок в анамнезі на перенесену вітряну віспу або вакцинацію проти вірусу *Varicella Zoster*, перед терапією препаратом треба провести серологічне дослідження титру антитіл до цього вірусу. У разі отримання негативного результату рекомендується виконати дворазову вакцинацію проти вірусу *Varicella Zoster* за місяць до початку терапії препаратом.

4.1.46 Під час терапії алетузумабом треба брати до уваги його особливості (Додаток 9).

4.1.47 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування алетузумабом треба приймати в індивідуальному порядку залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.48 При переведенні з алетузумабу на іншу терапію РС слід брати до уваги рекомендації, які наведені в Додатку 8.

4.1.49 Обговоріть з пацієнтом профіль серйозних побічних дій алетузумабу, включно з набутою гемофілією, аутоімунним гепатитом та іншими ураженнями печінки.

4.1.50 До призначення кладрибіну додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4, треба провести наведені в Додатку 9.

4.1.51 У серонегативних пацієнтів до початку терапії кладрибіном потрібна вакцинація проти вірусу

вітряної віспи (лікування в такому разі можна починати через 4—6 тижнів після вакцинації).

4.1.52 Під час терапії кладрибіном треба брати до уваги його особливості (Додаток 9).

4.1.53 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування кладрибіном треба приймати в індивідуальному порядку залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.54 При переведенні з кладрибіну на іншу терапію РС слід брати до уваги рекомендації, які наведено у додатку 8.

4.1.55 У пацієнтів з балом інвалідазації за шкалою EDSS не вище 6,5 та агресивним PPPC, що не відповідає на відповідну медикаментозну терапію, рекомендовано лікування мітоксантроном у разі:

- постійної активності захворювання, незважаючи на спроби лікування препаратами другої лінії;

- активності захворювання під час приймання препаратів другої лінії і позитивних серологічних тестів на вірус Джона Каннінгема (JCV);

- потреби проведення індукційної терапії (щомісячні інфузії протягом 3 місяців) при дуже високій активності захворювання.

4.1.56 Мітоксантрон призначають в дозі 12 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла в/в один раз у 3 місяці з попереднім введенням в/в 1 г метилпреднізолону. Тривалість терапії обмежена сукупною сумарною пожиттєвою дозою 96—140 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла.

4.1.57 До призначення мітоксантрону додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4, треба провести такі дослідження:

- лабораторні аналізи: загальний аналіз сечі, показники функції нирок (креатинін);

- дослідження імунного статусу: Т-клітини (CD4, CD8), лімфоцити (С19);

- ехокардіографія/електрокардіографія (ЕКГ): ехокардіографія з визначенням фракції викиду лівого шлуночка (мінімум 50 %) та ЕКГ. Ехокардіографію та ЕКГ треба проводити також перед кожною інфузією мітоксантрону.

- рентген грудної клітки, якщо останній проводили більш ніж 6 місяців тому.

4.1.58 Обговоріть з пацієнтом профіль серйозних побічних дій мітоксантрону, включно з кардіотоксичністю, лейкозом. Пацієнт повинен підписати інформовану згоду на лікування мітоксантроном.

4.1.59 Лікування мітоксантроном слід проводити під контролем лікаря та якщо є засоби для клінічного і лабораторного моніторингу стану пацієнта під час і після лікування.

4.1.60 Пацієнти, які отримували лікування мітоксантроном, підлягають періодичному гематологічному контролю під час лікування та в подальшому, протягом декількох років.

4.1.61 При клінічній стабільності пацієнта слід розглянути деескалацію до терапії першої лінії (інтерферони бета та глатирамеру ацетат). Першим етапом деескалації може бути зменшення дози мітоксантрону до 5 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла при постійному застосуванні.

## 4.2 Лікування пацієнтів з вторинно-прогресуючим розсіяним склерозом

4.2.1 Розгляньте з пацієнтом з ВПРС та періодичними загостреннями лікування препаратами першої лінії (інтерфероном бета-1b п/ш або інтерфероном бета-1a п/ш), зважаючи на сумнівну ефективність, профіль безпеки та переносимість цих препаратів.

4.2.2 Варіанти терапії першої лінії:

- інтерферон бета-1a, 44 мкг (12 млн МО) п/ш три рази на тиждень, в той самий час, бажано ввечері, в певні дні тижня, з інтервалом не менш як 48 годин;

- інтерферон бета-1b, 0,25 мг (8 млн МО) п/ш через день.

4.2.3 Залучіть пацієнта до вибору терапії, тому що це буде сприяти прихильності до лікування.

4.2.4 Принципи терапії інтерферонами бета хворих з ВПРС з періодичними загостреннями — ті ж самі, що й при PPPC.

4.2.5 У пацієнтів з ВПРС та клінічною активністю терапія препаратами першої лінії має бути припинена, якщо бал за шкалою EDSS встановлений  $\geq 6,5$  (людина не ходить) протягом року або захворювання увійде в фазу ВПРС без рецидивів (Додаток 10), отже на момент початку лікування це варто чітко обговорити з пацієнтом.

4.2.6 Розгляньте з пацієнтом з ВПРС та періодичними загостреннями і прогресуванням лікування препаратами другої лінії — окрелізумаб, кладрибін, мітоксантрон (2 та 3 лінія):

- окрелізумаб, перше введення — 300 мг, через 2 тижні ще 300 мг, потім 600 мг в/в один раз кожні 6 місяців;

- кладрибін 10 мг, таблетки приймають з водою, ковтають не розжовуючи, незалежно від прийняття їжі. Кумулятивна доза: 3,5 мг/кг протягом двох років, розподілена на два курси. Кожен курс лікування становить два тижні (1-й тиждень, 5-й тиждень) по 4 або 5 днів пероральної терапії;

- мітоксантрон призначають в дозі 12 мг/м<sup>2</sup> в/в один раз на три місяці з попереднім введенням в/в 1 г метилпреднізолону. Тривалість терапії обмежена сукупною сумарною пожиттєвою дозою 96—140 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла.

4.2.7 Лікування окрелізумабом, кладрибіном та мітоксантроном проводять за тими ж правилами, що викладені для лікування хворих з PPPC.

4.2.8 У пацієнтів з ВПРС з атаками і балом інвалідазації менш ніж 6,5 за шкалою EDSS, які не відповідають на попередню терапію та демонструють ознаки активного запалення, рекомендовано лікування мітоксантроном за тими ж правилами, що викладені для лікування хворих на PPPC.

4.2.9 У пацієнтів з ВПРС без рецидивів мітоксантрон може бути запропонований після всебічного обговорення з пацієнтом його профілю серйозних побічних дій, включно з кардіотоксичністю та лейкозом.

### 4.3 Лікування пацієнтів з первинно-прогресуючим розсіяним склерозом

4.3.1 Якщо у пацієнта є ППРС при рівні інвалідації за EDSS до 6,5 балів включно, рекомендована терапія окрелізумабом 600 мг в/в крапельно один раз на 6 місяців.

4.3.2 Обстеження (див. п. 1.4), додаткове обстеження пацієнта та лікування окрелізумабом проводити за тими ж правилами, що викладені для лікування хворих з ППРС та у Додатку 9.

## 5. Симптоматична терапія

Симптоматичне лікування РС є важливою частиною комплексного підходу до лікування. Воно містить як медикаментозну терапію, так і немедикаментозні методи, як-от фізіотерапія, трудотерапія, логопедія, психологічна терапія, зокрема змішана реабілітація.

Симптоматичну терапію призначають пацієнтам з РС усіх типів перебігу. Як правило, ці види лікування є неспецифічними (Додаток 11).

Симптоматичне лікування передбачає усі види лікування, які застосовують для зменшення симптоматики та ускладнень, зумовлених захворюванням, як-от підвищена втомлюваність, спастичність, атаксія, порушення ходьби, слабкість, розлади фізіологічних відправлень тощо.

#### Необхідні дії

Лікарські засоби симптоматичної терапії призначають згідно з інструкцією для медичного застосування залежно від інтенсивності симптомів.

Симптоматична терапія застосовує лікарські засоби для усунення таких симптомів РС:

#### а) спастичності

Виконайте оцінку та запропонуйте пацієнтам з РС лікування у зв'язку з чинниками, які можуть збільшувати спастичність, як-от запори, інфекції сечовивідних шляхів або інші інфекції, некоректно підібрані допоміжні засоби для успішного пересування, пролежні, порушення постави та біль.

Для лікування спастичності можливо використання як медикаментозних, так і немедикаментозних методів: від щоденних вправ на розтягнення й збільшення діапазону рухів до використання антиспастичних препаратів і ортопедичних пристосувань та, навіть, хірургічних методів.

При *генералізованій спастичності* може бути розглянуто використання:

1) *антиспастичних засобів, що діють на ЦНС* (толперизон в дозі 150—450 мг на добу, баклофен в дозі 15—60 мг на добу, тизанідин в дозі 4—12 мг на добу). Треба проводити ретельний контроль стану пацієнта, тому що приймання препарату може призвести до м'язової слабкості та сонливості, особливо на початку лікування й при збільшенні дози.

Тизанідин можна розглядати для пацієнтів, які не переносять баклофен.

Розгляньте відносно низькі вечірні дози бензодіазепінів, які можуть бути ефективними при нічній скутості та спазмах, особливо в поєднанні з баклофеном

або тизанідин, але пам'ятайте, що бензодіазепіни мають значні седативні побічні дії та при довготривалому використанні можуть спричинити звикання й залежність.

2) *антиспастичних засобів, що діють на м'язи* (препарати ботулотоксину). При тяжкій фокальній спастичності у хворих, резистентних до вищезазначених антиспастичних заходів, можна розглянути локальні ін'єкції ботулінічного токсину типу А.

При *розладах тазових функцій* (дисфункція сечового міхура та кишечника) виконайте оцінку з метою виключення у пацієнта з РС інфекції сечовивідних шляхів, яка може спричинити дисфункцію сечового міхура:

1) при *гіперрефлексії детрузору*, неможливості утримати сечу (з об'ємом залишкової сечі до 100 мл) розгляньте використання антихолінергічних препаратів: оксibuтинін 2,5—10 мг на добу, толтеродин 2—4 мг на добу. Антихолінергічні препарати потребують обережності в застосуванні, тому що передозування може призвести до затримки сечі;

2) при *утрудненні сечовипускання* призначають холіноміетики (неостигмін),  $\alpha_1$ -адреноблокатори (тамсулозин);

3) при *детрузорно-сфинктерній диссинергії* (з великим обсягом залишкової сечі, понад 100 мл) розгляньте використання комбінації антихолінергічних засобів з періодичною самокатетеризацією;

4) при *тяжкій ніктурії*, що не реагує на обмеження вечірнього споживання рідини, лікування антихолінергічними препаратами та періодичну самокатетеризацію, розгляньте можливість застосування перед сном назального спрею десмопресин 10—20 мкг;

5) при *дисфункції кишечника* рекомендуйте вживання достатньої кількості рідини, регулярні фізичні вправи, заплановану примусову дефекацію через 30—60 хвилин після їжі, приймання препаратів, які формують або пом'якшують калову масу.

#### б) атаксії та тремору

Для зменшення симптомів атаксії призначають карбамазепін 100—800 мг на добу, амітриптилін 25—75 мг на добу.

Розгляньте такі заходи: трудотерапія та фізіотерапія, використання адаптивних пристосувань (зокрема, обважнювачі зап'ястя, ходунки-ролатори, виробни для периферійного охолодження) для поліпшення якості життя пацієнта з атаксією.

#### в) пароксизмальних станів

У разі виникнення пароксизмальних станів призначають карбамазепін 100—800 мг на добу, габапентин 300—1800 мг на добу, ламотриджин 50—200 мг на добу.

#### г) синдрому хронічної втомлюваності

Проведіть оцінку та запропонуйте пацієнтам з РС лікування у зв'язку з підвищеною втомлюваністю через тривожність, депресію, проблеми сну, наслідки неправильного харчування та будь-які потенційні медичні проблеми, як-от анемія або захворювання щитовидної залози.

Поясніть, що підвищеній втомлюваності, пов'язаній з РС, можуть сприяти перегрівання, надмірні фізичні навантаження та стрес, а також деякі лікарські препарати, як-от бензодіазепіни та антиспазматичні препарати, або вона може бути пов'язаною з певним часом доби.

Скеруйте пацієнта до лікаря-психолога/психотерапевта (коли це доцільно) для проведення тренінгів з використанням техніки свідомого ставлення до свого стану, когнітивної біхевіоральної терапії або іншої методики лікування підвищеної втомлюваності у пацієнтів з РС.

Порадьте пацієнтам, що для лікування підвищеної втомлюваності, пов'язаної з РС, можуть бути корисними аеробні вправи, вправи на утримання рівноваги та на розтягнення.

Якщо симптоми хронічної втоми зберігаються, розгляньте призначення амантадину 100—200 мг на добу.

#### д) когнітивних розладів

Розгляньте можливість скерування пацієнтів з РС з підозрою на порушення пам'яті та когнітивних функцій за згодою її/його опікунів на консультацію до нейропсихолога з метою проведення оцінки та лікування цих симптомів.

Тривожність, депресія, проблеми сну та підвищена втомлюваність можуть впливати на когнітивні порушення. Якщо у пацієнта з РС виникають такі симптоми і відзначаються порушення пам'яті та когнітивних функцій, запропонуйте йому належну оцінку та лікування.

#### е) больового синдрому

У пацієнтів з РС часто спостерігається біль в опорно-руховому апараті та зазвичай вона є вторинною до проблем з боку ходьби та постави. Оцініть біль, призначайте лікування згідно з відповідними медико-технологічними документами. Габапентин — препарат, який рекомендовано використовувати при цьому симптомі.

#### ж) депресії

У разі розвитку депресії призначають амітриптилін 25—75 мг на добу, флуоксетин 20—60 мг на добу.

#### з) запаморочення

Препаратами, які зменшують симптоми запаморочення, є вінпоцетин, пентоксифілін, бетагістин.

*Примітка.* Перелік препаратів, які можуть бути використані для лікування основних поширених симптомів, наведено у Додатку 11.

## 6. Диспансерне спостереження

Ефективність диспансеризації зумовлює повне й своєчасне проведення заходів відповідно до плану диспансерного спостереження за пацієнтами з РС.

Пацієнти з РС підлягають спільному динамічному спостереженню у лікаря загальної практики — сімейного лікаря та лікаря-невролога з метою своєчасного виявлення погіршення стану, прогресування захворювання, а також виявлення побічних дій від одержуваного симптоматичного та патогенетичного лікування.

Диспансерне спостереження потрібне для контролю за виконанням рекомендацій лікаря-невролога спеціалізованого центру, що надає третинну медичну допомогу, та вузьких спеціалістів з метою своєчасного виявлення погіршення стану або прогресування захворювання РС.

Диспансеризація пацієнта з РС складається з:

- взяття на облік;

- складання індивідуального плану диспансерного спостереження: на підставі рекомендацій лікаря-невролога спеціалізованого центру, що надає третинну медичну допомогу, результатів лабораторних досліджень та якщо буде потреба — висновків консультантів (вузьких спеціалістів);

- виконання індивідуального плану диспансерного спостереження.

Диспансерному огляду підлягають:

- усі пацієнти з РС, зокрема — які отримують препарати імунomodulatory терапії;

- усі пацієнти з КІС.

Диспансерний огляд пацієнтів з РС, які отримують препарати імунomodulatory терапії, проводять: у перші 3 місяці терапії — один раз на місяць, далі, до року спостереження — один раз на 3 місяці; далі, після року спостереження у стабільних пацієнтів — один раз на 6 місяців.

Усім пацієнтам, які отримують препарати імунomodulatory терапії (за винятком глатирамеру ацетату), треба провести аналізи: загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою + тромбоцити; біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, білірубін); один раз на рік: вільний тироксин і тиреотропний гормон (ТТГ).

У разі гострої форми та злоякісного перебігу захворювання пацієнта треба оглядати не рідше, ніж один раз на квартал.

Диспансерне спостереження проводять за індивідуальним планом пацієнта.

Пацієнтам з РС, які не отримують препарати імунomodulatory терапії та мають EDSS не вищий за 6,5 балів, проводять:

- огляд лікаря-невролога (не рідше як один раз на 6 місяців);

- загальний аналіз крові та сечі (з їх оцінкою, не рідше як один раз на 6 місяців);

- рентгенографію (флюорографію) органів грудної клітки (не рідше як один раз на рік);

- консультації вузьких спеціалістів (уролога, окуліста, психіатра) — в разі потреби;

- рекомендації з харчування та лікувальної фізкультури;

- призначення симптоматичної терапії, якщо є порушення сечовипускання та дефекації, спастичний синдром, пароксизмальні стани, запаморочення, больовий синдром, порушення сну, тривога, депресія, когнітивні порушення.

Пацієнтам з вираженим стійким неврологічним дефіцитом, при неможливості огляду в амбулаторних умовах (EDSS вищий за 6,5 балів), проводять ті самі обстеження, але в домашніх умовах.

## 7. Реабілітація

Метою реабілітації є максимально можливе повернення пацієнта до повноцінного життя. Вона охоплює систему медичних, фізичних, психологічних та соціально-економічних заходів. Процес реабілітації треба починати якомога раніше після надходження пацієнта в стаціонар і проводити далі після виписки з нього.

Мультимодальна стаціонарна реабілітація — важливий складник симптоматичної терапії. Інтенсивні амбулаторні або домашні реабілітаційні програми приводять до зменшення симптомів і функціональних порушень та до поліпшення якості життя.

Показаннями для стаціонарної реабілітації є:

- недостатнє відновлення після гострого рецидиву РС, незважаючи на високодозну терапію глюкокортикостероїдами;

- персистентні та істотні функціональні порушення й інвалідизація;

- загроза втрати важливих функцій та/або здатності самообслуговування та/або істотного збільшення фізичної дисфункції, або психологічного стресу, або психосоматичних розладів, незважаючи на амбулаторне лікування;

- кілька супутніх функціональних дефіцитів і необхідність програми інтенсивної мультимодальної терапії;

- тяжка форма інвалідизації пацієнта та чітко визначені цілі лікування симптомів та/або ускладнень, які потребують міждисциплінарного підходу.

Програма реабілітації повинна бути доступною для всіх пацієнтів з урахуванням їх індивідуальних потреб.

Програми реабілітації розробляють лікар-невролог спеціалізованого неврологічного стаціонару разом з медичним психологом, лікарем-реабітологом та фахівцем з фізичної реабілітації, нейропсихологом, а також, якщо буде потреба — лікарем-урологом, логопедом, лікарем-дієтологом та ін.

Під час розроблення програми реабілітації треба:

- залучати пацієнтів з РС з підвищеною втомлюваністю та/або з проблемами рухливості, що асоційовані з обмеженням рівноваги у стані стоячи, в схемі консультування та скерування на програми фізичних вправ;

- застосовувати програми фізичних вправ під наглядом, зокрема тренування з помірним прогресивним опором, аеробні вправи, вправи на утримання рівноваги, вправи на розтягнення, зокрема йога;

- заохочувати пацієнтів з РС і далі виконувати фізичні вправи після виписки зі стаціонару;

- скерувати на консультацію до психотерапевта (коли це потрібно), зокрема для навчання використанню техніки свідомого ставлення до свого стану;

- у разі виникнення у пацієнта з РС порушень пам'яті та/або інших когнітивних функцій скерувати пацієнта до лікаря-психолога з метою проведення оцінки та когнітивної терапії;

- скерувати з кожною проблемою, виявленою в процесі комплексного аналізу стану пацієнта з РС, до членів мультидисциплінарної команди РС та інших відповідних спеціалістів;

- визначити, яким підходам пацієнт надає перевагу та чи зможе він і далі підтримувати ці види активності після завершення програми лікування;

- визначити частоту потрібних відвідувань для контролю за результатами реабілітації.

Після виписки зі стаціонару подальше спостереження за організацією та реалізацією реабілітації здійснює лікар загальної практики — сімейний лікар разом з лікарем-неврологом, який надає вторинну амбулаторну медичну допомогу.

## 8. Особливості імунізації пацієнтів з РС

Пацієнтів з РС треба проінформувати про важливість своєчасної імунізації. Щеплення живими вакцинами може бути протипоказаним у пацієнтів з РС, які отримують лікарські засоби, що модифікують перебіг захворювання.

Обговоріть з пацієнтом з РС таке:

- можливу користь від щеплення проти грипу;

- можливий ризик рецидиву після щеплення проти грипу, якщо у пацієнта PPPC.

Пацієнтів з РС або з підозрюваним РС треба проінформувати, що при показаннях до вакцинації проти грипу, правця, вірусу гепатиту В або вітряної віспи від неї не слід відмовлятися, побоюючись ризику загострень після вакцинації.

*Додаток 1*

### Критерії МакДональда, 2017

*Найбільш значущі зміни, внесені під час перегляду 2017 року:*

- рання діагностика розсіяного склерозу може бути виконана у пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом, якщо є дисемінація в просторі, олігоклональні СМР-специфічні антитіла, і не потребує демонстрації дисемінації в часі;

- симптоматичні та/або асимптоматичні МР-осередки, за винятком осередку зорового нерва, можна розглядати з позиції дисемінації в просторі та в часі.

#### Критерії

Діагноз розсіяний склероз встановлюють при дотриманні будь-яких із п'яти перелічених нижче груп критеріїв, залежно від кількості клінічних атак:

- 2 або більше клінічних атак;

- 2 або більше осередків і є об'єктивні клінічні ознаки;

- додаткових даних не потрібно;

- 2 або більше клінічних атак;
- 1 осередок або є об'єктивні клінічні ознаки і в анамнезі є старі осередки;
- додаткових даних не потрібно;
- 2 або більше клінічних атак;
- 1 осередок або є об'єктивні клінічні ознаки без анамнезу, який передбачає наявність попередніх осередків;
- наявність дисемінації в просторі при МРТ;
- 1 клінічна атака (наприклад, КІС);
- 2 або більше осередків і наявність об'єктивних клінічних ознак;
- наявність дисемінації в часі або наявність олігоклональних СМР-специфічних антитіл;
- 1 клінічна атака (наприклад КІС);
- 1 осередок або є об'єктивні клінічні ознаки;
- наявність дисемінації в просторі при МРТ;
- наявність дисемінації в часі при МРТ або наявність олігоклональних СМР-специфічних антитіл.

Дисемінація в просторі	Дисемінація в часі
<p>якщо наявні:</p> <p>≥ 1 T2-гіперінтенсивного осередка (≥ 3 мм по довгій осі), симптоматичних та/або асимптоматичних, типових для РС, в двох або більше з таких локалізацій:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— перивентрикулярно (≥ 1 осередка, якщо пацієнт старше за 50 років, рекомендується шукати більшу кількість осередків);</li> <li>— кортикально або юстакортикально (≥ 1 осередка);</li> <li>— інфратенторіально (≥ 1 осередка)</li> <li>— спинний мозок (≥ 1 осередка)</li> </ul>	<p>може бути встановлена одним з двох способів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— новий T2-гіперінтенсивний або осередок, що накопичує парамагнетик, порівняно з попереднім МРТ-дослідженням (незалежно від давності);</li> <li>— одночасно наявні такі, що накопичують і не накопичують контраст осередки, гіперінтенсивні на T2-зз на будь-якому МРТ-сканері</li> </ul>

*Примітка.* T2-гіперінтенсивні осередки зорового нерва, що є у пацієнтів з оптикомієлітом зорового нерва, не можна використовувати в умовах МакДональда від 2017 року

### Первинно-прогресуючий розсіяний склероз

Критерії МакДональда (2017) так само визначають встановлення діагнозу ППРС.

Встановлення діагнозу потребує наявності:

≥ 1 року прогресування захворювання, яке може визначатися проспективно або ретроспективно

*двох з 3-х таких ознак:*

1 або більше T2-гіперінтенсивних осередків в одній або декількох ділянках: перивентрикулярній, кортикальній, або юстакортикальній, або інфратенторіальній;

2 або більше T2-гіперінтенсивних осередків в спинному мозку;

в СМР специфічних олігоклональних антитіл (олігоклональних смуг).

### МРТ-критерії MAGNIMS, 2016 року

Форма РС	Дисемінація в просторі	Дисемінація в часі
ППРС	<p>Наявність осередків в двох з п'яти типових локалізацій:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 3 осередків перивентрикулярно</li> <li>≥ 1 осередка в зоровому нерві</li> <li>≥ 1 осередка юстакортикально/кортикально</li> <li>≥ 1 осередка субтенторіально</li> <li>≥ 1 осередка в спинному мозку</li> </ul> <p>Не має значення симптомність осередків — в стволі мозку, спинному мозку та зоровому нерві</p>	<p>Один з таких критеріїв:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— новий(ві) осередок(ки) на T2 і/або Gd+ на наступних МРТ, незалежно від часу проведення первинного сканування;</li> <li>— одночасна наявність асимптомних осередків Gd+ і Gd на T1 в будь-який час, навіть при первинному скануванні</li> </ul>
ППРС	<p>Два з трьох таких критеріїв:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— наявність 1 осередка і більше в головному мозку на T2, принаймні в одній з трьох типових локалізацій (перивентрикулярно, юстакортикально, субтенторіально)</li> <li>— наявність 1 осередка і більше в спинному мозку на T2</li> <li>— наявність олігоклональних антитіл IgG і/або збільшення рівня IgG в СМР</li> </ul>	<p>Прогресування захворювання протягом року (визначається ретроспективно і проспективно)</p>

## Шкала стану функціональних систем Куртцке

Група симптомів	Класифікація залежно від ступеня порушення функцій (бали)
Ураження зорового нерва	<p>0 = Норма</p> <p>1 = Скотома, гострота зору з корекцією краще ніж 0,6</p> <p>2 = Найгірше око: скотома, максимальна гострота зору з корекцією від 0,4 до 0,6</p> <p>3 = Найгірше око: велика скотома або помірне звуження полів зору, максимальна гострота зору з корекцією від 0,2 до 0,4</p> <p>4 = Найгірше око: виражене звуження полів зору, максимальна гострота зору з корекцією від 0,1 до 0,2 або вищевказане (для 3 балів) з максимальною гостротою зору кращого ока з корекцією 0,4 або менше</p> <p>5 = Найгірше око: максимальна гострота зору з корекцією нижче ніж 0,1 або вищевказане (для 4 балів) з максимальною гостротою зору кращого ока з корекцією 0,4 або менше</p> <p>6 = Вищевказане (для 5 балів) з максимальною гостротою зору кращого ока з корекцією 0,4 або менше</p>
Порушення стовбурових функцій	<p>0 = Норма</p> <p>1 = Стовбурові симптоми без порушення функції*</p> <p>2 = Помірний ністагм або інші легкі порушення</p> <p>3 = Виражений ністагм та/або виразні симптоми залучення окоорухових або лицьового нервів та/або помірні симптоми ураження інших черепних нервів</p> <p>4 = Виражена дизартрія та/або інші виражені порушення</p> <p>5 = Нездатність ковтати та/або говорити</p>
Симптоми ураження пірамідного шляху	<p>0 = Норма</p> <p>1 = Пірамідні симптоми без порушення функції*</p> <p>2 = Мінімальні порушення функції</p> <p>3 = Легкий або помірний парапарез або геміпарез або тяжкий монопарез</p> <p>4 = Виражений парапарез або геміпарез або помірний тетрапарез або моноплегія</p> <p>5 = Параплегія або геміплегія або виражений тетрапарез</p> <p>6 = Тетраплегія</p>
Порушення мозочкових функцій	<p>0 = Норма</p> <p>1 = Мозочкові симптоми без порушення функції*</p> <p>2 = Легка атаксія</p> <p>3 = Помірна атаксія тулуба та/або помірна атаксія кінцівок</p> <p>4 = Виражена атаксія всіх кінцівок та/або тулуба</p> <p>5 = Повна втрата координації рухів внаслідок атаксії</p>
Порушення сенсорних функцій	<p>0 = Норма</p> <p>1 = Зниження вібраційної і м'язово-суглобової чутливості на одній-двох кінцівках</p> <p>2 = Деяке зниження тактильної, больової чутливості або почуття тиску та/або помірне зниження вібраційної чутливості на одній або двох кінцівках, або тільки зниження м'язово-суглобового відчуття на трьох або чотирьох кінцівках</p> <p>3 = Виразне зниження тактильної, больової чутливості або почуття тиску та/або втрата вібраційної чутливості на одній або двох кінцівках або незначне зниження тактильної, больової та/або помірне зниження всієї пропріоцептивної чутливості на трьох або чотирьох кінцівках</p> <p>4 = Значне зниження тактильної, больової чутливості або втрата пропріоцептивної (або в комбінації) на одній або двох кінцівках, або помірне зниження тактильної, больової чутливості та/або виражені порушення пропріоцепції на більш ніж на двох кінцівках</p> <p>5 = Втрата (майже повна) чутливості в одній або двох кінцівках або помірне зниження тактильної або больової та/або втрата пропріоцептивної чутливості в більшій частині тіла нижче голови</p> <p>6 = Повна втрата чутливості в усьому тілі нижче голови</p>
Порушення функцій тазових органів	<p>0 = Норма</p> <p>1 = Незначні порушення сечовипускання (імперативні позиви або затримки)</p> <p>2 = Помірно виражені затримки, імперативні позиви, запори або рідкі епізоди нетримання сечі</p> <p>3 = Часті епізоди нетримання сечі</p> <p>4 = Необхідність в постійній катетеризації і постійних додаткових заходах для евакуації кишечника</p> <p>5 = Повне нетримання сечі</p> <p>6 = Повне нетримання сечі й калу</p>
Зміни інтелекту	<p>0 = Норма</p> <p>1 = Тільки афективні розлади (не впливають на оцінку за загальною шкалою інвалідизації)</p> <p>2 = Незначне зниження інтелекту</p> <p>3 = Помірне зниження інтелекту</p> <p>4 = Виражене зниження інтелекту</p> <p>5 = Деменція або тяжкий органічний психосиндром, аж до недієздатності</p>

Примітка. \* — Мінімальні патологічні симптоми, про які хворий не знає

## Розширена шкала інвалідизації Expanded Disability Status Scale

0,0 — норма в неврологічному статусі.  
 1,0 — ознак інвалідності немає. Мінімальні ознаки порушень (1 ступеня) в одній функціональній системі (ФС) за винятком церебральної.  
 1,5 — ознак інвалідизації немає. Мінімальні ознаки порушень (1 ступеня) в більш ніж одній ФС за винятком церебральної.  
 2,0 — легкі ознаки інвалідизації (2 ступеня) в одній ФС.  
 2,5 — легкі ознаки інвалідизації (2 ступеня) в двох ФС.  
 3,0 — помірні ознаки інвалідизації (3 ступеня) в одній ФС або легкі ознаки інвалідизації (2 ступеня) в 3-х або 4-х ФС. Ходячий.  
 3,5 — ходячий. Помірні ознаки інвалідизації: одна ФС = 3 і одна-дві ФС = 2, або дві шкали ФС = 3, або п'ять ФС = 2.  
 4,0 — ходячий, сторонньої допомоги не потребує. Самообслуговування збережене. Проводить в повсякденній активності близько 12 годин на день. Відносно виражені ознаки інвалідизації (4 ступеня) в одній ФС або поєднання менших ступенів інвалідизації, але таких, що перевищують величину попередніх балів. Може пройти без сторонньої допомоги та зупинки близько 500 м.  
 4,5 — ходячий, сторонньої допомоги не потребує. Повсякденна активність не порушена. Може ходити протягом усього дня. Можлива потреба в невеликій допомозі. Відносно виражені ознаки інвалідизації (4 ступеня) в одній ФС, або поєднання менших ступенів інвалідизації, але таких, що перевищують величину попередніх балів. Може пройти без сторонньої допомоги або зупинки близько 300 м.  
 5,0 — може пройти без сторонньої допомоги або зупинки близько 200 м. Повсякденна активність порушена. В одній ФС — 5 ступінь, або поєднання менших ступенів інвалідизації, таких, що перевищують величину для 4,0.

5,5 — може пройти без сторонньої допомоги або зупинки близько 100 м. Повсякденна активність порушена. В одній ФС — 5 ступінь, або поєднання менших ступенів інвалідизації, що перевищують величину для 5,0.

6,0 — ходьба з періодичною/однорічною постійною підтримкою близько 100 м без відпочинку. 3 ступінь в більш ніж двох ФС.  
 6,5 — ходьба з постійною двобічною підтримкою близько 20 м без відпочинку. 3 ступінь в більш ніж двох ФС.  
 7,0 — Не пройти навіть і 5 м зі сторонньою допомогою. Прикутий до інвалідного візка, в якому пересувається самостійно. Сторонньої допомоги не потребує. Повсякденна активність в інвалідному візку 12 годин на день. 4 ступінь більш ніж в одній ФС. Дуже рідко — 5 ступінь в пірамідній системі.

7,5 — Може пройти всього декілька кроків. Пересувається тільки в інвалідному візку. Потребує допомоги в пересуванні. Не може перебувати в інвалідному візку протягом усього дня. 4 ступінь більш ніж в одній ФС.

8,0 — Прикутий до ліжка/стілця або пересувається в інвалідному візку. Може перебувати поза ліжком більшу частину дня. Основні функції самообслуговування збережені. Активно користується руками. 4 ступінь в декількох ФС.  
 8,5 — Прикутий до ліжка більшу частину дня. Деякою мірою може користуватися руками. Самообслуговування часткове. 4 ступінь в декількох ФС.

9,0 — Безпорадний, прикутий до ліжка хворий. Може контактувати і їсти. 4 ступінь в більшості ФС.  
 9,5 — Повністю безпорадний, прикутий до ліжка хворий. Не може повністю вступати в контакт або їсти/ковтати. 4 ступінь практично в усіх ФС.

10 — Смерть через розсіяний склероз.

## Додаток 4

## Відповідність оцінки тяжкості стану хворих за Expanded Disability Status Scale та шкалою Куртцке

EDSS	Зв'язок зі шкалами ФС
За всіма шкалами ФС = 0	
1,0 — тільки мікросимптоми (пірамідні знаки або зниження вібраційної чутливості)	одна з шкал ФС = 1
1,5 — тільки мікросимптоми	більше ніж одна шкала за ФС = 1
2,0 — невелика слабкість, слабо виражені порушення ходьби, сенсорні або окоорухові порушення, амбулаторний хворий	одна шкала ФС = 2, за рештою 0 або 1
2,5 — невелика слабкість, слабо виражені порушення ходьби, сенсорні або окоорухові порушення, амбулаторний хворий	дві шкали ФС = 2, за рештою 0 або 1
3,0 — помірно виражена слабкість або монопарез, атаксія, або їх комбінація, амбулаторний хворий	одна шкала ФС = 3 або за 3—4 шкалами ФС = 2
3,5 — помірно виражена слабкість або монопарез, атаксія, або їх комбінація, залишається амбулаторним	одна ФС = 3 і одна-дві ФС = 2, або дві шкали ФС = 3, або п'ять ФС = 2
4,0 — відносно виражена слабкість, до 12 годин на день може перебувати у вертикальному стані, залишається амбулаторним, хворий себе обслуговує, може пройти без допомоги і відпочинку 500 м	одна ФС = 4 і решта 0 або 1, або менш тяжкі комбінації



EDSS	Зв'язок зі шкалами ФС
4,5 — потрібна мінімальна допомога, може працювати повний день, пройти без допомоги і відпочинку 300 м	одна ФС = 4, в решті — більш тяжкі комбінації, ніж в EDSS = 4,0
5,0 — може пройти без допомоги і відпочинку 200 м, працювати повний день важко	одна ФС = 5, решта 0 або 1, або інші комбінації тяжче ніж в EDSS = 4,5
5,5 — може пройти без допомоги і відпочинку 100 м, не може працювати повний день	Далі враховують тільки вид підтримки і дистанцію ходьби
6,0 — непостійна або однобічна підтримка при ходьбі на відстань 100 м	
6,5 — постійна підтримка з двох боків для ходьби на 20 м без відпочинку	
7,0 — не може пройти 5 м з допомогою, тільки в кріслі-візку, але сам пересувається в ній весь день	
7,5 — не може ходити, потрібна допомога при пересуванні в кріслі-візку, не може бути в ній весь день	
8,0 — обмежений ліжком або кріслом, себе обслуговує за допомогою рук	
8,5 — обмежений ліжком або кріслом, самообслуговування можливо частково завдяки відносно збереженій функції рук	
9,0 — пацієнт прикутий до ліжка, потребує стороннього догляду, може ковтати і говорити	
9,5 — повністю безпорадний, порушені мовлення і ковтання	
10,0 — смерть від РС	

**Додаток 5****Нейровізуалізаційне обстеження — магнітно-резонансна томографія**

Під час діагностичного дослідження обов'язково проводять МРТ головного мозку з контрастуванням за стандартизованим протоколом. МРТ бажано виконувати, використовуючи високопольне обладнання (1,5 Тл), хоча прийнятним є й середньопольне (1,0 Тл).

Якщо є потреба, згідно з клінічною картиною, виконують МРТ спинного мозку та/або МРТ орбіт.

МРТ спинного мозку слід виконати в разі його клінічно передбачуваної залученості та/або коли результати МРТ головного мозку не є переконливими.

Для підтвердження діагнозу неврити зорового нерва немає потреби в проведенні МРТ орбіт; її проведення рекомендовано тільки в атипичних випадках.

Стандартизований протокол для традиційної МРТ у діагностичному обстеженні має в своєму складі такі

послідовності: аксіальні T1 до та після введення контрасту, аксіальні T2 і PD (або T2-FLAIR) і сагітальні 2D або ізотропні 3D T2-FLAIR.

Стандартизований протокол для МРТ спинного мозку у діагностичному обстеженні має в своєму складі такі послідовності: сагітальні T2 і PD (або STIR), T1 після введення контрасту (якщо є T2 осередки), в разі потреби — аксіальні T2 та постконтрастні T1.

Діагностичні критерії МакДональда варто застосовувати тільки тоді, коли осередки ураження, які виявлені на МРТ, належать до типу, який спостерігається при РС.

Контрастні засоби, що містять гадоліній, треба вводити відповідно до рекомендацій, встановлених органами охорони здоров'я.

**Додаток 6****Диференціальна діагностика розсіяного склерозу**

У багатьох випадках, особливо на початку розвитку патологічного процесу, при неоднозначних результатах клінічного і лабораторно-інструментального обстеження треба проводити диференціальну діагностику РС з іншими захворюваннями.

Діагностування **оптиконеуромієліту** має здійснювати відповідний спеціаліст, ґрунтуючись на затверджених на сьогодні критеріях діагностики.

**Нейроборреліоз (хвороба Лайма)** — провідним клінічним симптомом є спастичні пара- і тетрапарези, атаксія, екстрапірамідні розлади, когнітивні порушення, парези черепних нервів, переважно вестибулокохлеарного. Безперечним у диференціальній діагностиці

є епіданамнез з фактів укусу кліща і утворення ерітеми на шкірі. Під час дослідження на МРТ у хворих виявляють перивентрикулярні осередкові зміни, схожі на РС. Критерієм у встановленні діагнозу є виявлення запальних змін в СМР у вигляді лімфоцитарного плеоцитозу, підвищення рівня білка з виявленням IgM та IgG до боррелії. Також можливо поліорганне ураження суглобів, серця, очей.

**Антифосфоліпідний синдром (АФС)** — клініко-імунологічний симптомокомплекс, який охоплює рецидивні венозні і артеріальні тромбози. При АФС розвивається ураження центральної і периферичної нервової системи. Незважаючи на те, що основними

неврологічними проявами при АФС є цереброваскулярна патологія, новітні дослідження вказують на наявний «синдром РС» при цьому захворюванні. Часто при АФС на МРТ виявляють гіперінтенсивні в Т2-режимі осередки в перивентрикулярних ділянках, в зоні моста, мозочка. Але частіше виявляють ознаки гідроцефалії, локалізацію осередків в лобній ділянці та їх великі розміри. На відміну від РС, виявляють більший титр антитіл до кардіоліпіну G та клінічні ознаки вазоспастичного синдрому, суглобового синдрому, наявні тромбози та акушерсько-гінекологічна патологія (звичне невиношування вагітності).

**Системні васкуліти** (синдром Шагрена, ревматизм, вузликовий периартеріїт, системний червоний вовчак). Васкуліт — це патологічний процес, що характеризується запаленням і некрозом стінки судин, що призводить до ішемічних змін органів і тканин. При системних васкулітах спостерігаються різноманітні неврологічні та психічні симптоми (полінейропатія, мієлопатія, епілептиформний синдром, синдром осередкового ураження білої речовини перивентрикулярної локалізації і стовбура мозку, деменція, депресія, хорея, вегетативні порушення).

Для диференціальної діагностики важливо визначення антикардіоліпінових антитіл, антитіл до нативної ДНК, якщо є потреба — церебральна ангіографія, біопсія. РС відрізняє від системних васкулітів те, що немає системного ураження судин нервової системи, внутрішніх органів і периферичних судин. При синдромі Шагрена — позитивний тест Квейма, підвищений рівень ангіотензин-перетворювального ферменту в сироватці і СМР, біопсія доступного осередку.

**Мальформація Арнольда** — **Кіарі** спостерігається у дорослих і характеризується симптомами підвищеного внутрішньочерепного тиску, прогресуванням мозочкової атаксії, явищами синрингомелії і комбінацією ураження каудальної групи черепно-мозкових нервів, мозочка, довгастого і спинного мозку. Спостерігається перманентний перебіг захворювання з поступовим розвитком через декілька років спастичного парезу. Встановлення діагнозу полегшується за допомогою МРТ. Візуалізуються ураження краніоцеребральної ділянки, немає ураження білої речовини головного мозку.

**СНІД:** ураження ЦНС є досить частим при ВІЛ-інфекції. Зазвичай воно настає на пізніх стадіях, хоча в 10 % випадків неврологічні симптоми є першими проявами хвороби. Спостерігається такий симптомокомплекс: ВІЛ-асоційована деменція, мієлопатія та мінімальні рухові розлади.

СНІД-енцефалопатія полягає в генералізованій атрофії з розширенням шлуночків і кіркових борозен. Прогресування мультифокальної енцефалопатії призводить до утворення осередків, які є тільки в білій речовині і поширюються на U-образні волокна. Накопичення контрастної речовини зазвичай немає, але бувають винятки. Антитіла до ВІЛ виявляються у 95 % інфікованих на ранніх стадіях і у 50 % — в більш пізні терміни, на стадії СНІД. Тест має високу чутливість і відносно малу специфічність — дає до 5 % хибнопозитивних результатів.

**Церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією (синдром CADASIL)** характеризується частими інсультподібними нападами, які закінчуються підкорковою деменцією. Пов'язаний з хромосомою 19q12 і виникає у віці 30—50 років. На МРТ виявляють ураження білої речовини підкоркових зон, що нагадують пляшки РС. Діагноз встановлюють на підставі типового клінічного перебігу, результатів нейрорадіологічних досліджень та артеріопатичних уражень.

**Саркоїдоз** уражає ЦНС в 5 % випадків. У разі початку захворювання з неврологічних проявів, як це буває в 6 % випадків, діагностика є дуже складною. В перебігу можливі як загострення, так і часткові та повні ремісії. Дуже важливим симптомом є неврит зорового нерва, що характеризується затуманенням зором, болем в очах і часто є єдиним неврологічним проявом. Рецидивні паралічі м'язів і бульбарні паралічі зазвичай тривають від декількох тижнів до декількох місяців. Також описані випадки прогресування спастичного парезу внаслідок компресії, ішемії і паренхіматозного ураження спинного мозку при саркоїдозі. Дослідження ліквору у цих пацієнтів виявляє місцевий синтез олігоклонального IgG.

**Гострий розсіяний енцефаломієліт** належить до демієлінізуючих розладів ЦНС. На відміну від РС, це монофазна хвороба, якій передують чи часто супроводжує вірусна інфекція. МРТ виявляє багатоосередкові асиметричні ураження білої речовини головного мозку. Розпочинається гостро, полісимптомно. Може супроводжуватися головним болем та загальномоозковими розладами. Під час дослідження ліквору виявляється білково-клітинна дисоціація, помірний плеоцитоз. Остаточним в диференціальній діагностиці є спостереження за перебігом захворювання і МРТ-картиною.

**Фунікулярний мієлоз** виникає внаслідок дефіциту вітаміну B<sub>12</sub>. Демієлінізація спинного мозку з симетричним ураженням бічних і задніх канатиків є основною характерною рисою цього процесу. Хоча в процесі діагностики слід зважати чи є шлункова ахлоргідрія, мегалобластна і макроцитарна анемія, основним методом остаточної верифікації є зміни рівня вітаміну B<sub>12</sub> в сироватці крові. Найкращим методом на функціональний дефіцит B<sub>12</sub> є рівень гомоцистеїну сироватки крові.

#### **Мітохондріальні енцефалопатії**

Якщо є ця патологія, уражаються як м'язи, так і нервова система. В клініці спостерігаються інсультподібні епізоди (синдром MELAS — мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультподібні епізоди) та міоклонус-епілепсія з ураженням смугастих м'язових волокон. Клінічно спостерігаються зовнішня офтальмоплегія, прогресування птозу, слабкість в проксимальних відділах кінцівок та генералізовані тоніко-клонічні судоми. Під час МРТ виявляються гіперінтенсивні осередки в корі великих півкуль, мозочку. Для диференціальної діагностики важливо визначення лактату і пірувату в плазмі і СМР, визначення мутацій мітохондріальної ДНК, біопсія скелетних м'язів для виявлення мітохондріальних розладів.

## Додаток 7

## Рекомендації щодо лікування метилпреднізолоном

Лікування рецидиву РС метилпреднізолоном має призначати фахівець з досвідом ведення подібних пацієнтів, тому що не всі рецидиви потребують такого лікування.

Метилпреднізолон скорочує тривалість рецидиву, але не впливає на його наслідки.

*Обов'язкові дії:*

1. Для лікування загострення РС та КІС призначають пульс-терапію метилпреднізолоном 1 г на добу в/в протягом 3—5 днів.

2. У пацієнтів з РС та КІС з атакою, що інвалідизує, **не рекомендовано лікування метилпреднізолоном.**

3. До початку терапії глюкокортикостероїдами слід визначити рівень глюкози в крові та сечі, калію та натрію в сироватці крові; якщо є в анамнезі виразка та диспепсія, провести езофагогастродуоденоскопію (з метою запобігання шлунково-кишкової кровотечі), виміряти артеріальний тиск, пульс, температуру тіла. Терапію метилпреднізолоном треба проводити до 12:00 дня з профілактикою можливих побічних дій.

4. Обговоріть з пацієнтом переваги та ризики лікування метилпреднізолоном, беручи до уваги вплив рецидиву на здатність пацієнта виконувати повсякденні дії та на його загальне самопочуття.

5. Поясніть пацієнту та членам його родини або опікуну потенційні ускладнення й побічні дії застосування метилпреднізолону у високих дозах (депресія, сплутаність свідомості, збудження тощо) і погіршення показників рівня глюкози в крові у людей з цукровим діабетом.

6. Поясніть пацієнту та членам його родини або опікуну, що рецидив РС може мати короткостроковий вплив на когнітивні функції.

7. Призначте омепразол або пантопразол до або під час прийняття їжі (запивати водою), протягом п'яти днів лікування метилпреднізолоном з метою попередження ульцерогенного ефекту останнього.

8. Для профілактики ускладнень на час терапії метилпреднізолоном пацієнтові призначають препарати для захисту слизової оболонки шлунка (ранітидин, омепразол та ін.), дієту, збагачену калієм (курага, родзинки, горіхи кедрові, мигдаль, арахіс, картопля в мундирі) та/або препарати калію (магнію аспарагінат + калію аспарагінат).

9. Для лікування найскладніших гострих рецидивів РС, які резистентні до стандартних методів лікування, або якщо є часті рецидиви (частіше ніж два на рік) своєчасно скерувати пацієнта до високоспеціалізованого центру, що надає третинну медичну допомогу.

10. Не видавати пацієнтам з РС запас метилпреднізолону для самостійного лікування вдома ймовірних майбутніх рецидивів.

11. Лікування соматичних станів здійснюють згідно з відповідними медико-технологічними документами.

*Бажані дії:*

Надати пацієнтам з РС та КІС та членам їхньої родини або особам, які доглядають за пацієнтами, інформацію про побічні дії застосування метилпреднізолону у високих дозах, яку вони можуть забрати з собою, та у прийнятному для них форматі.

## Додаток 8

## Особливості переведення хворого на розсіяний склероз на терапію іншим препаратом патогенетичної терапії

*Загальні критерії переведення:*

— при непереносимості препарату (включно з обтяжливими способами введення);

— при активності захворювання:

1) активність хвороби — клінічні рецидиви;

2) МРТ-активність — доповнення до оцінки активності захворювання: більше ніж один новий Gd+-осередок на T1-зз та/або 2 нових або збільшених у розмірах осередки на T2-зз протягом року;

— на фоні достатньо довгого лікування повною мірою реєструється один або більше рецидивів, два або більше нових уражень на МРТ, або підвищення інвалідизації під час огляду пацієнта через рік застосування терапії препаратами, що модифікують перебіг хвороби;

— у разі, коли побічні дії ліків впливають на прихильність пацієнта до лікування.

Треба інформувати пацієнтів з РС, які розглядають приймання фінголімоду, окрелізумабу про ризик ПМЛ, пов'язаний з цими препаратами.

Попереджати пацієнтів, що нові препарати ХМТ без довгострокових даних про безпеку мають невизначений ризик малігнізації та інфікування для людей із РС, які починають приймати або застосовують їх.

*Переведення з препаратів низькодозного інтерферону бета на високодозний інтерферон бета* можна розпочинати одразу після припинення застосування низькодозного інтерферону бета, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему.

*Переведення на терапію терифлуномідом з препаратів інтерферону бета або глатирамеру ацетат* можна розпочинати одразу після припинення застосування інтерферону бета або глатирамеру ацетат, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему.

*Переведення з терапії терифлуномідом на препарати інтерферону бета або глатирамеру ацетат* можна розпочинати одразу після припинення застосування терифлуноміду, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему.

*Переведення на терапію диметилфумаратом з препаратів інтерферону бета або глатирамеру ацетат* можна розпочинати одразу після припинення застосування інтерферону бета або глатирамеру ацетат, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему.

**Переведення з терапії диметилфумаратом:** якщо активність хвороби зберігається через 6—12 місяців від початку лікування, слід подумати про заміну терапії з переведенням на інший, ефективніший препарат, щоб уникнути прогресування хвороби. У таких випадках недоцільно застосовувати всі доступні препарати ХМТ першої лінії, а рекомендовано переведення на препарати ХМТ другої лінії.

**Переведення на терапію фінголімодом:**

— до початку терапії фінголімодом рекомендується досліджувати імунний статус, тобто провести аналіз крові з визначенням Т-лімфоцитів (CD4, CD8), В-клітин (CD19). Зміни показників імунного статусу (цитопенія) мають бути усунуті до початку приймання фінголімоду.

— *переведення з препаратів інтерферону бета або глатирамеру ацетат* на фінголімод можна розпочинати одразу після припинення застосування, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему, наприклад, нейтропенії. Якщо є порушення, терапію фінголімодом починають тільки після їх усунення;

— не треба розпочинати терапію фінголімодом протягом 2—3 місяців після закінчення терапії наталізумабом;

— *переведення з терифлуноміду* на фінголімод. До початку терапії фінголімодом рекомендується процедура прискореної елімінації терифлуноміду, або ж як альтернатива — період вимивання не менше як 3,5 місяці.

— *переведення з імуносупресивної терапії мітоксантроном* на фінголімод. Період очікування до початку терапії фінголімодом повинен становити не менше ніж 6 місяців.

**Переведення з терапії фінголімодом**

Основний ризик при переведенні пацієнта з фінголімоду на інші препарати ХМТ може бути пов'язаний з розвитком інфекційних захворювань на фоні лімфопенії, зумовленої механізмом дії фінголімоду, а також з відновленням високої активності захворювання в період очікування відновлення нормальних показників лімфоцитів. Незважаючи на період напіввиведення фінголімоду, що становить 6—9 днів, треба брати до уваги, що кількість лімфоцитів відновлюється до нормальних величин протягом 1—2 місяців після припинення лікування, хоча можлива і триваліша лімфопенія. Ризик наростання активності РС після відміни фінголімоду підвищується приблизно до 2—4 місяців:

— *переведення з фінголімоду на інтерферон бета або глатирамеру ацетат*. Рекомендовано витримувати мінімальний 4-тижневий період очікування та для виключення лімфопенії провести загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою;

— *переведення з фінголімоду на терифлуномід*. Рекомендовано дотримуватися 6-тижневого часового інтервалу після відміни фінголімоду для елімінації з організму перш ніж почати терапію препаратом терифлуномід. Це зумовлено потребою запобігти поєднаного впливу препаратів на імунну систему. Перед початком терапії терифлуномідом треба переконатися в тому, що рівень лімфоцитів в крові у пацієнта відновився до нормальних величин.

— *переведення з фінголімоду на окрелізумаб:*

1) швидке переведення (високий ризик у разі виявлення персистентної лімфопенії) — початок терапії може бути до нормалізації лімфоцитів, з високим ризиком активації процесу демієлінізації;

2) період «відмивання». Швидке переведення (середній ризик, переважно завдяки відновленню активності процесу демієлінізації) — через 6—12 місяців після нормалізації рівня лімфоцитів;

3) метод бриджингу (низький ризик, переважно у зв'язку з нижчою ефективністю проміжного препарату та призначення окрелізумабу після нього):

— переведення через проміжний препарат ХМТ першої лінії на період 3—12 місяців;

— терапію окрелізумабом починають після нормалізації рівня лімфоцитів;

— *переведення з фінголімоду на мітоксантрон:* рекомендовано витримувати мінімум 6—8-тижневий період очікування та досліджувати імунний статус (підрахунок лейкоцитарної формули CD4, CD8 та CD19).

**Переведення на терапію окрелізумабом:**

— *переведення з препаратів першої лінії інтерферону бета, глатирамеру ацетат на окрелізумаб* відбувається без періоду «відмивання»;

— треба переконатися, що немає протипоказань та відхилень в результатах лабораторних аналізів. Якщо лімфопенія становить менш ніж 1000 кл/мкл, або  $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , доцільно утриматись від початку терапії до нормалізації цього показника;

— період скринінгу становить не більше ніж 4 тижні.

**Переведення з терифлуноміду на окрелізумаб.**

Час очікування перед призначенням окрелізумабу повинен становити не менш як 4 тижні:

— треба переконатися, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів. Якщо лімфопенія становить  $< 1000$  кл/мкл або  $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , доцільно утриматись від початку терапії до нормалізації цього показника;

— обов'язковим є прискорена елімінація із застосуванням холестираміну або активованого вугілля.

**Переведення з диметилфумарату на окрелізумаб.**

Час очікування перед призначенням окрелізумабу повинен становити не менш як 4 тижні:

— треба переконатися, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів. Якщо лімфопенія становить  $< 1000$  кл/мкл або  $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$  доцільно утриматись від початку терапії до нормалізації цього показника.

**Переведення з мітоксантрон на окрелізумаб:**

— кумулятивна доза мітоксантрон —  $80 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхні тіла та більше ( $120 \text{ мг}/\text{м}^2$ )

Індукційний вплив мітоксантрон триває тривалий час після інфузії. Застосування цього препарату обмежують серйозні небажані явища — кардіотоксичність (12 % випадків) і гостра мієлоїдна лейкоїдія (0,8 % випадків, ризик підвищений при кумулятивній дозі більше ніж  $70 \text{ мг}/\text{м}^2$ );

— якщо кумулятивна доза мітоксантрон більше ніж  $80 \text{ мг}/\text{м}^2$  — моніторинг протягом 5 років;

— якщо кумулятивна доза мітоксантрон менш ніж  $80 \text{ мг}/\text{м}^2$  — період очікування для переведення на окрелізумаб — 12 місяців.

**Переведення на терапію алемтузумабом:**

— переведення з препаратів першої лінії: інтерферони бета, глатирамеру ацетат на алемтузумаб відбувається без періоду «відмивання»: треба переконатись, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів;

— переведення з терифлуноміду на алемтузумаб:

— час очікування перед призначенням алемтузумабу повинен становити не менш як 4 тижні:

— треба переконатись, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів. Якщо лімфопенія становить  $< 1000$  кл/мкл або  $1,0 \cdot 10^9$  /л, доцільно утриматись від початку терапії до нормалізації цього показника;

— обов'язковим є прискорена елімінація із застосуванням холестираміну або активованого вугілля;

— переведення з диметилфумарату на алемтузумаб: час очікування перед призначенням алемтузумабу повинен становити від 4 тижнів: треба переконатись, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів.

— переведення з фінголімоду на алемтузумаб:

— негайне переведення (високий ризик, в разі персистентної лімфопенії). Призначення препарату алемтузумаб відбувається до відновлення абсолютної кількості лімфоцитів до референтних величин;

— період «відмивання» (середній ризик — переважно, зважаючи на відновлення активності РС). У разі вираженої лімфопенії терапію препаратом алемтузумаб слід починати через 2—6 місяців, але не раніше відновлення абсолютної кількості лімфоцитів до  $> 1000$  кл/мкл, або  $1,0 \cdot 10^9$ /л;

— при високому ризику відновлення активності РС після припинення терапії препаратом фінголімод може бути обраний метод бриджингу (низький ризик — переважно через нижчу ефективність проміжного препарату і призначення алемтузумабу після цього препарату). Після припинення терапії фінголімодом пацієнту призначають один з препаратів ХМТ першої лінії на 3—12 місяців, після чого оцінюють абсолютну кількість лімфоцитів. Терапію алемтузумабом може бути розпочато після досягнення референтних величин лімфоцитів.

*Переведення з імуносупресивної терапії на алемтузумаб:*

*Варіант 1:* негайне переведення (високий ризик ПМЛ, можлива маніфестація асимптоматичної ПМЛ після імуносупресії). Після припинення імуносупре-

сивної терапії виконують МРТ головного мозку. У разі підозри на асимптоматичний розвиток ПМЛ за даними МРТ, рекомендовано виконати люмбальну пункцію, з метою проведення полімеразної ланцюгової реакції для визначення ДНК JC-вірусу. Якщо немає ПМЛ, проводять перший курс препаратом алемтузумаб.

*Варіант 2:* період очікування після припинення терапії імуносупресивним препаратом і перед призначенням препарату алемтузумаб становить від 3 до 6 місяців (середній ризик — переважно, з огляду на ребаунд-ефект — *rebound*). Після припинення терапії імуносупресивним препаратом треба оцінити ризик розвитку ПМЛ. При низькому ризику рекомендовано розпочати терапію препаратом алемтузумаб через 3 місяці з попереднім обстеженням пацієнта: МРТ головного мозку і всі потрібні аналізи (опціонально — полімеразна ланцюгова реакція СМР для визначення ДНК JC-вірусу в разі підозри на асимптоматичну ПМЛ). У випадках високого ризику розвитку ПМЛ інтервал збільшують до 6 місяців, також з проведенням попереднього обстеження.

*Варіант 3:* при високому ризику відновлення активності РС після припинення імуносупресивної терапії може бути обраний метод бриджингу (низький ризик — переважно, з огляду на нижчу ефективність проміжного препарату і призначення алемтузумабу після цього препарату). Для зниження ризику ребаунд-ефекту проводять прискорене виведення імуносупресивного препарату протягом 4 тижнів, після чого пацієнтові призначають один з таблетованих препаратів ХМТ (терифлуномід, диметилфумарат, фінголімод) на 6—12 місяців. Призначення інтерферонів бета і глатирамеру ацетату не показали своєї ефективності в запобіганні ребаунд-ефекту. Перед призначенням таблетованої ХМТ також проводять усі потрібні аналізи і МРТ головного мозку. Протягом цього часу пацієнт перебуває під спостереженням лікаря, зокрема з метою запобігання розвитку ПМЛ. У разі виявлення осередків на МРТ, які можна розцінити як осередки ПМЛ, пацієнту рекомендовано провести полімеразну ланцюгову реакцію СМР з метою визначення ДНК JC-вірусу. Далі таблетований препарат відмінюють, в разі потреби проводять процес прискореної елімінації препарату (терифлуномід) або очікують відновлення кількості лімфоцитів до нормальних величин (диметилфумарат, фінголімод) протягом 3—4 тижнів. Виконують МРТ головного мозку, після чого пацієнтові може бути призначений препарат алемтузумаб.

**Додаток 9****Особливості застосування препаратів хворобо-модифікуючої терапії та корекція небажаних явищ**

Спостереження за хворими, які отримують препарат імуномодулювальної терапії, що змінює перебіг РС, передбачає оцінку небажаних явищ (НЯ). Оцінюють як клінічні прояви, так і лабораторні показники. Клінічні НЯ можуть розвинути безпосередньо після приймання препарату або найближчим часом. Лабораторні дані оцінюють перед призначенням препаратів. Надалі

огляд і лабораторний контроль проводять не пізніше, ніж за місяць від початку лікування. Далі протягом першого року контроль проводять кожні 3 місяці, в подальшому — один раз на пів року. Якщо є НЯ легкої та середньої тяжкості, надають рекомендації щодо їх зменшення, якщо є потреба — проводять консультацію фахівців за профілем НЯ. У разі тяжких НЯ потрібна

термінова відміна препарату, негайна консультація лікаря-невролога — фахівця з РС, а якщо буде потреба — скерування до стаціонару, спеціалізованого з РС.

### **Інтерферони бета, глатирамеру ацетат**

#### *Протипоказання для терапії інтерферонами:*

— тяжкі депресивні розлади та/або суїцидальні думки в анамнезі;

— захворювання печінки в стадії декомпенсації;

— епілепсія (яка адекватно не контролюється);

— вагітність і годування груддю;

— підвищена чутливість до природного або рекомбінантного інтерферону бета, або людського альбуміну в анамнезі;

— з обережністю слід застосовувати інтерферони бета при тяжкій патології серця (виражена серцева недостатність, кардіоміопатія), моноклональній гаммапатії, анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії.

#### *Протипоказання для терапії глатирамеру ацетатом:*

— підвищена чутливість до глатирамеру ацетату або манітолу;

— вагітність і годування груддю;

— панічні атаки.

До початку та під час терапії інтерферонами та глатирамеру ацетатом треба провести:

— ретельне збирання анамнезу та клінічне обстеження на можливі протипоказання (до початку терапії);

— клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою;

— визначити показники функції печінки (АСТ, АЛТ, ГГТ, білірубін);

— С-реактивний білок;

— серологічне дослідження на гепатит В та С і на ВІЛ;

— тест на вагітність для жінок;

— МРТ, не раніше ніж за 3 місяці (до початку терапії) та кожні 6 місяців протягом терапії;

— при підозрі на туберкульоз — квантифероновий тест на туберкульоз і рентген грудної клітки (до початку терапії).

Найчастіше під час використання препаратів імуномодулювальної терапії — інтерферону бета (1а та 1b) та глатирамеру ацетат виникають:

— місцеві реакції (почервоніння та набряк, свербіж, ущільнення, дискомфорт, крововилив, ліпоатрофія, некроз);

— грипоподібний синдром (переважно — при прийманні інтерферонів).

Для зменшення вираженості побічних реакцій пропонується:

— титрування дози при призначенні препарату;

— використання автоінжекторів;

— для пацієнтів, що працюють — починати терапію перед вихідним днем.

Для запобігання розвитку побічних шкірних реакцій під час застосування інтерферону бета (1а та 1b) та глатирамеру ацетату потрібно:

— ротація місць ін'єкцій;

— в усіх випадках появи місцевих реакцій — проконтролювати техніку ін'єкцій;

— при зберіганні препарату в холодильнику — перед ін'єкцією витримати препарат при кімнатній температурі протягом 20—30 хвилин.

#### *При почервонінні та набряку:*

— симптоми тривають менше ніж 24 години — прикласти охолоджуючий гель-пакет до місця ін'єкції, але не довше ніж на 2—3 хвилини; змінити глибину ін'єкції, використовувати автоінжектор;

— симптоми тривають більше ніж 24 години після ін'єкції — нанести на ділянку ін'єкції протизапальний крем або заспокійливий гель, не можна вводити препарат в місце подразнення, поки симптоми не зникнуть, також потрібно, щоб тканина одягу не прилягала щільно до місця ін'єкції й не спричиняла подразнення його;

— при появі кров'яних або інших виділень з місця ін'єкції треба проконсультуватися з лікарем для виключення можливого інфікування.

#### *При свербінні в місцях ін'єкцій:*

— прикласти після ін'єкції охолоджуючий гель-пакет на 2—3 хвилини;

— використовувати автоінжектор;

— приймати антигістамінний препарат для полегшення симптомів;

— переконатися, що одяг сидить вільно і не пошкоджує місце ін'єкції.

#### *При ущільненні в місцях ін'єкцій:*

— прикласти після ін'єкції охолоджуючий гель-пакет на 2—3 хвилини;

— проводити легкий масаж місця ін'єкції після зникнення ознак запалення;

— використовувати автоінжектор.

#### *При дискомфорті:*

— прикласти після ін'єкції охолоджуючий гель-пакет на 2—3 хвилини;

— змінити глибину ін'єкції при використанні автоінжектора;

— використовувати автоінжектор, якщо раніше препарат вводили вручну.

#### *При крововиливах:*

— прикласти після ін'єкції охолоджуючий гель-пакет на 2—3 хвилини;

— зменшити натискання на автоінжектор;

— використовувати ручне введення препарату.

**При ліпоатрофії:** уникати введення препарату в ділянку змін.

#### *При місцевих некрозі і виразках:*

— консультація хірурга;

— уникати введення препарату в ділянку змін;

— в разі появи у пацієнта багатьох місць некрозу слід розглянути можливість заміни препарату.

Найпоширенішою загальною реакцією на введення інтерферонів є **грипоподібний синдром**, який встановлюють, якщо є, щонайменше, два з таких небажаних проявів: підвищення температури тіла, озноб, біль у м'язах, біль у суглобах, пітливість, втома, що різко збільшується після ін'єкції.

Найбільш виправданими способами його корекції є:

— виконання ін'єкцій на ніч або у вечірній час;

— приймання жарознижуючих препаратів за 30 хвилин до ін'єкції та/або після (парацетамол або ібупрофен), можливе повторне приймання через

4 години після першої дози, однак, слід пам'ятати про ризик гепатотоксичності цих препаратів;

— зменшення дози інтерферону до 75—50 % від повної дози на 2—4 тижні з подальшим прийманням парацетамолу або ібупрофену.

### Терифлуномід

*Протипоказання до проведення терапії терифлуномідом:*

— підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин;

— вік до 18 років;

— вагітність; перед початком терапії терифлуномідом треба виключити вагітність;

— годування груддю;

— жінки зі збереженим дітородним потенціалом, які не використовують надійні методи контрацепції і при плазмовій концентрації терифлуноміду вище ніж 0,02 мг/л;

— тяжкий імунodefіцитний стан (наприклад, СНІД);

— тяжке порушення кістково-мозкового кровотворення, включно з клінічно значущою анемією, лейкопенією, нейтропенією або тромбоцитопенією.

— тяжка ниркова недостатність, що потребує проведення гемодіалізу;

— тяжка форма печінкової недостатності — клас С за шкалою Чайлд — П'ю (Child-Pugh);

— тяжкі активні інфекції;

— тяжка гіпопротеїнемія;

— дефіцит лактази, непереносимість галактози, глюкозо-галактозна мальабсорбція.

*До початку терапії:*

— збирання анамнезу основного захворювання, попередньої терапії та перенесених супутніх захворювань, зокрема інфекційних і онкологічних;

— клінічний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, серологічні дослідження крові на ВІЛ-інфекції, вірусні гепатити В і С. Пацієнти з активними гострими та хронічними інфекціями не повинні починати приймання терифлуноміду до повного одужання;

— для виключення латентної туберкульозної інфекції потрібно проведення квантиферонового тесту (при недоступності квантиферонового тесту — виконання проби Манту і флюорографії органів грудної клітки). При підозрі на туберкульозну інфекцію — консультація лікаря-фтизіатра для прийняття рішення про можливість початку приймання препарату;

— контролювати артеріальний тиск перед початком лікування. Консультація лікаря-кардіолога для виключення артеріальної гіпертензії та розгляду можливості початку терапії терифлуномідом. Якщо пацієнт страждає на артеріальну гіпертензію, від терапії терифлуномідом краще утриматися;

— біохімічний аналіз крові з обов'язковим дослідженням рівня печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ), рівня загального білірубину. Терифлуномід протипоказаний пацієнтам з печінковою недостатністю тяжкого ступеня;

— в межах 4-х тижнів до запланованої дати початку приймання терифлуноміду треба виконати тест

на вагітність. Жінкам дітородного віку перед початком лікування слід оцінити можливий потенційний ризик для плода і використовувати ефективні засоби контрацепції.

*Під час терапії:*

— огляд лікаря-невролога — спеціаліста з РС перші 6 місяців — кожні 3 місяці, потім один раз на 6 місяців;

— тест на вагітність — щомісяця. У разі затримки менструації на тлі приймання терифлуноміду треба терміново інформувати про це лікаря та виконати тест на вагітність. У разі позитивного результату лікар повинен обговорити з пацієнткою всі ризики, пов'язані з вагітністю, рекомендувати проведення прискореного виведення препарату. У разі якщо після проведення процедури прискореної елімінації концентрація терифлуноміду у плазмі крові перевищує 0,02 мг/л, рекомендується повторно виконати процедуру прискореної елімінації;

— аналізи на АЛТ і АСТ проводити перші 6 місяців не рідше як один раз на місяць, згодом — кожні 8 тижнів. Для АЛТ допустимим вважається підвищення рівня, кратне 2—3 від верхньої межі норми, при цьому моніторинг треба проводити щотижня. Терапію терифлуномідом треба припинити, якщо є підозра на ураження печінки;

— періодично проводити вимірювання артеріального тиску. В разі його підвищення потрібна консультація лікаря-кардіолога і підбір відповідної антигіпертензивної терапії;

— на початку терапії перші два місяці доцільно щомісяця проводити моніторинг загального клінічного аналізу крові. У разі виявлення гематологічних реакцій, включно з панцитопенією, лейкопенією або тромбоцитопенією, терапію препаратом слід припинити і провести процедуру прискореної елімінації;

— при появі симптомів інфекції треба призначити протиінфекційну терапію за показаннями і обов'язково провести загальний клінічний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів;

— при можливій появі симптомів периферичної нейропатії (полінейропатії і мононейропатії) скерувати пацієнта на електронейроміографію;

— на фоні терапії терифлуномідом застосування живих ослаблених вакцин протипоказано;

— для виключення туберкульозної інфекції проводити консультацію лікаря-фтизіатра один раз на рік;

— МРТ головного мозку з контрастуванням — один раз на рік;

— у разі процедури прискореної елімінації після її проведення потрібна консультація лікаря-гастроентеролога.

### Диметилфумарат

*Протипоказання до проведення терапії диметилфумаратом:*

— гіперчутливість до діючої речовини або якої-небудь з допоміжних речовин;

— вік до 18 років;

— рівень лімфоцитів нижче ніж  $1,5 \cdot 10^9$ /л;

— тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну).

*До початку терапії:*

- збирання анамнезу захворювання, попередньої терапії та перенесених супутніх захворювань, зокрема інфекційних і онкологічних;

- інформування пацієнта про ймовірні побічні реакції;

- клінічний аналіз крові;

- біохімічний аналіз крові;

- дослідження на ВІЛ-інфекцію;

- дослідження на вірусні гепатити В і С;

- загальний аналіз сечі за 4 тижні до початку терапії;

- з метою виключення латентної туберкульозної інфекції — виконання квантиферон-тесту. При недоступності квантиферон-тесту можливе виконання проби Манту і рентгенографії органів грудної клітки. Пацієнтам, які мають латентну туберкульозну інфекцію, а також при підозрі на неї рекомендована консультація лікаря-фтизіатра для прийняття рішення про можливість початку терапії диметилфумаратом;

- пацієнти з гострими інфекціями і загостреннями хронічних інфекцій не повинні починати приймання диметилфумарату;

- консультація лікаря-гастроентеролога з метою виключення загострення хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, якщо буде потреба — проведення гастроскопії;

- МРТ головного мозку з контрастуванням за 3 місяці до початку терапії (а також в разі підозри на розвиток ПМЛ);

- жінкам дітородного віку треба дотримуватися адекватної контрацепції протягом усього періоду лікування.

*Під час терапії:*

- огляд лікаря-невролога — фахівця з РС через місяць від початку терапії, потім — через 2 місяці та далі — кожні 3 місяці;

- у разі реєстрації факту вагітності — негайне припинення терапії диметилфумаратом;

- клінічний аналіз крові через місяць після терапії, потім — через 2 місяці, потім — кожні 3 місяці. При рівні лімфоцитів менше ніж  $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$  — клінічний аналіз крові щомісяця;

- в перші два місяці терапії можлива транзиторна еозинфілія. При розвитку лімфопенії 3-го ступеня токсичності (менше ніж  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) терапію диметилфумаратом слід негайно припинити і проводити моніторинг цього показника до його відновлення (в середньому — 3—4 місяці);

- біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, білірубін, азот сечовини, креатинін) — кожні 3 місяці.

Необхідність перерви в терапії диметилфумаратом слід розглядати в разі підтвердженого підвищення активності печінкових ферментів більш ніж в 3 рази вище верхньої межі норми; до нормалізації показників і встановлення причин:

- аналіз сечі (для виключення протеїнурії, кетонури) — кожні 3 місяці;

- визначення в крові JC-вірусу;

- у разі розвитку тяжкого інфекційного захворювання, що супроводжується лімфопенією, слід розглянути необхідність перерви в лікуванні диметилфума-

ратом до повного одужання і нормалізації показників крові;

- застосування живих ослаблених вакцин проти показано на фоні терапії диметилфумаратом;

- корекція гастроінтестинальних порушень (діарея, нудота, блювота, болі в епігастрії) на фоні терапії диметилфумаратом. Рекомендовано приймати препарат з їжею з високим вмістом жирів, збільшити період титрування до приймання повної дози з одного тижня до місяця, якщо буде потреба — використовувати симптоматичну терапію;

- гіперемія шкірних покривів безпосередньо пов'язана з механізмом дії препарату і належить до простагландин-опосередкованих, її можна зменшити прийманням аспірину.

**Фінголімод**

*Протипоказання до проведення терапії фінголімодом:*

- синдром імунодефіциту.

- підвищений ризик опортуністичних інфекцій, зокрема у пацієнтів із ослабленим імунітетом, які отримують імуносупресивну терапію, або у пацієнтів із ослабленим імунітетом до терапії;

- тяжкі гострі інфекції, активні хронічні інфекції (гепатит, туберкульоз);

- новоутворення;

- тяжкі порушення функції печінки (клас С за Чайлд — П'ю);

- гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату;

- інфаркт міокарда, який стався у період останніх 6 місяців.

- нестабільна стенокардія;

- інсульт;

- транзиторна ішемічна атака;

- декомпенсована серцева недостатність, що потребує госпіталізації;

- серцева недостатність класу III/IV;

- є або була в анамнезі атріовентрикулярна блокада II ступеня типу Мобітц II або атріовентрикулярна блокада III ступеня;

- синдром слабкості синусового вузла (якщо пацієнт не має кардіостимулятора);

- базовий інтервал QTc  $\geq 500$  мс;

- одночасне застосування з антиаритмічними засобами.

*До початку терапії:*

- збирання анамнезу захворювання, попередньої терапії та перенесених супутніх захворювань, зокрема інфекційних;

- інформування пацієнта про ймовірні побічні дії;

- клінічний аналіз крові;

- ЕКГ перед прийманням першої дози, щоб виключити брадикардію (частота серцевих скорочень не менш ніж 55 уд./хв) та атріовентрикулярну блокаду;

- біохімічний аналіз крові;

- серологічне дослідження на виявлення антитіл до вірусу вітряної віспи (*Varicella Zoster*) і у разі серонегативності до цього вірусу рекомендувати пацієнтам провести повний курс щеплення від вітряної віспи.



Лікування фінголімодом може бути розпочато не раніше ніж через 4 тижні після вакцинації;

- дослідження на ВІЛ-інфекцію;
- дослідження на вірусні гепатити В і С;
- загальний аналіз сечі — за 4 тижні до початку терапії;

— з метою виключення латентної туберкульозної інфекції — виконання квантиферон-тесту. При недоступності квантиферон-тесту можливе виконання проби Манту і рентгенографії органів грудної клітки. Пацієнтам, які мають латентну туберкульозну інфекцію, а також при підозрі на неї рекомендована консультація лікаря-фтизіатра для прийняття рішення про можливість початку терапії фінголімодом;

— пацієнти з гострими інфекціями і загостреннями хронічних інфекцій не повинні починати приймання препарату;

— офтальмологічне обстеження очного дна з метою виключення макулярного набряку та подальшої оцінки очного дна в динаміці. Таке обстеження є обов'язковим для пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку набряку макули (у пацієнтів з цукровим діабетом або увеїтом в анамнезі);

— дерматологічне дослідження, особливо у пацієнтів з ризиком новоутворень шкіри.

*Під час приймання першої дози препарату:*

— приймання першої дози здійснюють в стаціонарних умовах з моніторингом стану пацієнта протягом 6 годин після прийняття першої дози фінголімоду;

— щогодинне вимірювання частоти серцевих скорочень та артеріального тиску;

— повторне ЕКГ-дослідження через 6 годин;

— якщо виявлені перелічені нижче ознаки, ЕКГ-моніторинг слід проводити в умовах медичного закладу до їх зникнення:

— частота серцевих скорочень становить менш як 45 уд./хв або найменшу величину за весь період спостереження;

— виявлено атріовентрикулярну блокаду другого ступеня чи вище;

— якщо інтервал QTc  $\geq$  500 мс;

— є симптоматична брадикардія;

— пацієнт з високим ризиком розвитку брадикардії або атріовентрикулярної блокади серця через супутнє захворювання або приймання ліків;

— якщо виникає потреба медикаментозного втручання, слід забезпечити належне лікування та проводити моніторинг протягом ночі та до зникнення симптомів, а також при прийманні другої дози фінголімоду мають бути повторені всі процедури моніторингу як при прийманні першої дози препарату;

— при збереженні частоти серцевих скорочень менш як 45 уд./хв препарат треба відмінити;

— моніторинг першого приймання дози препарату, як і на початку лікування, рекомендується у разі переривання лікування на:

— один день або більше протягом перших двох тижнів лікування;

— більш ніж на 7 днів протягом 3-го і 4-го тижнів лікування;

— більше двох тижнів після місяця лікування.

*Моніторинг та обстеження під час терапії фінголімодом:*

— загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою проводять на 2-му та 4-му тижні після початку лікування. Надалі лабораторні обстеження слід проводити кожні 3—6 місяців;

— при лімфопенії з кількістю лімфоцитів менше ніж 200/мкл (підтвердженої при повторному обстеженні через два тижні) терапію фінголімодом треба припинити і можна відновити тільки тоді, коли абсолютна кількість лімфоцитів буде вище ніж 600/мкл;

— визначення показників активності печінкових трансаміназ (АСТ, АЛТ, ГГТ) слід проводити через 2 та 4 тижні після початку лікування та надалі — з 3-місячними інтервалами протягом року лікування і потім — періодично;

— у разі збільшення рівнів печінкових трансаміназ вище верхньої межі норми аналізу АСТ, АЛТ, ГГТ, а також білірубіну та лужної фосфатази в сироватці крові слід проводити щотижня. При повторному підтвердженні підвищення рівнів печінкових трансаміназ вище верхньої межі норми лікування фінголімодом слід припинити. Відновлення терапії можливо у разі нормалізації рівнів трансаміназ;

— клінічну неврологічну оцінку для виявлення ймовірних серйозних побічних дій проводять після першого місяця лікування, а потім — раз на 3 місяці;

— МРТ виконують один раз на рік;

— офтальмологічне обстеження очного дна з метою виявлення набряку макули рекомендується провести через 3—4 місяці після початку лікування, а також — у разі виявлення порушень зору, які не пов'язані з невритом зорового нерва, пацієнт має бути оглянутий лікарем-офтальмологом, якщо буде потреба — має бути проведена оптична когерентна томографія;

— у пацієнтів з діабетом та пацієнтів з увеїтом в анамнезі слід проводити регулярне (двічі на рік) обстеження очного дна;

— у разі розвитку макулярного набряку рекомендується відміна препарату. Під час вирішення питання про відновлення терапії після зникнення макулярного набряку слід зважати потенційні переваги та ризики для кожного пацієнта;

— дерматологічне обстеження рекомендується виконувати один раз на рік;

— якщо є порушення функції легень, потрібно обстеження у лікаря-пульмонолога.

### **Окрелізумаб**

*Протипоказання до проведення терапії окрелізумабом:*

— гіперчутливість до окрелізумабу або будь-якого компонента препарату в анамнезі;

— активний гепатит В;

— вагітність і період грудного вигодовування;

— дитячий вік до 18 років;

— ін'єкційні реакції, які є загрозою для життя, при застосуванні окрелізумабу в анамнезі;

*Терапія не рекомендована:*

— імуносупресивна терапія, яка здійснюється в цей час;

— одночасна терапія інтерферонами або глатирамеру ацетатом;

— вроджений, або набутий імунodefіцит (СНІД або ВІЛ-інфікування, трансплантація органів, променева терапія);

— поточні злоякісні захворювання (при застосуванні окрелізумабу може бути підвищений ризик малігнізації, включно з ризиком розвитку раку молочної залози);

— хронічні інфекції (сифіліс, туберкульоз, гепатит С);

— якщо є протипоказання до проведення МРТ.

*Терапія потребує обережності:*

— пацієнти із застійною серцевою недостатністю (класи III і IV за класифікацією Нью-Йоркської асоціації з вивчення захворювань серця);

— пацієнти, які отримують імунізацію живими і живими ослабленими вірусними вакцинами;

— пацієнти віком 65 років і старше;

— пацієнти з порушенням функції нирок середнього та важкого ступеня тяжкості (ефективність і безпека застосування окрелізумабу не вивчались);

— пацієнти з гострим інфекційним захворюванням (або загостренням хронічної інфекції). Застосування окрелізумабу слід відкласти до усунення інфекції.

*До початку терапії:*

— збирання анамнезу захворювання і даних про попередні імунomodulatory терапію, імуносупресивну терапію;

— інформування пацієнта про ймовірні побічні реакції;

— загальний клінічний аналіз крові (рівень нейтрофілів не повинен бути менш ніж 1500 кл/мкл, або  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ; рівень лімфоцитів — щонайменше 1000 кл/мкл, або  $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ );

— біохімічний аналіз крові з визначенням активності печінкових ферментів, рівня білірубину, креатиніну, сечовини;

— дослідження Т-клітинного імунітету для виключення імунodefіциту (CD4; CD8) (рівень CD4 щонайменше 400 кл/мкл, рівень CD8 щонайменше 250 кл/мкл). При відхиленнях — моніторинг кожні 2—4 тижні до нормалізації;

— тести на ВІЛ-інфекцію;

— тести на гепатит В і С;

— тест на сифіліс;

— тест на вагітність (контрацепція на час терапії у жінок дітородного віку);

— рентгенографія грудної клітки і квантиферон-тест для виключення туберкульозу. Всі дослідження повинні бути виконані не пізніше ніж за 30 днів до початку терапії;

— МРТ головного мозку з обов'язковим контрастним посиленням — за 3 місяці до початку терапії (а також у разі виникнення підозри на розвиток ПМЛ);

— онкологічний скринінг, зокрема на рак молочної залози; якщо буде потреба — консультація онколога-маммолога.

*Спосіб застосування та дози:*

Рекомендована доза окрелізумабу становить 600 мг кожні 6 місяців у вигляді в/в інфузій. Початкову дозу слід вводити у вигляді двох окремих в/в інфузій: з першою інфузією вводять 300 мг препарату (день 1) і через два тиж-

ні (день 15) — ще 300 мг. Наступну дозу слід вводити через 6 місяців після першої інфузії початкової дози. В подальшому препарат вводять у вигляді одноразової в/в інфузії в дозі 600 мг кожні 6 місяців. Мінімальний інтервал між кожним введенням препарату — 5 місяців.

*Моніторинг під час терапії окрелізумабом:*

— введення слід проводити під ретельним наглядом досвідченого медичного працівника і якщо є доступ до засобів для надання екстреної допомоги в разі виникнення тяжких реакцій, як-от серйозні інфузійні реакції (ІР);

— після інфузії треба спостерігати за пацієнтом не менше як годину через можливість розвитку ІР;

— перед кожним введенням окрелізумабу слід проводити премедикацію метилпреднізолоном (або еквівалентним препаратом) в дозі 100 мг в/в приблизно за 30 хвилин до інфузії для зниження частоти і тяжкості ІР;

— з метою подальшого зниження частоти і тяжкості ІР рекомендується проводити додаткову премедикацію антигістамінними препаратами приблизно за 30—60 хвилин до кожної інфузії окрелізумабу;

— якщо є потреба — використовують премедикацію антипіретиком (парацетамол) за 30—60 хвилин до початку кожної інфузії окрелізумабом;

— під час терапії окрелізумабом можливо зниження артеріального тиску, тому пацієнт повинен в день інфузії (вранці) утриматися від приймання антигіпертензивних препаратів;

— якщо при премедикації будуть використані антигістамінні препарати з седативним ефектом, то пацієнта також слід попередити про подібний ефект;

— у разі пропуску планового введення окрелізумабу треба в найкоротший термін ввести препарат в дозі, що рекомендується, не чекаючи наступного запланованого введення;

— графік введення окрелізумабу повинен бути скоректований з метою дотримання 6-місячного інтервалу між введеннями;

— зниження дози окрелізумабу не рекомендується.

*Під час терапії:*

Перед кожним введенням окрелізумабу (зокрема і після інфузії початкової дози):

— розгорнутий клінічний аналіз крові;

— біохімічний аналіз крові;

— аналіз крові на гепатити В, С, ВІЛ, сифіліс;

— тест на вагітність;

— МРТ головного мозку — один раз на 12 місяців для оцінки безпеки та ефективності терапії;

— рентгенографія грудної клітки для виключення туберкульозної інфекції;

Рівень CD19-лімфоцитів не впливає на графік введення препарату.

Під час лікування окрелізумабом може спостерігатися зниження загальної концентрації імунoglobulinів, переважно завдяки зниженню рівня ІgM.

*Інфузійні реакції*

Під час інфузії окрелізумабом можливе виникнення ІР різного ступеня тяжкості, які можуть бути пов'язані з вивільненням цитокінів і/або хімічних медіаторів.

Симптоми ІР можуть розвинути під час будь-якої інфузії, але найчастіше вони спостерігаються під час першого введення окрелізумабу. ІР також можуть виникати протягом 24 годин після інфузії. Симптомами можуть бути: свербіж, висип, кропив'янка, еритема, подразнення горла, біль в ротоглотці, задишка, набряк глотки або гортані, припливи, зниження артеріального тиску, підвищення температури тіла, підвищена стомлюваність, головний біль, запаморочення, нудота і тахікардія. За пацієнтами слід ретельно наглядати не менше години після завершення інфузії, щоб виявити ймовірні ІР. Лікар повинен попередити пацієнта про те, що ІР можуть спостерігатися протягом 24 годин після інфузії.

У разі виникнення ІР під час будь-якої інфузії препарату треба припинити введення окрелізумабу. Пацієнт повинен отримати відповідну підтримувальну терапію. Застосування окрелізумабу слід відмінити і не відновлювати в подальшому.

При розвитку тяжкої ІР або при одночасній появі почервоначення обличчя, лихоманки і болю в горлі інфузію треба негайно перервати і провести симптоматичне лікування.

При розвитку легкої або помірної ІР швидкість інфузії слід знизити до половини швидкості на момент початку явища. Слід продовжувати введення з цією зниженою швидкістю не менш як 30 хвилин. У разі хорошої переносимості інфузії швидкість введення можна збільшити відповідно до початкової. Після проведення симптоматичного лікування пацієнт повинен перебувати під наглядом до повного зникнення симптомів.

Під час інфузії окрелізумабу можливо зниження артеріального тиску, що може бути симптомом ІР. У зв'язку з цим слід розглянути можливість припинення лікування антигіпертензивними препаратами за 12 годин до початку і протягом кожної інфузії окрелізумабу.

На тлі терапії окрелізумабом можливий розвиток реакції гіперчутливості (гостра алергічна реакція на препарат). ІР можуть клінічно не відрізнятися від реакцій гострої гіперчутливості першого типу (опосередкованих ІgE). При підозрі на появу реакції гіперчутливості під час інфузії слід негайно припинити введення препарату і не відновлювати його в подальшому. Пацієнтам із порушенням установленної ІgE-опосередкованої гіперчутливості до окрелізумабу протипоказана терапія цим препаратом.

### Алемтузумаб

*Протипоказання до проведення терапії алемтузумабом:*

- імуносупресивна або протипухлинна терапія, що проводиться в цей час;
- одночасна терапія з іншими препаратами першої та другої лінії ХМТ;
- вторинно-прогресуючий і первинно-прогресуючий перебіг РС;
- оптикомієліт Девіка (Devic's disease) або оптикомієліт-асоційовані синдроми;
- активні опортуністичні інфекції за клінічними, лабораторними та інструментальними методами обстеження або придбані імунодефіцити — СНІД або ВІЛ;

— інфікування, трансплантація органів, променева терапія;

- злоякісні захворювання;
- активні та латентні хронічні інфекції, сифіліс, туберкульоз, гепатити;
- вагітність і лактація;
- зареєстрована реакція гіперчутливості на попередні інфузії алемтузумабом;
- захворювання щитовидної залози, що супроводжуються тяжким тиреотоксикозом і його ускладненнями;

— захворювання крові: ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, інші аутоімунні цитопенії; захворювання системи згортання крові, гемобластози, нейтропенія, лімфопроліферативні захворювання;

- серйозні захворювання нирок і печінки;
- серонегативний статус до вірусу *Varicella Zoster*.

*Обстеження перед призначенням терапії:*

— збирання анамнезу і даних про попередню імуномодульовальну терапію;

— інформування пацієнта про ймовірні побічні реакції;

— загальний клінічний аналіз крові з обов'язковим підрахунком тромбоцитів, лімфоцитів, нейтрофілів;

- коагулограма;
- біохімічний аналіз крові (АСТ, АЛТ, білірубін, креатинін, сечовина, глюкоза);
- аналіз сечі (білок, мікроскопія);
- тести на ВІЛ, гепатит В, С, сифіліс;
- рентгенографія органів грудної клітки та квантиферон-тест, виконані не пізніше ніж за 6 місяців до початку терапії, для виключення туберкульозу;
- ЕКГ;

— дослідження функції щитовидної залози (ТТГ, вільні фракції тиреоїдних гормонів), визначення антитіл до рецепторів ТТГ і антитіл до тиреоїдної пероксидази;

— якщо немає відомостей в анамнезі про перенесену вітряну віспу або вакцинацію проти вірусу *Varicella Zoster*, перед терапією препаратом треба провести серологічне дослідження титру антитіл до цього вірусу. При отриманні негативного результату рекомендується виконати дворазову вакцинацію проти вірусу *Varicella Zoster* за місяць до початку терапії препаратом;

— з жінками дітородного віку обговорити питання про необхідність дотримання адекватної контрацепції протягом усього періоду терапії і 4 місяців після закінчення терапії;

— МРТ головного мозку з контрастуванням, виконана не пізніше як за 3 місяці до початку терапії.

*Спосіб застосування, дози:*

Під час інфузії алемтузумабу застосовують:

— антигістамінні засоби та/або жарознижуючі засоби;

— ранітидин за годину до інфузії;

— метилпреднізолон в дозі 1000 мг за годину до початку інфузії; терапію метилпреднізолоном проводять в перші 3—5 днів будь-якого курсу алемтузумабу.

Приймання алемтузумабу — 12 мг в 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину або 5 % розчину глюкози.

Швидкість інфузії — 25 мл/год. Тривалість інфузії — не менш як 4—6 годин, в разі потреби вона може бути збільшена до 8 годин:

- перший цикл — 5 днів;
- другий цикл — 3 дні.

Активне спостереження під час інфузії з вимірюванням артеріального тиску, пульсу кожні 60 хвилин.

*Після інфузії:*

- додаткові 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину протягом 30 хвилин;
- спостереження протягом 2—4 годин;
- ацикловір по 200 мг два рази на добу всі дні інфузій і наступні 28 днів;
- парацетамол 500 мг — якщо є потреба.

Інфузію алемтузумабу треба проводити тільки в стаціонарі, з можливістю надання невідкладної допомоги у разі розвитку анафілактичної реакції.

Терапія алемтузумабом пов'язана з ризиком розвитку низки небажаних реакцій. Тому спостереження за пацієнтом треба здійснювати з певною періодичністю під час усього курсу лікування, а також протягом 48 місяців після останньої інфузії.

Після інфузії препарату алемтузумаб треба виконувати низку лабораторних досліджень:

- клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів;
- рівень сироваткового креатиніну;
- загальний аналіз сечі і мікроскопія осаду;
- дослідження функції щитовидної залози, наприклад, рівень ТТГ (до початку лікування і потім кожні 3 місяці);
- після закінчення 48 місяців після останньої інфузії додаткові обстеження проводять при появі будь-яких клінічних ознак нефропатії або порушення функції щитовидної залози.

**Додаткові курси терапії алемтузумабом** (третій і подальші). Більшість пацієнтів з РС, які отримали два повних курси терапії, не потребували призначення додаткової терапії алемтузумабом. Але деяким пацієнтам у зв'язку з активністю захворювання потрібно проведення додаткового курсу.

Критерієм проведення повторного 3-денного курсу терапії алемтузумабом після завершення двох циклів є:

- розвиток клінічного загострення, яке інвалідизує (зі збільшенням показника за шкалою EDSS на 1 бал і більше);
- одночасна поява двох і більше нових осередків (або на T2-зз, або таких, що накопичують контрастний препарат на T1-зз), за даними МРТ.

### **Кладрибін**

*Протипоказання до проведення терапії кладрибіном:*

- підвищена чутливість до кладрибіну, або інших компонентів препарату, або непереносимість фруктози;
- одночасне отримання інтерферону бета;
- загострення хронічної інфекції, туберкульоз, гепатит;
- ВІЛ-інфекція;

— пацієнти з ймовірним імунодефіцитом, зокрема ті, які отримують імуносупресивну або міслосупресивну терапію;

— середній і тяжкий ступінь ниркової або печінкової недостатності;

— вагітні, а також жінки у період грудного вигодування;

— вакцинація живими, зокрема ослабленими вакцинами, протипоказана під час лікування і доти, поки кількість лейкоцитів не досягне нормальної величини. Не рекомендується починати терапію кладрибіном в таблетках раніше ніж через 4 тижні після вакцинації живими вакцинами, зокрема ослабленими;

— вік до 18 років.

*Застосовувати з обережністю:*

— особам похилого віку (старші за 65 років) — з урахуванням супутніх хронічних захворювань та інших препаратів, які застосовують;

— при комбінованій терапії з препаратами, що мають гематотоксичні властивості, індукторами транспортних білків BCRP і P-глікопротеїну;

— якщо є злякисне новоутворення.

*Обстеження перед початком терапії:*

— збирання анамнезу та даних про проведення попередньої імуномодулювальної, або імуносупресивної терапії;

— неврологічний огляд;

— інформування пацієнта про ймовірні побічні реакції терапії;

— клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою (абсолютна кількість лімфоцитів має бути в нормі перед початком першого року терапії);

— вакцинація проти вірусу вітряної віспи у серонегативних пацієнтів до початку терапії кладрибіном в таблетках (лікування в такому випадку можна починати через 4—6 тижнів після вакцинації);

— обстеження на латентні інфекції, туберкульоз, ВІЛ, гепатити В і С;

— обстеження на злякисні новоутворення;

— тест на вагітність жінкам репродуктивного віку;

— МРТ головного мозку за 3 місяці до початку терапії.

Зазначені рекомендації щодо обстеження доцільно виконувати перед початком як першого, так і другого року терапії (за винятком МРТ).

*Спосіб застосування та дози*

Кладрибін — єдиний препарат для лікування РС, дозу якого розраховують за масою тіла. Рекомендована кумулятивна доза кладрибіну становить 3,5 мг/кг маси тіла пацієнта протягом двох років. Кладрибін в таблетках призначають двома короткими курсами на рік в перші два роки лікування з подальшим періодом без приймання препарату на 3-й і 4-й роки.

Річний курс терапії складається з двох тижнів лікування: перший тиждень на початку першого місяця і перший тиждень на початку другого місяця відповідного року лікування. Кожен тиждень лікування становить 4 або 5 днів, протягом яких препарат приймають один раз на день у дозі 10 мг або 20 мг (1 або 2 таблетки), залежно від маси тіла пацієнта.

Пацієнтам слід дотримуватися проміжку мінімум в 3 години між прийманням кладрибіну в таблетках і рештою пероральних препаратів, а 20 мг (2 таблетки) приймати як одну дозу. У разі пропуску дози таблетку потрібно прийняти в той же день, подвоювати дозу не рекомендується, а лікування можна продовжити.

*Під час терапії кладрибіном в таблетках:*

1. Клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою через 2 і 6 місяців після початку терапії в перший і другий рік лікування. Якщо кількість лімфоцитів становить менш ніж  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , активний контроль треба проводити до відновлення кількості лімфоцитів. Якщо кількість лімфоцитів становить менш ніж  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , доцільно розглянути питання про профілактичне при-

значення протигерпетичної терапії на період збереження лімфопенії IV ступеня.

2. Жінкам дітородного віку рекомендується пройти тест на вагітність перед початком першого і другого року терапії. Жінки і чоловіки повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування кладрибіном в таблетках і ще як мінімум 6 місяців після прийняття останньої дози. Якщо жінки як контрацепцію використовують системні гормональні препарати, на час лікування варто додати бар'єрний метод контрацепції і протягом як мінімум 4 тижні після прийняття останньої дози в перший і другий рік. Якщо під час терапії жінка завагітніла, лікування кладрибіном в таблетках слід припинити.

### Додаток 10

#### Загальні критерії припинення терапії

1. Немає зниження частоти або тяжкості рецидивів порівняно з фазою, що передувала лікуванню у разі коректного проведення хворобо-модифікуючої терапії (різниться в кожному конкретному випадку, але повинна тривати не менш як 6 місяців).

2. Непереносимість препарату.

3. Порушення функції ходьби (EDSS 7,0) внаслідок розвитку РС, що триває понад 6 місяців.

4. Підтверджений ВПРС з помітним збільшенням інвалідизації протягом більш ніж 12-місячного періоду, якщо немає рецидивної активності. ВПРС зазвичай діагностують лише у пацієнтів із EDSS 6,0 і більше.

### Додаток 11

#### Перелік препаратів, які можуть бути використані для лікування основних поширених симптомів

Найменування лікарського засобу	Середньодобова доза
<b>Препарати для корекції підвищеної втомлюваності</b> Амантадин	200 мг
<b>Препарати для корекції депресії з ознаками тривожності та емоційної лабільності</b> Амітриптилін Сертралін Флуоксетин Циталопрам	50 мг 50 мг 20 мг 20 мг
<b>Препарати для корекції когнітивних розладів</b> Донепезил Мемантин	10 мг 20 мг
<b>Препарати для корекції спастичності</b> Баклофен Ботулінічний токсин А Габапентин Діазепам Тизанідин	25 мг залежить від препарату 300 мг 15 мг 4 мг
<b>Препарати для усунення больових синдромів</b> Амітриптилін Габапентин Карбамазепін Прегабалін	50 мг 900 мг 400 мг 150 мг

Продовження табл.

Найменування лікарського засобу	Середньодобова доза
<b>Препарати для корекції функції сечовипускання</b> Десмопресин Оксибутилін Соліфенацин Толтеродин Троспіум	20 мкг 5 мг 5 мг 4 мг 40 мг
<b>Препарати для терапії пароксизмальних станів</b> Габапентин Карбамазепін Ламотриджин Прегабалін	600 мг 400 мг 100 мг 150 мг
<b>Препарати для корекції грипоподібного синдрому</b> Ібупрофен Парацетамол	400 мг 400 мг
<b>Препарати для корекції інтенційного тремору</b> Габапентин Карбамазепін Клоназепам Пропранолол Топірамат	300 мг 400 мг 4 мг 80 мг 50 мг
<b>Препарати для корекції осцилопсії</b> Габапентин Мемантин	300 мг 5 мг

## Список використаної літератури

1. Бойко А. Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза / А. Н. Бойко // Медицинский совет. 2015. № 5. С. 78—86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-5-7-18>.
2. Бойко А. Н. Выбор оптимального препарата патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы / А. Н. Бойко, О. В. Бойко, Е. И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. № 10 (2). С. 77—91. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22869449>.
3. Волошина Н. П. Стратегии лечения рассеянного склероза: эффективность и безопасность / В. В. Василовский, Н. П. Волошина, О. В. Егоркина // Український медичний часопис. 2012. № 4 (90) — VII/VIII. С. 32—36. URL: <https://uvnprn.com.ua/upload/iblock/4c7/4c778f6cc0c5021e6941e6fca168fa8b.pdf>.
4. Клинические рекомендации по применению препарата алемтузумаб / В. М. Алифирова, Г. Н. Бисага, А. Н. Бойко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017. № 2 (2). С. 115—126. URL: [https://www.ructrims.org/files/Клинические\\_рекомендации\\_по\\_применению\\_препарата\\_алемтузумаб\\_2018.pdf](https://www.ructrims.org/files/Клинические_рекомендации_по_применению_препарата_алемтузумаб_2018.pdf).
5. Клинические рекомендации по применению препарата диметилфумарат (Текфидера) при ремиттирующе-рецидивно-рассеянном склерозе / В. М. Алифирова, А. Н. Бойко, Я. В. Власов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017. № 1. С. 97—102. DOI: [10.17116/jnevro20171171197-102](https://doi.org/10.17116/jnevro20171171197-102).
6. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом / А. Н. Бойко, М. В. Давыдовская, Хачанова Н. В. [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. № 11 (3). С. 16—25. DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-16-25>.
7. Клинические рекомендации по применению препарата терифлуноид / В. М. Алифирова, К. З. Бахтиярова, А. Н. Белова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016. № 10 (2). С. 96—102. DOI: [10.17116/jnevro201611610298-104](https://doi.org/10.17116/jnevro201611610298-104).
8. Кобись Т. О. Особливості активності демієлінізуючого процесу у хворих на розсіяний склероз та шляхи його корекції / Т. О. Кобись, О. А. М'яловицька, С. Сепехрі // Український вісник психоневрології. 2010. Т. 18, вип. 3 (64). С. 84—85. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp\\_2010\\_18\\_3\\_46](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2010_18_3_46).
9. Когнітивний профіль пацієнтів із розсіяним склерозом / Н. В. Литвиненко, В. А. Пінчук, Г. Я. Силенко [та ін.] // Проблеми екології та медицини. 2012. Т. 16. № 3—4. С. 13—15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivniy-profil-patsientiv-iz-rozsiyanim-sklerozom>.
10. Критерии неэффективности терапии и отмены ПИТРС первой линии и замены на препараты второй линии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015. № 115, 8(2). С. 44. DOI: [10.17116/nevro20151158244](https://doi.org/10.17116/nevro20151158244).
11. Литвиненко Н. В. Ефективність нейромідину в комплексній терапії когнітивних розладів у пацієнтів із рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом / Н. В. Литвиненко, В. А. Пінчук, Г. Я. Силенко // Український вісник психоневрології. 2013. Т. 21, вип. 4 (77). С. 130—132. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp\\_2013\\_21\\_4\\_29](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2013_21_4_29).
12. М'яловицька О. А. Особливості курації хворих на розсіяний склероз у сучасних умовах / О. А. М'яловицька // Міжнародний неврологічний журнал. 2015. № 8. С. 26—32. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh\\_2015\\_8\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2015_8_6).
13. М'яловицька О. А. Особливості курації хворих на розсіяний склероз у сучасних умовах / О. А. М'яловицька // Міжнародний неврологічний журнал. 2015. № 8 (78). С. 26—32. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh\\_2015\\_8\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2015_8_6).
14. М'яловицька О. А. Прогностична оцінка розвитку когнітивних та емоційних порушень у хворих на розсіяний склероз залежно від локалізації осередків демієлінізації в головному мозку / О. А. М'яловицька, Ю. В. Хижняк // Український неврологічний журнал. 2017. № 3. С. 33—37. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ\\_2017\\_3\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2017_3_6).
15. Наказ МОЗ № 898 від 11.02.2021 р. щодо сприяння реалізації заходів з мінімізації ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, вакцин, туберкуліну (п. 4.5 розділу). Затверджені ДП «Державний експертний центр МОЗ України»: Додаткові заходи з мінімізації ризиків лікарського засобу ТАКТРОЛ (фінголімод).
16. Негрич Т. І. Від вірогідної діагностики до ефективної терапії розсіяного склерозу / Т. І. Негрич, Б. В. Сорокін, С. Г. Євтушенко // Міжнародний неврологічний журнал. 2012. № 3 (49). С. 152—158. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/29729>.
17. Негрич Т. І. Дослідження впливу солу-медролу на процеси апоптозу при розсіяному склерозі / Т. І. Негрич, Р. С. Стойка // Український медичний часопис. 2005. № 3 (47). V/VI. С. 54—56.
18. Распространённость полиморфизмов генов цитохромов р450 — метаболитов варфарина — в Восточной Сибири / Т. А. Баирова, Е. А. Новикова, Ф. И. Белялов [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018; 3(5): 39—48. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.5.6>
19. Рекомендации по использованию кладрибина в таблетках для патогенетического лечения пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом / К. З. Бахтиярова, А. Н. Бойко, Я. В. Власов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. № 12(3). С. 93—99. URL: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/1359/1050>.
20. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з активним рецидивно-ремітивним розсіяним склерозом в Україні / Л. І. Соколова, Т. І. Негрич, Н. П. Волошина [та ін.] // Український неврологічний журнал, 2018. № 2. С. 93—96. DOI: <https://doi.org/10.30978/UNZ2018293>.
21. Розсіяний склероз в Україні: персоналізована стратегія лікування / Т. І. Негрич, Н. П. Волошина, О. А. М'яловицька, Т. М. [та ін.] // Здоров'я України. 2020. № 2. С. 14—16. URL: [https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2020/5\(116\)/nn20\\_5\\_54-57.pdf](https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2020/5(116)/nn20_5_54-57.pdf).
22. Современный взгляд на МРТ-диагностику рассеянного склероза: обновленные МРТ-критерии 2016 г. / В. В. Брюхов, И. А. Кротенкова, С. Н. Морозова, М. В. Кротенкова // Журнал неврологии и психиатрии. 2017. № 2. Вып. 2. С. 66—73. DOI: [10.17116/jnevro20171172266-73](https://doi.org/10.17116/jnevro20171172266-73).
23. Соколова Л. И. Сравнительный анализ эффективности дифференцированного лечения рассеянного склероза у пациентов разного возраста / Л. И. Соколова, М. М. Сепиханова // 36. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2014. № 23 (2). С. 289—297. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo\\_2014\\_23\\_%282\\_%29\\_40](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2014_23_%282_%29_40).
24. Соколова Л. І. Сучасні критерії діагностики розсіяного склерозу в практичній неврології / Л. І. Соколова // Український вісник психоневрології. 2017. № 25, вип. 1 (90). С. 106—107. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp\\_2017\\_25\\_1\\_83](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_1_83).

25. Спирин Н. Н. Ведение больных с рассеянным склерозом : методические рекомендации / под ред. Спирина Н. Н., Бойко А. Н., Степанова И. О., Шмидт Т. Е. Москва : РООИ «Здоровье человека», 2015. 68 с.
26. Сравнительная эффективность гормональной пульс-терапии при рецидивирующем и вторично-прогредиентном типах течения рассеянного склероза с разным характером прогноза. Сообщение I «Эффективность гормональной пульс-терапии в дебютах и на рецидивирующем этапе при рецидивирующем и вторично-прогредиентном типах течения рассеянного склероза с разным характером прогноза» / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Васильевский [и др.] // Міжнародний неврологічний журнал. 2018. № 4 (98). С. 21—31 и Сообщение II. Міжнародний неврологічний журнал. 2018. № 7 (101). С. 11—16. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh\\_2018\\_4\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2018_4_5); [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh\\_2018\\_7\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2018_7_4).
27. Хабиров Ф. А. Рассеянный склероз: современные принципы диагностики и лечения : монография / Ф. А. Хабиров, Т. И. Хайбуллин. Казань : Медицина, 2017. 89 с.
28. Хижняк Ю. В. Аналіз клініко-параклінічних показників у хворих на розсіяний склероз із симптомом втоми / Ю. В. Хижняк, О. А. Мяловицька, Я. Я. Небор // Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014. № 3. С. 105—108. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unmmj\\_2014\\_3\\_26](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unmmj_2014_3_26).
29. Холтеровское мониторирование ЭКГ при проведении пульс-терапии метилпреднизолоном обострений рассеянного склероза / Т. Н. Муратова, В. В. Бугерук, С. И. Дрибина [и др.] // VI Південноукраїнська науково-практична конференція (6 квітня 2011 р.).
30. Эффективность бетаферона у больных с неопределенным прогнозом при рецидивирующем течении рассеянного склероза / В. В. Васильевский, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба [и др.] // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 2 (91). С. 5—11. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvr\\_2017\\_25\\_2\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvr_2017_25_2_3).
31. Эффективность митоксантрона у больных с прогредиентными типами течения рассеянного склероза / Н. П. Волошина, В. В. Васильевский, Т. В. Негреба, М. Є. Черненко // Міжнародний неврологічний журнал. 2015. № 7(77). С. 17—27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-mitoksantrona-u-bolnyh-s-progredientnymi-tipami-techeniya-rasseyannogo-skleroza>.
32. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis / S. K. Yadav, J. E. Mindur, K. Ito, S. Dhib-Jalbut // Curr Opin Neurol. 2015. № 28(3). P. 19—20. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000205.
33. An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis / M. O. Willis Pearson, Z. Illes [et al.] // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017 Jan 10. No. 4(2). P. 320. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000320.
34. Autoimmune Thyroid Diseases in Patients Treated with Alemtuzumab for Multiple Sclerosis: An Example of Selective Anti-TSH-Receptor Immune Response / M. Rotondi, M. Molteni, P. Leporati [et al.] // Front. Endocrinol. 2017. No. 8. P. 254. DOI: 10.3389/fendo.2017.00254.
35. Berkovich R. Effects of dimethyl fumarate on lymphocyte subsets / R. Berkovich, L. Weiner // Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2015. № 4 (4). P. 339—341. DOI: 10.1016/j.msard.2015.06.002.
36. Claussen M. C. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide / M. C. Claussen, T. Korn // Clin Immunol. 2012. No. 142. P. 49—56. DOI: 10.1016/j.clim.2011.02.011.
37. Confavreux C. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years / C. Confavreux, D. K. Li, M. S. Freedman // Mult Scler. 2012. No. 18(9). P. 1278—1289. DOI: 10.1177/1352458512436594.
38. Consensus Management of Gastrointestinal Events Associated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate: A Delphi Study / J. T. Phillips, A. A., Erwin, S. Agrella [et al.] // Neurology and Therapy. 2015. No. 4(2). P. 137—146. DOI: 10.1007/s40120-015-0037-x.
39. Coyle P. K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth / P. K. Coyle // Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2016. No. 9(3). P. 198—210. DOI: 10.1177/1756285616631897.
40. Dörr J. The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis / J. Dörr, F. Paul // Curr Treat Options Neurol. 2015. No. 17(6). P. 354—358. DOI: 10.1007/s11940-015-0354-5.
- 41.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis / X. Montalban, R. Gold, A. J. Thompson [et al.] // Mult Scler. 2018 Feb; 24(2): 96—120. DOI: 10.1177/1352458517751049.
42. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) / R. Gold, G. Giovannoni, J. T. Phillips [et al.] // Multiple Sclerosis Journal. 2015. No. 21(1). P. 57—66. DOI: 10.1177/1352458514537013. DOI: 10.1177/1352458514537013.
43. Evaluation of No Evidence of Progression (NEP) in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis in the ORATIO Trial. Presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) / J. Wolinsky, X. Montalban, D. L. Arnold [et al.] // Forum 2017; February 23—25; Orlando, FL, USA. Poster P015.
44. Freedman M. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. / M. Freedman, C. A. Rush // Continuum (Minneapolis Minn). 2016. No. 22. P. 761—784. DOI: 10.1212/CON.0000000000000331.
45. Hands on Alemtuzumab-experience from clinical practice: whom and how to treat / L. Hassoun, J. Eisele, K. Thomas, T. Ziemssen // Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders. 2016. No. 1(1). DOI: 10.1186/s40893-016-0011-1.
46. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome / Okuda D. T., Mowry E. M., Beheshtian A. [et al.] // Neurology. 2009 Mar 3; 72(9): 800—5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a.
47. Limsakun T. Pharmacokinetics of oral teriflunomide, a novel oral disease modifying agent under investigation for the treatment of multiple sclerosis / T. Limsakun, F. Menguy-Vacheron // Neurology. January 2010. 74: A415.
48. New EMA recommendations on Tecfidera // Reactions Weekly. 2015. No. 1576(1). 7 p. DOI: 10.1007/s40278-015-10164-9.
49. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis / X. Montalban, S. L. Hauser, L. Kappos [et al.] // N Engl J Med. 2017 Jan 19. No. 376(3). P. 209—220. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
50. Prosperini L. Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations / L. Prosperini, S. Pontecorvo // Therapeutics and Clinical Risk Management. 2016. No. 12. P. 339—350. DOI: 10.2147/TCRM.S85099.
51. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis / O'Connor, Wolinsky J., Confavreux C.

- [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. 2011. No. 365. P. 1293—1303. DOI: 10.1056/NEJMoa1014656.
52. Relapse frequency in transitioning from natalizumab to dimethyl fumarate: assessment of risk factors / J. Zurawski, A. Flinn, L. Sklover, J. A. Sloane // *Journal of Neurology*. 2016. No. 263(8). P. 1511—1517. DOI: 10.1007/s00415-016-8162-8.
53. Rudick R. A. Current approaches to the identification management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis / R. A. Rudick, C. H. Polman // *Lancet Neurology*. 2009. No. 8(6). P. 545—559. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70082-1.
54. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study / Giovannoni Gavin, Per Soelberg Sorensen, Stuart Cook [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. 2018. No. 24 (12). P. 1594—1604. DOI: 10.1177/1352458517727603.
55. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis / L. Kappos, S. L. Hauser, X. Montalban [et al.] // *MS & Demyelinating* | Vol. 405, Suppl. 52, October 15, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.313>.
56. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis / A. Bar-Or, M. S. Freedman, M. Kremenchutzky [et al.] // *Neurology*. 2013. No. 81(6). P. 552—558. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829e6fbf.
57. The effects of teriflunomide on lymphocyte subpopulations in human peripheral blood mononuclear cells in vitro / L. Li, J. Liu, T. Delohery [et al.] // *J Neuroimmunol*. 2013. No. 265(1—2). P. 82—90. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.10.003.
58. Updated Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: Integrated Safety Analysis and Post-approval Data / Cook, G. Giovannoni, T. Leist [et al.] // *Neurology*. Apr 2020, 94 (15 Suppl.) 1656.
59. Willis M. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis / N. Willis, M. Robertson // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015. No. 525. Vol. 11. DOI: 10.2147/tcrm.s80112.