

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01 липня 2024 року № 1142

**НОВИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ У ДОРΟΣЛИХ**

2024

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	4
Скорочення.....	6
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	9
Вступ	10
A. Розсіяний склероз: Діагностика - Терапія рецидивів - Імунотерапія	13
A.1 Діагностика, диференціальна діагностика, прогноз.....	13
A.2 Лікування рецидивів РС	18
A.3 Хворобо-модифікуюча терапія, схема лікування та вибір методу лікування	28
A.4 Визначення термінів для клінічних досліджень.....	43
B. Хворобо-модифікуюча терапія	48
B.1 Бета-інтерферони	48
B.2 Глатирамеру ацетат	50
B.3 Диметилфумарат і диросимелю фумарат	52
B.4 Терифлуномід.....	54
B.5 Модулятори рецепторів сфінгозин-1-фосфату (S1P).....	57
B.6 Кладрибін.....	62
B.7 Наталізумаб.....	65
B.8 Окрелізумаб та інші антитіла до CD20.....	68
B.9 Алемтузумаб.....	72
B.10 Інші імунотерапевтичні препарати.....	74
B.11 Інші методи лікування.....	76
B.12 Таблиця клінічних досліджень (Додаток 4, Додаток 5).....	81
C. Особливі ситуації	110
C.1 РС та вагітність.....	110
C.2 Розсіяний склероз у людей похилого віку, дітей та підлітків	119
C.3 Особливості при зміні терапії.....	121
D. Симптоматичне лікування	124
D.1 Вступ.....	124
D.2 Спастичність	126
D.3 Порушення ходьби та обмеження рухливості	129
D.4 Атаксія і тремор	130
D.5 Втома.....	133
D.6 Когнітивні розлади.....	135
D.7 Розлади з боку статевої сфери	137
D.8 Нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів	139
D.9 Нейрогенні порушення функції кишківника	143
D.10 Порушення рухів очних яблук.....	145
D.11 Біль.....	146

D.12 Дизартрія/дизартрофонія	148
D.13 Дисфагія	149
D.14 Депресія.....	151
D.15 Пароксизмальні розлади	152
D.16 Епілептичні напади	154
D.17 Мультиmodalьна реабілітація.....	155
D.18 Паліативна допомога	157
Література	
А Розсіяний склероз: Діагностика – терапія рецидиву – хворобо-модифікуюча терапія ...	159
В Хворобо-модифікуюча терапія	165
С Особливі ситуації.....	182
Д Симптоматичне лікування	189

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання нового клінічного протоколу медичної допомоги

Дубров Сергій Олександрович	Перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Негрич Тетяна Іванівна	професор, завідувач кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Волошина Наталія Петрівна	професор, завідувач відділення нейроінфекцій та розсіяного склерозу ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології" АМНУ (за згодою);
Гриб Вікторія Анатоліївна	професор, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету;
Кальбус Олександр Іванович	професор, завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету;
Кобись Тетяна Олександрівна	завідувач відділення демієлінізуючих захворювань нервової системи КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації) (за згодою);
Копчак Оксана Олегівна	професор, завідувач кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації ПВНЗ «Київський медичний університет» (за згодою);
Маньковський Дмитро Станіславович	професор кафедри неврології національного медичного університету ім.О.О.Богомольця, завідувач відділення кардіоневрології ДУ "Інститут серця МОЗ України";
Московко Геннадій Сергійович	доцент, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;
Муратова Тетяна Миколаївна	професор Центру реконструкції та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету;
Мяловицька Олена Анатоліївна	професор кафедри внутрішньої медицини навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (за згодою);
Назар Оксана Василівна	завідувача кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика;
Пашковський Вадим Іванович	завідувач відділення неврології № 1 комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» (за згодою);

Процюк Ольга Вікторівна	професор, завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика;
Соколова Лариса Іванівна	професор кафедри неврології національного медичного університету ім.О.О.Богомольця;
Слободін Тетяна Миколаївна	професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Шкробот Світлана Іванівна	професор, завідувач кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського;
Шульга Ольга Дмитрівна	завідувач неврологічним відділенням КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради (за згодою);

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Рецензенти:

Дельва Михайло Юрійович	завідувач кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету;
Мартинюк Володимир Юрійович	директор державного закладу “Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України”, доцент кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

СКОРОЧЕННЯ

АЗР	- абсолютне зниження ризику
АКТГ	- адренокортикотропний гормон
АлАТ	- аланінамінотрансфераза
АТСК	- аутологічна трансплантація стовбурових клітин
ВЗР	- відносне зниження ризику
ВІЛ	- вірус імунодефіциту людини
ВІРС	- вторинно прогресуючий розсіяний склероз
ГКС	- глюкокортикостероїди
ГДС	- гострий демієлінізуючий синдром
ЕЕГ	- електроенцефалографія
ЕКЗ	- екстракорпоральне запліднення
ЕМГ	- електроміографія
ІА	- імунна адсорбція
ІТП	- ідіопатична тромбоцитарна пурпура
ІМТ	- індекс маси тіла
КІС	- клінічно ізольований синдром
КН	- клінічна настанова
КПТ	- когнітивна поведінкова терапія
ЛФК	- лікувальна фізкультура
МКХ	- міжнародний класифікатор хвороб
МО	- міжнародні одиниці
МП	- метилпреднізолон
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
НДНСШ	- нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів
НЗН	- неврит зорового нерва
НКД	- нейрогенна кишкова дисфункція
ОД	- одиниці дії
ОКС	- олігоклональні смуги
ОКТ	- оптична когерентна томографія
ПД	- просторова дисемінація
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПМЛ	- прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
ПП	- підтверджене прогресування інвалідизації
ППРС	- первинно прогресуючий розсіяний склероз
ПШТ	- площа поверхні тіла
ПФ	- плазмаферез
РІС	- рентгенологічно ізольований синдром
РРС	- рецидивуючий розсіяний склероз
РРРС	- рецидивуюче-ремітуючий розсіяний склероз
РС	- розсіяний склероз
РСПП	- розсіяний склероз з пізнім початком
СІЗЗС	- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
СІЗЗСІН	- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну
СМР	- спинномозкова рідина
УЗД	- ультразвукова діагностика
ФК/ФД	- фармакокінетика/фармакодинаміка
ХМТ	- хворобо-модифікуюча терапія
ЦНС	- центральна нервова система

ЧД	- часова дисемінація
ЧРР	- частота рецидивів за рік
ADA	- anti drug antibodies (антитіла до медикаментів)
ADEM	- acute disseminated encephalomyelitis (гострий дисемінований енцефаломієліт)
ADS	- acquired demyelinating syndrome (набутий демієлінізуючий синдром)
ARR	- annual recurrence rate (щорічна частота рецидивів)
aHSCT	- autologous haematopoietic stem cell transplantation (аутологічна трансплантація стовбурових клітин)
AOMS	- adult-onset multiple sclerosis patients (дорослі пацієнти з розсіяним склерозом)
AQP4-IgG	- anti-aquaporin 4 antibody (антитіла до аквапорину-4)
AQP4-	- aquaporin-4 antibody-associated neuromyelitis optica spectrum disorders (спектр оптикомієліт-асоційованих розладів, пов'язаних з антитілами до аквапорину-4)
BICAMS	- brief international cognitive assessment for MS (коротка міжнародна когнітивна оцінка для РС)
COVID19	- coronavirus disease 2019 (захворювання викликане коронавірусом-19)
CYP2C9	- cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9 (цитохром CYP2C9 - білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 10-ї хромосоми)
DGN	- Deutschen Gesellschaft für Neurologie (німецьке товариство неврології)
DGNR	- Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (німецьке товариство нейрореабілітації)
DGP	- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (німецьке товариство паліативної медицини)
DMF	- dimethyl fumarate (диметилфумарат)
DMSG	- deutsche multiple sklerose gesellschaft (німецьке товариство розсіяного склерозу)
DMT	- disease modifying therapies (терапія, що модифікує захворювання)
DRF	- diroximel fumarate (дироксимелю фумарат)
DSM-IV	- diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (діагностичне і статистичне керівництво з розладів мислення, 4-ий перегляд)
EAN	- european academy of neurology (Європейська академія неврології)
EDSS	- expanded disability status scale (розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації)
EMA	- european medicines agency (європейське агентство з лікарських засобів)
FDA	- food and drug agency (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів)
FSMC	- the fatigue scale for motor and cognitive functions (шкала втомлюваності для моторики та оцінки когнітивних функцій)
GLOBOCAN	- global cancer statistics (всесвітні показники захворюваності та поширеності злоякісних захворювань)
ICF	- international classification of functioning, disability and health (міжнародна класифікація функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я)
IFNβ1a	- interferon-beta 1a (інтерферон бета 1a)
IHS	- international headache association (міжнародна асоціація головного болю)
IQWiG	- institute for quality and efficiency in health care (інституту якості та ефективності охорони здоров'я)

ISK	- intermittent self-catheterization (переривчаста самокатетеризація)
IvIg	- intravenous immunoglobulins (внутрішньовенні імуноглобуліни)
JCV	- John Cunningham virus (поліомавірус людини 2, вірус JC, вірус Джона Каннінгема)
MBP	- myelin basic protein (основний білок мієліну)
MHRA	- medicines and healthcare products regulatory agency (агентство з регулювання лікарських засобів і товарів медичного призначення Великої Британії)
MOG	- myelin oligodendrocyte glycoprotein (мієлін олігодендроцитарний глікопротеїн)
MOGAD	- myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease (розлади, асоційовані з антитілами до мієлінових олігодендроцитів, глікопротеїнів)
MOG-IgG	- myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG (антитіла до мієлін олігодендроцитарного глікопротеїну)
MOGSD	- myelin oligodendrocyte glycoprotein spectrum disorders (спектр розладів мієлін олігодендроцитарного глікопротеїну)
MRZ	- measles, rubella, zoster reaction (реакція на виявлення інтрацелюлярного синтезу антитіл до вірусів кору, краснухи, оперізуючого герпесу)
MSFC	- multiple sclerosis functional composite (композитна функціональна шкала розсіяного склерозу)
NEDA	- no evidence of disease activity (відсутність ознак активності хвороби)
NICE	- national institute for health and care excellence (Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги — виконавчий позавідомчий державний орган Департаменту охорони здоров'я Об'єднаного Королівства)
NMOSD	- neuromyelitis optica spectrum disorders (спектр оптикомієліт-асоційованих розладів)
PDE-5	- phosphodiesterase-5 inhibitor (інгібітор фосфодіестерази-5)
POMS	- multiple sclerosis with pediatric onset (розсіяний склероз з педіатричним початком)
PPTNS	- percutaneous posterior tibial nerve stimulation (черезшкірна стимуляція заднього великогомілкового нерва)
PRES	- posterior reversible encephalopathy syndrome (синдром задньої оборотної енцефалопатії)
PRO	- patient -reported outcome (результат, про який повідомляє пацієнт)
SARS-CoV-2	- severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (важкий гострий респіраторний синдром викликаний коронавірусом-2)
SDMT	- symbol digit modalities test (тест на зіставлення символів та цифр)
SSEP	- Somatosensory evoked potentials (соматосенсорні викликані потенціали)
tDCS	- transcranial direct current stimulation (транскраніальна стимуляція постійним струмом)
TNF	- tumor necrosis factor (фактор некрозу пухлин)
TPTNS	- transcutaneous posterior tibial nerve stimulation (транскутанна стимуляція заднього великогомілкового нерва)
VZV	- varicella zoster virus (вірус вітряної віспи)
WEIMuS	- Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose (Вюрцбурзький опис втоми при РС)
9-HPT	- nine hole peg test (тест з 9-ма кілочками та дірочками)

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Даний новий клінічний протокол медичної допомоги (далі – НКПМД) відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами)- клінічна настанова, обрана Міністерством охорони здоров'я України для її застосування на території України як клінічного протоколу без проходження процедури її адаптації; визначає процес надання медичної допомоги при певному захворюванні; затверджується Міністерством охорони здоров'я України як текст нового клінічного протоколу. Даний НКПМД створено на основі клінічної настанови *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen* / **Діагностика та терапія розсіяного склерозу, розладів спектру оптиконевромієліту та захворювань, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну – німецького товариства неврології – 2023**, що була обрана мультидисциплінарною робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги дорослим пацієнтам із розсіяним склерозом (далі - РС) та ґрунтується на доступних до цього часу даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки діагностичних та лікувальних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Члени мультидисциплінарної робочої групи визначили, що настанова німецького товариства неврології є найбільш прийнятною для системи охорони здоров'я України з точки зору доступності діагностичних та лікувальних заходів, доступності викладення рекомендацій та можливості їх використання у реальних умовах. З повним текстом документу, методологією його створення, інструментами для впровадження та доказовою базою, на підставі якої сформовані ключові рекомендації можна ознайомитись за посиланням https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050I_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2023-04_01.pdf.

До тексту даного НКПМД не включено розділ щодо підходів до діагностики та лікуванню захворювань, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну (MOG-IgG), а також розладів спектру оптиконевромієліту (NMOSD), оскільки наявна розроблена клінічна настанова, заснована на доказах та затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 22.08.2023 № 1506 Стандарт медичної допомоги «Діагностика та лікування спектру оптикомієліт-асоційованих розладів», що розміщені у Реєстрі медико-технологічних документів за посиланням: <https://www.dec.gov.ua/mtd/diagnostyka-ta-likuvannya-spektru-optykomiyelit-asoczijovanyh-rozladiv/>.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen

ВСТУП

I. Обґрунтування необхідності клінічної настанови

У Німеччині на розсіяний склероз (далі - РС) страждають близько 280 000 осіб, і він є найпоширенішим хронічним запальним захворюванням ЦНС у молодих людей. У 2021 році була опублікована повна нова версія змісту настанови, яка востаннє була розроблена у 2012 році, як настанова S2k. Ця нова версія стала необхідною для того, щоб оцінити нові знання та варіанти терапії, отримані в результаті інтенсивних досліджень і розробок протягом останніх років, і таким чином підтримати найкращий догляд за хворими на РС на основі поточного стану знань.

Крім того, було вирішено постійно переглядати новостворену настанову S2k (настанову на основі консенсусу) як настанову, що оновлюється (Living Guideline). Таке перше оновлення тепер доступне тут.

Діагностика і терапія РС та пов'язаних із ним захворювань вимагають рішень, що повинні прийматися спільно лікарем і хворим. Для того, щоб надати більшої ваги точці зору тих, кого це стосується, участь тих, кого це стосується, у створенні, розробці та оновленні цієї настанови має велике значення.

II. Цілі клінічної настанови

Метою цієї настанови є підсумувати сучасні знання щодо діагностики та терапії РС та пов'язаних із ним захворювань. Однак навіть сьогодні існує мало або недостатньо доказів для багатьох питань, що стосуються повсякденного життя. Для того, щоб мати можливість також розглянути вказані аспекти, ця настанова структурована як настанова S2k на основі консенсусу, яка може надавати орієнтовані на дії рекомендації щодо багатьох тем, пов'язаних із охороною здоров'я, через рішення більшості. Ця клінічна настанова носить рекомендаційний характер і в ній не накладають жодних нових обмежень на вибір медикаментозної терапії.

У цьому сенсі настанова S2k, також у першій редакції, представлена тут як діюча настанова, стосується поточних стандартів діагностики, невідкладної терапії рецидивів та профілактичної імуномодуючої терапії розсіяного склерозу, розладів спектру оптиконевромієліту та захворювань, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну. Усі доступні імунотерапії представлені та оцінені з точки зору ефективності, безпеки та переносимості. Ще однією метою цієї настанови є опис лікування розсіяного склерозу в особливих життєвих ситуаціях, таких як вагітність, у дітей та людей похилого віку, багато місця також було відведено симптоматичній терапії РС.

Методичні рекомендації дотримуються, зокрема, основних принципів медичної етики: поваги до пацієнта та незаподіяння шкоди ¹.

III. Цільова група пацієнтів

Особи з підозрою на хронічне запальне захворювання ЦНС, хворі на рецидивуючий або прогресуючий РС (включаючи дітей/підлітків, вагітних жінок і людей похилого віку).

IV. Сфера застосування

Рекомендації мають застосовуватися до всіх сфер надання допомоги (амбулаторне лікування, амбулаторна спеціалізована медична допомога, денний стаціонар, стаціонар, клініка невідкладних станів, спеціалізована клініка, реабілітаційна клініка) і поширюватися від діагностики рецидиву та симптоматичної терапії до імунотерапії.

¹ T. L. Beauchamp & JF Childress: Principles of Biomedical Ethics, 2009. Oxford University Press

V. Адресати клінічної настанови

Рекомендації призначені для неврологів, нейрорадіологів, гінекологів, педіатрів, урологів, реабілітологів та фізичних терапевтів, які працюють у приватних/амбулаторних і (частково) стаціонарних лікарнях, а також для самих пацієнтів.

VI. Що нового?

Група експертів, яка працювала над переглядом оновленої настанови на 2022/23 рік, налічує загалом 35 членів. У період з лютого по листопад 2022 року 65 рекомендацій і заяв було переглянуто або створено заново під час восьми відеоконференцій і чотирьох онлайн-голосувань за допомогою методу Delphi. Усі заяви та рекомендації ґрунтуються на доказах, доступних станом на листопад 2022 року.

Правління наступних професійних товариств підтримують і схвалили настанову: швейцарське неврологічне товариство (SNG-SSN); австрійське товариство неврології (ÖGN); професійна асоціація німецьких неврологів (BDN) e. v.; професійна асоціація німецьких неврологів (BVDN) e. v.; німецьке товариство гінекології та акушерства (DGGG) e. v.; німецьке товариство дитячої та підліткової медицини (DGKJ) e. v.; німецьке товариство нейрорадіології (DGNR) e. v.; німецьке товариство нейрореабілітації (DGNR) e. v.; німецьке товариство психіатрії та психотерапії, психосоматики та неврології (DGPPN) e. v.; німецьке товариство урології (DGU) e. v.; німецькомовне товариство параплегіології (DMGP) e. v.; німецьке товариство розсіяного склерозу (DMSG) Bundesverband e. v.; німецька асоціація фізіотерапії (ZVK) e. v.; товариство нейропедіатрів (GNP) e. v.; незалежна ініціатива неврологів NeurologyFirst; дослідницька група з вивчення оптичного невромієліту (NEMOS).

У поточну настанову, що оновлюється, внесено такі оновлення та доповнення порівняно з настановою S2k від 2021 року:

- В оцінці активності захворювання та прийнятті рішень щодо лікування більше значення надається МРТ- дослідженням (розділ А).
- Офатумумаб, який з того часу був схвалений, було віднесено до категорії ефективності 3, так само як і існуючі антитіла до CD20.
- Фінголімод, озанімод і нещодавно схвалений понесімод розглядаються разом із сипонімодом як група речовин модуляторів рецепторів S1P (розділ А).
- Мітоксантрон більше не слід використовувати для лікування РС (рекомендація A19).
- Були розширені рекомендації щодо лікування РС та NMSOD під час вагітності та годування груддю (розділи С та Е).
- Рекомендації щодо імунотерапії AQP4-IgG-позитивного NMOSD були повністю переглянуті з урахуванням нещодавно затверджених антитіл до інебілізумабу та сатралізумабу (розділ Е).
- Рекомендації щодо симптоматичної терапії були переглянуті та доповнені із залученням інших професійних товариств (розділ D).
- Оновлено описи окремих речовин для імунотерапії РС (Розділ В).
- Що стосується конкретних відмінностей у схваленнях згаданих препаратів у Швейцарії, зверніться до поточного коментаря швейцарського неврологічного товариства (<https://www.mdpi.com/2514-183X/7/1/2>).

VII. Короткий огляд найважливіших рекомендацій

Діагностика РС

Діагностика РС була спрощена та полегшена завдяки перегляду критеріїв МакДональда. У рамках уточнення діагнозу слід провести МРТ-сканування, використовуючи стандартизовані послідовності, та дослідження ліквору. Подальші лабораторні дослідження для широкої диференціальної діагностики необхідні лише за наявності конкретної клінічної підозри на інше захворювання.

Терапія рецидиву РС

При загостренні показання до терапії глюкокортикостероїдами (ГКС) повинні бути визначені залежно від тяжкості загострення, переносимості та ефективності будь-якої попередньої терапії ГКС високими дозами, супутніх захворювань і відносних протипоказань до їх застосування. Стандартом лікування є, перш за все, лікування ГКС у високих дозах з внутрішньовенним введенням метилпреднізолону; однак пероральне введення може бути альтернативою.

Якщо неврологічний дефіцит, що викликає інвалідизацію, зберігається, аферезну терапію можна розглянути перед лікуванням ГКС високою або максимальною дозами, якщо індивідуальна ситуація не дозволяє внутрішньовенну пульсову терапію ультрависокими дозами ГКС або пацієнт вже дуже добре відповів на лікування аферезом під час попереднього загострення.

Імунотерапія рецидивуючого РС

Велика кількість імунотерапевтичних засобів все більше дозволяє адаптувати терапію РС до перебігу захворювання та індивідуального профілю ризику. Цілі імунотерапії повинні полягати в запобіганні або зниженні клінічної активності захворювання та підтримці якості життя пацієнтів. Іншою метою має бути зменшення субклінічної активності хвороби, яка вимірюється за допомогою магнітно-резонансної томографії. Перед початком лікування необхідно узгодити з пацієнтом реалістичні цілі терапії.

Імунотерапія РС повинна базуватися на активності захворювання (лікування до досягнення цілі).

Імунотерапія повинна бути розпочата у людей з клінічно ізольований синдром (далі – КІС) або РС. Імунотерапія повинна бути запропонована пацієнтам, які не лікувались з рецидивуюче-ремітуючим розсіяним склерозом (далі – РРРС), якщо протягом двох попередніх років було виявлено принаймні один клінічно об'єктивний рецидив або активність на МРТ.

Відповідно до впливу на зниження частоти рецидивів, імунотерапевтичні препарати слід розділити на 3 категорії:

- категорія ефективності 1 (бета-інтерферони, фумарати, глатимероїди, терифлуномід);
- категорія ефективності 2 (кладрибін, модулятори рецепторів S1P);
- категорія ефективності 3 (алемтузумаб, анти-CD20 антитіла: окрелізумаб, ритуксимаб (застосування поза зареєстрованими показаннями), офатумумаб, наталізумаб).

Речовини категорії ефективності 1 призначаються за відсутності високоактивного перебігу РС. Речовини категорій ефективності 2 і 3 слід пропонувати пацієнтам, які раніше не отримували лікування, за наявності високоактивного перебігу.

У пацієнтів, які раніше не отримували лікування, можна діагностувати високоактивний перебіг, якщо (а) рецидив призвів до серйозного дефіциту, що стосується повсякденного життя після того, як терапія рецидиву була вичерпана та/або (b) є погане відновлення після перших двох рецидивів та/або (c) є висока частота рецидивів та/або (d) при досягненні EDSS \geq 3,0 протягом першого року та/або (e) є залучення пірамідного шляху протягом першого року захворювання та/або (f) якщо на момент встановлення діагнозу наявні такі результати МРТ: \geq 2 вогнищ, що накопичують контраст, і високе навантаження T2 - вогнищами з особливим акцентом на спінальних або інфратенторіальних ураженнях.

Пацієнти із активним перебігом захворювання, які проходять терапію препаратами категорії ефективності 1, мають бути переведені на препарат категорії ефективності 2 або 3 залежно від ступеня активності захворювання.

Активний перебіг РС можна діагностувати у пацієнтів, якщо під час імунотерапії (а) є принаймні один об'єктивно підтверджений клінічний рецидив або (b) можливий клінічний рецидив і принаймні одне нове типове для РС ураження на МРТ або (c) у разі перебігу без рецидивів на МРТ виявляється, принаймні два рази, поява одного нового типового для РС вогнища протягом двох років спостереження або (d) у певний момент часу на МРТ виявляється значне збільшення навантаження T2 - вогнищами.

У категорії ефективності 3 антитіла до CD20 мають бути терапією першого вибору для пацієнтів із серопозитивними антитілами до JCV, незалежно від рівня титру.

Імуноterapia прогресуючого РС

Згідно з наявними на сьогодні даними та дослідженнями, лише анти-CD20 антитіла окрелізумаб і ритуксимаб слід використовувати для лікування первинно прогресуючого РС (ППРС). У пацієнтів старше 50 років, особливо за відсутності запальної активності на МРТ, показання для використання анти-CD20 антитіл при ППРС повинні бути дуже обмеженими.

При активному вторинно прогресуючому розсіяному склерозі (ВПРС) можна розглянути використання сипонімоду, бета-інтерферонів, кладрибіну та анти-CD20. Молодий вік, коротка тривалість захворювання, низький ступінь інвалідації, часті рецидиви або швидке збільшення інвалідації та ознаки запальної активності на МРТ є аргументами на користь імунотерапії.

Тривалість терапії та закінчення терапії

Для пацієнтів, які мали низьку активність захворювання перед початком імунотерапії та не виявляли активності захворювання під час терапії препаратом з категорії ефективності 1, можна розглянути можливість припинення терапії через період щонайменше п'ять років, якщо пацієнт цього бажає.

Симптоматична терапія

Слід регулярно запитувати про симптоми РС, бажаним є використання стандартизованого контрольного списку. У разі виявлення функціональних розладів пацієнту слід запропонувати відповідне лікування з урахуванням профілю побічних ефектів.

У разі обмеження рухової функції немедикаментозну терапію слід проводити за допомогою однієї або кількох різноманітних методик, оцінених у рекомендаціях німецького товариства нейрореабілітації (DGNR). Якщо основна увага зосереджена на опусканні стопи, слід розглянути використання ортезу або функціональну електростимуляцію перонеальних м'язів.

Щоб зменшити втомлюваність, необхідно запропонувати фізичне тренування (тренування на витривалість у поєднанні з силовими тренуваннями) та охолодження на додаток до раніше рекомендованих немедикаментозних засобів.

У всіх хворих необхідно звертати увагу на розлади функції сечового міхура (нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів), запитати про полакіурію/ніктурію, нав'язливі позиви до сечовипускання, епізоди нетримання сечі, уповільнене сечовипускання/затримку сечі та частоту інфекцій сечовивідних шляхів за останні шість місяців. Крім збору анамнезу та кількості зафіксованих епізодів інфекцій сечовивідних шляхів за останні шість місяців, для діагностики нейрогенної дисфункції нижніх сечовивідних шляхів необхідні журнал сечовипускання та УЗД сечового міхура з визначенням залишкової сечі.

Паліативну допомогу слід надавати відповідно до критеріїв нової настанови EAN щодо паліативної медицини при РС, цієї настанови та - у випадку появи симптомів незалежних від РС, а також при психологічних, соціальних і релігійних проблемах - настанови DGP.

Мультиmodalьна реабілітація завжди повинна бути спрямована на наявні індивідуальні порушення (інвалідацію) згідно ICF. Цілі терапії також повинні бути розроблені спільно пацієнтами та лікарями, як складові структурованого процесу.

А. Розсіяний склероз: Діагностика - Терапія рецидивів - Імуноterapia

А.1 Діагностика, диференціальна діагностика, прогноз

А.1.1 Визначення та епідеміологія

Розсіяний склероз (РС) є найпоширенішим аутоімунним захворюванням центральної нервової системи (ЦНС), при якому мають місце мультифокальні ураження ЦНС, які можуть клінічно проявлятися у вигляді дефіциту в усіх неврологічних функціональних системах, і виникати епізодично (у вигляді рецидивів) або перебігати з прогресуванням. У фазі рецидиву захворювання периферичний імунний відділ - особливо лімфоцити - можливо, має вирішальне значення. При прогресуючій формі на прогресування захворювання істотно впливають процеси в ЦНС. В такому разі периферичний імунний відділ має лише другорядне значення для прогресування захворювання (Nemmer та співавт., 2015).

Захворювання зазвичай починається у віці від 20 до 40 років; однак віковий діапазон може розширюватися від дитинства до старості. У найпоширенішій формі (рецидивуюче-ремітуючий РС (РРРС)) жінки хворіють у 2-3 рази частіше, ніж чоловіки.

Понад 2 млн людей у всьому світі страждають від РС (Browne та співавт., 2014). Згідно з поточними епідеміологічними даними контрактного медичного обслуговування для тих, хто має державне медичне страхування, поширеність РС у Німеччині становила 0,34 % у 2019 році (Holstiege та співавт., 2022). Екстраполюючи на загальну кількість населення Німеччини, це відповідає приблизно 280 000 пацієнтів. Останніми роками спостерігають значне зростання поширеності захворювання (Daltrozzo та співавт., 2018; Holstiege та співавт., 2022) - у 1997 році в Німеччині було приблизно 120 000 таких пацієнтів (Hein та співавт., 2000). Незрозуміло, чи це збільшення зумовлене фактичним зростанням захворюваності, чи новими діагностичними критеріями, які дозволяють покращити ранню діагностику.

Згідно з поточними даними медичних страхових компаній, у 2017 році близько 80% хворих на РС у Німеччині страждали від РРРС, близько 15 % від ВПРС і близько 5 % від ППРС (Engelhard та співавт., 2022).

А.1.2 Діагностика

Для діагностики РС необхідні клінічні симптоми та ознаки РС, що підтверджують часову дисемінацію (ЧД) і просторову дисемінацію (ПД) (див. рис. А1).

Рисунок А1: Критерії МакДональда 2017 (Thompson та співавт., 2018)

Критерії діагностики РРС:		
кількість рецидивів	об'єктивні ураження	додаткові необхідні критерії
2 або більше	2 або більше	немає
2 або більше	1	ПД: інший напад з об'єктивним ураженням або МРТ-ПД*
1	2 або більше	ЧД: ще одне загострення або МРТ-ЧД** або наявність ОКС в лікворі
1	1	ПД/ЧД

* МРТ-ПД (МРТ-просторова дисемінація): принаймні по одному гіперінтенсивному ураженні на T2[#] у принаймні в 2 з 4 ділянок^{###}: перивентрикулярній, кортикальній/юкстакортикальній^{####}, інфратенторіальній, спінальній.

** МРТ-ЧД (МРТ-часова дисемінація): одночасна наявність вогнищ, що накопичують контраст і вогнищ, що не накопичують контраст[#] або нове гіперінтенсивне ураження T2[#] під час повторного МРТ.

- симптомні та безсимптомні ураження враховуються однаково

- так звані критерії Swanton (використовуються з критеріями МакДональда 2010)

- юкстакортикальні вогнища: ураження мозкової речовини, що досягає або охоплює частину кори

Критерії діагностики ППРС:

Клінічне прогресування протягом принаймні 1 року (проспективне або ретроспективне) і два з наступних критеріїв:

- принаймні одне гіперінтенсивне ураження T2[#] в одній з ділянок: перивентрикулярній, кортикальній/юкстакортикальній або інфратенторіальній
 - принаймні два гіперінтенсивних спінальних ураження на T2[#]
 - виявлення ліквор-специфічних ОКС
- # - симптомні та безсимптомні ураження враховуються однаково

РС є діагнозом виключення. Додатковою вимогою є відсутність кращого пояснення (Thompson та співавт., 2018) для симптомів або параклінічних ознак пацієнта.

Критерії МакДональда використовуються з 2001 року і дозволяють адекватно підтвердити діагноз РС або суто клінічно, або за допомогою параклінічних знахідок. Основна увага тут приділяється результатам МРТ, яке застосовується для визначення як просторової, так і часової дисемінації після першої клінічної події. Ці критерії МРТ кілька разів переглядали та спрощували, востаннє їх переглядали в 2017 році (Thompson та співавт., 2018). Згідно з останнім переглядом, виявлення специфічних ОКС у СМР може замінити підтвердження дисемінації в часі на основі МРТ.

A.1.3 Прогресуючі форми РС

Традиційно розрізняють наступні форми РС (Lublin та співавт., 1996):

- Рецидивуюче-ремітуючий РС (РРРС): найпоширеніша початкова форма; характеризується рецидивами з повним або неповним зникненням симптомів.
- Вторинно-прогресуючий РС (ВПРС): розвивається після РРРС; характеризується прогресуванням інвалідизації із загостреннями або без них. Не існує єдиного визначення тривалості прогресування, щоб визначитися з розвитком ВПРС; часто потрібен незалежний від рецидиву період прогресування щонайменше від шести до дванадцяти місяців (Plantone та співавт., 2016).
- Первинно-прогресуючий РС (ППРС): прогресування інвалідизації від самого початку захворювання. Можуть виникати ізольовані загострення.

Інша категорія, включена до критеріїв Макдональда, така - клінічно ізольований синдром (КІС): передбачуваний перший клінічний прояв РС; характеризується розвитком неврологічного дефіциту, що відповідає симптомам розсіяного склерозу, але який ще не може бути діагностований як РС, оскільки не відповідає критерію поширення в часі (Lublin та співавт., 2014).

Однак для діагностики КІС необхідно довести просторове поширення уражень ЦНС. Отже, ізольований неврит зорового нерва або ізольований мієліт не є КІС, якщо відсутня просторова дисемінація на МРТ.

Оскільки поточна версія критеріїв МакДональда 2017 року (Thompson та співавт., 2018) значно полегшує визначення критерію дисемінації у часі, діагноз РРРС можна поставити раніше, і частка діагнозу КІС значно зменшилася.

Запальні явища, при яких не виконуються критерії ЧД (часової дисемінації)/ПД (просторової дисемінації) та не пов'язані з іншою клінічною картиною (наприклад, NMOSD), класифікуються як демієлінізація неясного генезу.

Востаннє класифікація форм РС була переглянута в 2013 році (Lublin та співавт., 2014). Категорія так званого прогресуючого рецидивуючого РС (РРРС), яка існувала до того часу, але рідко використовувалася або використовувалася неправильно через неточне визначення, була скасована, а інші форми перебігу були додатково диференційовані шляхом опису активності та прогресування. На додаток до КІС, можна виділити такі типи перебігу:

- Рецидивуюче-ремітуючий РС (РРРС): активний/неактивний
- Вторинно-прогресуючий РС (ВПРС): активний і прогредієнтний/активний і не прогредієнтний/неактивний і прогредієнтний/неактивний і не прогредієнтний
- Первинно-прогресуючий РС (ППРС): активний і прогредієнтний/активний і не прогредієнтний/неактивний і прогредієнтний/неактивний і не прогредієнтний

Потрібно зазначити, що поява рецидивів та/або активність на МРТ (накопичення контрастної речовини, або нові/збільшені ураження на T2), прогресування незалежне від рецидиву, об'єктивне прогресування інвалідизації, - у кожному випадку пов'язане з певним періодом часу, наприклад, попереднім роком (Lublin та співавт., 2014).

Настанова також пропонує визначення ймовірно дуже активного РС у пацієнтів з рецидивуючим перебігом, які раніше не отримували лікування (див. твердження A27).

Іншою категорією є радіологічно ізольований синдром (РІС), який за визначенням не є формою РС. Він характеризується випадковими знахідками на МРТ, які відповідають РС, але без клінічних або анамнестичних симптомів, характерних для РС. За словами Okuda (Okuda та співавт., 2009), мають бути овальні, чітко обмежені, гомогенні T2-гіперінтенсивні ураження діаметром щонайменше 3 мм, які відповідають принаймні трьом із чотирьох критеріїв Barkhoff (≥ 1 ураження, що накопичує контрастну речовину або ≥ 9 T2 гіперінтенсивних ураження; ≥ 1 інфратенторіальне ураження; ≥ 1 юкстакортикальне ураження; ≥ 3 перивентрикулярні ураження) (див. рекомендацію A21).

З точки зору регулювання лікарських засобів, також важливою є класифікація форм прогресування РС Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) (ЕМА 2015). Воно виділяє РРС (рецидивуючий РС: РС із рецидивами), ВПРС та ППРС, причому РРС включає РПРС та ВПРС із рецидивами (тобто активний ВПРС). КІС не є незалежною категорією, але може бути включений в інструкцію для медичного застосування як окреме показання для деяких лікарських засобів.

A.1.4 Прогноз

Когортні дослідження 1980-х років все ще часто використовують для відповіді на питання про прогноз. У цих дослідженнях близько 50 % усіх пацієнтів досягли ступеня непрацездатності (EDSS принаймні 6,0) через 15 років, і близько у 50 % усіх хворих на РПРС розвинувся ВПРС після того, як хвороба прогресувала протягом приблизно 20 років (Confavreux та співавт., 1980; Weinshenker та співавт., 1989). Однак останні когортні дослідження 2010-х років надають надійні докази того, що прогноз зараз значно кращий (Tintoré та співавт., 2015; Bsteh та співавт., 2016; Cree та співавт., 2016). Відповідно до цих досліджень, наприклад, менше 10 % усіх пацієнтів досягають EDSS 6,0 через 10 або 16 років. У довгостроковому спостереженні за когортою КІС у Лондоні менше 40 % пацієнтів досягли EDSS 6,0 або вище через 30 років, хоча менше 10 % пацієнтів коли-небудь отримували імунотерапію (Chung та співавт., 2020). З поправкою на вік смертність від РС також знизилася в Німеччині між 1990 і 2016 роками (Global Burden of Disease (GBD), Глобальний тягар хвороб, 2016). Причини кращого прогнозу РС частково, але не виключно, можна знайти в покращенні терапевтичних підходів. Іншими факторами є ефекти неоднорідності популяції через більш ранню та більш чутливу діагностику та, можливо, незалежний факт, що тяжкість РС, виміряна щорічною частотою рецидивів у нелікованих пацієнтів, у середньому зменшилася за останні роки (Sørensen та співавт., 2020). У цьому відношенні загальні довідкові цифри щодо прогресування захворювання не підходять для індивідуального консультивання пацієнтів.

Це стосується і прогностичних факторів. Час досягнення EDSS 4 вважається прогностично значущим. Багато досліджень показали, що чоловіча стать і більш пізній початок захворювання є прогностично несприятливими демографічними факторами. Полісимптомний початок захворювання, моторні, мозочкові або сфінктерні симптоми, а також неповна ремісія або висока частота рецидивів на початку захворювання також вважаються прогностично несприятливими (Bergamaschi 2006; Malpas та співавт., 2020; Le та співавт., 2021). Дані останніх досліджень, проведені із залученням великих когорт людей із КІС, також показують, що кількість вогнищ, виявлених на МРТ під час діагностики, та збільшення їх на ранній стадії захворювання корелюють з балом EDSS (Chung та співавт., 2020; Tintoré та співавт., 2020).

A.1.5 Диференціальна діагностика

Сучасні критерії МакДональда (Thompson та співавт., 2018) дають змогу діагностувати РС на ранніх стадіях. Однак результати МРТ, що лежать в основі цієї діагностики, не є специфічними для захворювання, і при зростаючому спрощенні необхідних результатів МРТ можна очікувати підвищення кількості хибнопозитивних діагнозів. Тут може допомогти стандартизація МРТ-зображень (Lukas та співавт., 2015; Rovira та співавт., 2015). Щоб гарантувати точність діагнозу, можливі диференціальні діагнози РС повинні бути малоймовірними самі по собі або бути послідовно виключеними (Miller та співавт., 2008; Solomon та співавт.).

Таким чином, ретельний збір анамнезу і неврологічне обстеження є основою діагностичного процесу при РС, а дослідження СМР (Tumani та співавт., 2019) є важливим параклінічним результатом на додаток до МРТ діагностики.

Стандартна «лабораторна панель» не потрібна (Becker та співавт., 2017).

Рекомендація A1 (сильний консенсус): З метою діагностики та диференціальної діагностики кожному пацієнту з підозрою на РС необхідно провести такі обстеження:

- МРТ головного мозку (послідовності: FLAIR аксіальний і сагітальний або 3D ізотропний, T2-зважений аксіальний або 3D ізотропний, T1-зважений до і після введення контрастної речовини, товщина шару максимум 3 мм; роздільна здатність максимум 1 x 1 мм).
- МРТ спинного мозку (послідовності: T2-зважений сагітальний та аксіальний по всьому спинному мозку, T1-зважений сагітальний до та після введення контрастної речовини, товщина зрізу не більше 3 мм сагітально або 5 мм аксіально; роздільна здатність сагітальний максимум 0,75 x 0,75 мм, аксіальний максимум 0,5 x 0,5 мм).
- Дослідження СМР (підрахунок клітин та їх диференціація, коефіцієнт лактату, альбуміну та Ig за Рейбером, визначення ліквор-специфічних ОКС).
- Серологічне дослідження на бореліоз та сифіліс (у сироватці крові, якщо результат позитивний - також у лікворі)

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A2 (Консенсус): Також можна розглянути тестування на інтратекальне утворення антитіл проти вірусів кору, краснухи та вітряної віспи (реакція MRZ).

- Електрофізіологічні методи дослідження (особливо зорові викликані потенціали) можуть бути розглянуті, особливо для диференціальної діагностики.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А3 (Консенсус): Проте завжди слід проводити додаткове лабораторне або діагностичне обстеження, якщо є ознаки можливого іншого діагнозу, наприклад:

- Діагностичні аномалії ліквору: відсутність ОКС у лікворі; плеоцитоз $> 50/\text{мкл}$, виражене порушення функції ГЕБ, інтратекальний синтез IgA:
 - диференціальний діагноз з вірусними або бактеріальними інфекціями; іншими (системними) аутоімунними захворюваннями; хворобами судинного генезу
- Аномалії МРТ: масивні ураження, злиті медулярні ураження на початковій стадії, вогнищеві атрофії (мозолисте тіло, мозочок), ураження базальних гангліїв, посилення менінгеальних оболонок, поперечний мієліт, ураження задніх канатиків спинного мозку:
 - диференціальний діагноз з демієлінізуючими або гранулематозними захворюваннями, вірусним енцефалітом, лейкоцистозними/нейрогенетичними захворюваннями, дегенеративними захворюваннями ЦНС, аліментарно-токсичними захворюваннями, неопластичним менінгеозом
- Демографічні та анамнестичні відхилення: старший вік перших проявів (> 55 років), позитивний анамнез системних захворювань (очей, вух, легенів, серця, нирок, периферичної нервової системи, скелета), імунна недостатність, відповідний профіль серцево-судинного ризику, позитивний сімейний анамнез (нейро)генетичних захворювань, спеціальна дієта або порушення всмоктування, анамнез прийому ліків (наприклад: інгібітори TNF-альфа, інгібітори контрольних точок):
 - диференціальний діагноз з судинними захворюваннями, ревматологічними захворюваннями, генетичними захворюваннями, метаболічно-токсичними захворюваннями, (опортуністичними) інфекціями
- Клінічні ознаки: тривалість (наприклад, раптова поява або постійне поглинання контрастної речовини в місцях ураження), супутні загальні симптоми (наприклад, лихоманка, симптоми В(бі) незвичайні симптоми (постійний головний біль, епілептичні напади, зміни шкіри/слизової оболонки, проблеми з суглобами, залучення черепно-мозкових нервів, менінгізм):
 - диференціальний діагноз з запальними/інфекційними захворюваннями, захворюваннями судин, пухлинами.
- Топологічні аномалії: двосторонній неврит зорового нерва, поздовжньо-поширений поперечний мієліт, синдроми ураження стовбура мозку:
 - диференціальний діагноз з іншими запальними захворюваннями (наприклад, NMOSD), судинні/токсичні/інфекційні захворювання.

Перевірено у 2022 р.

А.2 Лікування рецидивів РС

А.2.1 Визначення рецидиву РС

Рецидив (загострення, екзацербация) РС визначається як поява нового неврологічного дефіциту або реактивація раніше встановленого неврологічного дефіциту, про який можна повідомити суб'єктивно або об'єктивно під час огляду та який:

- a. триває не менше 24 годин і
- b. виникає з інтервалом > 30 днів від початку попередніх рецидивів і
- c. виникає не внаслідок підвищення температури тіла (феномен Утхоффа або наявність інфекції) і що не спричинено жодною іншою фізичною або органічною причиною (Polman та співавт., 2011).

Як правило, рецидив проявляється у вигляді неврити зорового нерва, вогнищового супратенторіального або мозочкового, або стовбурового синдрому, або неповного мієліту. Однак також можуть виникати атипові прояви: наприклад, нейропсихіатричні симптоми, ізольовані нейрокогнітивні симптоми, включаючи ізольовану втому, епілептичні напади, неспецифічні енцефалопатії/головний біль (Thompson та співавт., 2018).

За визначенням, поодинокі пароксизмальні епізоди, що тривають кілька секунд або хвилин (такі як тонічні спазми, невралгія трійчастого нерва), не класифікуються як рецидиви. Однак, епізоди такого типу, що тривають понад 24 години, можна вважати рецидивом (Polman et al. 2011).

A.2.2 Лікування рецидивів РС

A.2.2.1 Терапія глюкокортикостероїдами

Лікування рецидивів РС метилпреднізолоном (МП) вважається встановленим стандартом терапії (Grauer та ін., 2001; Консенсусна група з терапії розсіяного склерозу, 2008), навіть якщо доступно лише кілька значущих досліджень (див. Таблицю A1). Кокранівський огляд порівнював рандомізовані та подвійні сліпі контрольовані дослідження глюкокортикостероїдів (ГКС) або адренкортикотропний гормон (АКТГ) з плацебо при загостреннях РС, які були опубліковані до 2013 року (Citerro та співавт., 2013). Відповідно до цього було проведено шість досліджень між 1961 і 1998 роками, в яких було рандомізовано загалом 377 пацієнтів (199 - отримували ГКС, 178 - плацебо). Чотири дослідження вивчали ефект метилпреднізолону (МП) (140 осіб) і два дослідження - АКТГ (237 особи). МП і АКТГ були ефективними для зменшення рецидивів протягом перших п'яти тижнів лікування. Неможливо довести, чи це може запобігти новим рецидивам або зменшенню тривалої непрацездатності. Порівняння обох ГКС виявили кращий ефект МП, ніж АКТГ. Інтервал (менше або більше двох тижнів) між початком рецидиву та рандомізацією не мав прогностичної відповіді.

У більш широкому дослідженні за участю пацієнтів із невритом зорового нерва як можливим першим проявом РС досліджувався ефект терапії ГКС у високих дозах порівняно з низькими дозами пероральної терапії або плацебо; тільки у 6% пацієнтів вже був діагностований РС (Beck та співавт., 1992). Що стосується контрастного зору та поля зору (первинні кінцеві точки), а також гостроти зору (вторинна кінцева точка), група високої дози одужала швидше, ніж група плацебо (на 4-й і 15-й день відповідно). Через шість місяців не було значної різниці між групами лікування щодо гостроти зору. Однак поле зору та контрастна чутливість, а також колірний зір були кращими в групі, яка отримувала високі дози.

Ризик розвитку остаточно встановленого РС не зменшувався в осіб, які отримували терапію ГКС у високих дозах порівняно з терапією низькими дозами або плацебо (Beck та співавт., 1993 та 1995). Також не спостерігалось впливу на функціональний результат через три та п'ять років (Beck та ін., 1995; дослідницька група оптичного невриту, 1997).

Вибір препарату ГКС

Метилпреднізолон має перевагу внаслідок менш виражених побічних ефектів мінералокортикоїдів з вищою спорідненістю до рецепторів і кращим проникненням у спинномозкову рідину, ніж преднізолон (огляд у Grauer та співавт., 2001).

Метилпреднізолон - активна речовина ГКС, яка найчастіше використовувалася в дослідженнях (див. таблицю A1); порівняльні дослідження щодо різних діючих речовин у лікуванні рецидивів не існують.

Рекомендація A4 (Консенсус): Показання до терапії рецидиву ГКС повинні залежати від його тяжкості (вплив на загальний бал EDSS або бали окремих функціональних систем або симптоми, що впливають на якість життя), переносимості та ефективності будь-якої попередньої терапії ГКС у високих дозах, супутніх захворювань та відносних протипоказань. Стандартом лікування є перш за все лікування ГКС у високих дозах.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А5 (Консенсус): Терапію ГКС слід розпочинати якнайшвидше після появи клінічних симптомів: застосовують метилпреднізолон у дозі 500-1000 мг/добу протягом 3-5 днів.

Перевірено у 2022 р.

Немає достатніх доказів, щоб відповісти на питання про те, чи є дози, що перевищують 1000 мг/добу МП, більш ефективними, чи терапія у більш високій дозі приносить додаткову користь після неефективності стандартної дози. Пероральна терапія 625 мг/добу МП не поступалася дозі 1250 мг/добу (тривалість лікування - 3 дні) (Hervas-Garcia та співавт., 2019).

Два менших дослідження показали, що поступова відміна пероральної терапії ГКС у високих дозах, ймовірно, не має додаткових переваг (Perunal та співавт., 2008; Vazi та співавт., 2021).

Пероральна терапія ГКС у високих дозах проти внутрішньовенної терапії

Кокранівський аналіз 2012 року не зміг виявити будь-яких істотних відмінностей між пероральним і внутрішньовенним введенням ГКС у п'яти розглянутих дослідженнях (215 осіб) щодо клінічних (ремісія після рецидиву через чотири тижні), радіологічних (введення контрастної речовини) і фармакологічних кінцевих точок (Burton et. in. 2012). Лише три дослідження вивчали динаміку EDSS через чотири тижні після лікування, два дослідження вивчали параметри МРТ. Мета-аналіз 2017 року прийшов до подібного висновку (Liu та співавт., 2017). Інші рандомізовані дослідження РС або неврити зорового нерва, які не розглядалися, наведено в таблиці А1. Також у цих дослідженнях не було жодної переваги внутрішньовенної терапії порівняно з пероральним прийомом.

Безпека та переносимість були порівнянними. На відміну від внутрішньовенного МП його пероральний прийом не був спеціально схвалений для терапії рецидивів РС, а призначається при захворюваннях, які потребують системної терапії глюкокортикоїдами. Слід також зазначити, що МП доступний лише в Німеччині як затверджений готовий препарат у максимальній дозі 40 мг в одній таблетці.

Побічні ефекти

У дослідженні за участю пацієнтів з невритом зорового нерва такі побічні ефекти значно частіше спостерігалися у людей, які отримували внутрішньовенне введення ГКС: порушення сну, легкі зміни настрою, розлади шлунково-кишкового тракту, почервоніння обличчя, збільшення ваги (Beck та співавт., 1992). У пацієнтів, які приймали ГКС перорально, Кокранівський аналіз показав більшу поширеність розладів смаку (перорально - 26/45, внутрішньовенно - 15/44 осіб) і тенденцію до більшої зміни настрою (перорально - 13/24, внутрішньовенно - 7/24) (Burton та співавт., 2012), дослідження Le Page та співавт.: більше поширення порушень сну (перорально - 77/100, внутрішньовенно - 63/99) (Le Page та співавт., 2015).

Інші побічні ефекти ГКС та відповідні протипоказання для терапії ГКС можна знайти в посібнику з якості KKNMS (мережі компетенцій із захворюваннями для розсіяного склерозу 2022).

Немає доказів того, що пероральні глюкокортикостероїди є більше чи менше ефективними порівняно з внутрішньовенним введенням.

Твердження А6 (Консенсус): Внутрішньовенне застосування ГКС для терапії рецидиву є наразі клінічно встановленим стандартом.

Перевірено у 2022 р.

Твердження А7 (Консенсус): Тому пероральна терапія ГКС у високих дозах є альтернативою внутрішньовенному введенню.

Перевірено у 2022 р.

Практичні аспекти реалізації

Рекомендація А8 (Консенсус): Перед початком терапії рецидиву необхідно провести такі обстеження:

- Неврологічний огляд з кількісним визначенням дефіциту (наприклад, EDSS)
- Виключення інфекції (клінічні, лабораторні дані) як можливого пояснення симптомів (феномен Утхоффа) або протипоказання до терапії ГКС
- Рівень глюкози в крові, електролітів
- МРТ діагностика при незрозумілій клінічній ситуації
- Тест на вагітність при невизначеній ситуації

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А9 (Консенсус):

Ті, хто лікується, повинні бути проінформовані про можливі побічні ефекти:

- ГКС слід призначати одноразово вранці для зменшення частоти порушень сну
- Під час та після терапії слід ретельно контролювати артеріальний тиск, рівень глюкози в крові та електролітів сироватки крові
- Питання призначення ГКС у високих дозах в амбулаторних або стаціонарних умовах слід вирішувати залежно від тяжкості рецидивів, супутніх захворювань і переносимості попередньої терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендації щодо подальших аспектів практичного впровадження можна знайти в посібнику з якості KKNMS (мережа пов'язаних із захворюваннями компетенцій для розсіяного склерозу 2022).

Оцінка ефекту терапії/ескалація терапії

Рекомендація А10 (Консенсус): Якщо терапія ГКС має недостатній ефект і тривало утримується стійкий неврологічний дефіцит в повсякденному житті при стандартизованому неврологічному обстеженні або симптоми, що погіршують якість життя, терапію рецидиву необхідно посилити.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А11 (сильний консенсус): Для посилення терапії рецидиву можна розглянути повторну терапію високою дозою МП до 2000 мг/добу протягом 3-5 днів, але для цього немає доказів щодо клінічних кінцевих точок. Залежно від тяжкості та тривалості симптомів плазмаферез або імуноадсорбцію можна розглядати як альтернативу або призначати їх послідовно.

Перевірено у 2022 р.

A.2.2.2 Плазмаферез/імунна адсорбція

Аферезну терапію з використанням плазмаферезу (ПФ) або імуної адсорбції (ІА) було визначено як терапію для зменшення симптомів рецидиву, які недостатньо реагують на ГКС, без наявності даних надійних контрольованих досліджень. Існують переважно ретроспективні когортні дослідження їх ефективності. Опубліковані показники ефективності такої терапії, що становить більше 70%, виявлені у когортних дослідженнях (Trebst та співавт., 2009; Ehler та співавт., 2015) слід інтерпретувати з обережністю через відсутність контрольованих досліджень. У ретроспективному дослідженні у пацієнтів з недостатньою відповіддю на в/в введення МП, пацієнти, які отримали ПФ (n=23), мали нижчий бал за EDSS через 6 і 24 місяці, порівняно з контрольною групою без ПФ (зокрема через його недоступність або відмову пацієнта; n= 21). Пацієнти, яким застосовували ПФ, та мали молодший вік і вогнища, що накопичують контраст, мали кращий клінічний результат (Marrodan та ін. 2021).

Дослідження доказовості класу I, опубліковані на даний момент, не мають великого значення через невелику кількість учасників, деякі з яких мали гетерогенну клінічну картину та супутню терапію (Weiner та ін., 1989; Weinshenker та ін., 1999).

Навіть якщо раннє застосування ПФ/ІА здається патофізіологічно доцільним і в попередніх ретроспективних дослідженнях ранній початок терапії протягом приблизно 6-8 тижнів після початку загострення був предиктором позитивного ефекту (Weinshenker et al. 1999; Keegan et al. 2002), більш пізні нерандомізовані дослідження не показали узгоджених результатів щодо кореляції між часом терапії від появи симптомів і відповіддю на терапію (Trebst та співавт., 2009; Correia та співавт., 2018; Blechinger та співавт., 2021).. Лише в одному з цих досліджень, в якому взяли участь 118 осіб (98 із рецидивуючо-ремітуючим РС), ймовірність клінічного покращення була вищою за меншого інтервалу від початку рецидивів (Blechinger та співавт., 2021).

Недостатня відповідь або її відсутність на ГКС для зменшення проявів рецидиву з необхідністю ПФ не виключає позитивної відповіді на ГКС у разі повторного рецидиву (Ehler та співавт., 2017). Залишається незрозумілим, чи слід у разі недостатньої відповіді на рецидиви переходити спочатку до вищої дози ГКС чи безпосередньо до ПФ/ІА. У ретроспективному дослідженні 193 випадків, які отримували або ПФ (n = 66), або другу дозу як ескалаційну терапію надвисоких доз стероїдів (n = 127), ПФ був ефективнішим, ніж терапія ГКС у вищих дозах (Pfeuffer та співавт., 2019). Крім того, проспективне обсерваційне дослідження переваг терапії надвисокими дозами ГКС (МП 2000 мг/добу протягом п'яти днів (26 пацієнтів)) порівняно з імуноадсорбцією (шість ІА через день (16 пацієнтів)) після неадекватної відповіді лікування рецидиву РС 1000 мг МП/день протягом п'яти днів. Прогнозована кількість пролікованих (204 пацієнта) не була досягнута з формальних причин (витрати на ІА не були покриті платниками протягом курсу), однак пацієнти, які отримували ІА, мали вищі шанси на клінічно значуще покращення через три і шість місяців (Pfeuffer та співавт., 2022). На додаток до невеликої кількості учасників обмеженнями цього дослідження були відсутність рандомізації, тому з цього дослідження не можна отримати жодних рекомендацій.

Якщо порівняти дві процедури аферезу одна з одною, то в рандомізованому дослідженні за участю 61 пацієнта, яким застосовували або ІА, або ПФ щодо первинної кінцевої точки (MSFC), див. додаток (A.4.) через чотири тижні (рівень відповіді 86,7 % проти 76,7 % відповідно) (Dorst та співавт., 2019). Незважаючи на це невелике дослідження, яке ще не підтверджено, наразі недостатньо доказів того, що одна з процедур (ПФ проти ІА) є кращою. ПФ використовувався в більшості ретроспективних досліджень. Перевага ІА полягає в тому, що імуноглобулін G видаляється лише вибірково, і тому не потрібно замінювати чужорідний білок.

Побічні ефекти та ускладнення (Kaplan та співавт., 2012) ПФ/ІА можна знайти в посібнику з якості KKNMS (компетентна мережа щодо розсіяного склерозу, пов'язана з захворюваннями, 2022).

Рекомендація А12 (Консенсус): ПФ або ІА слід проводити, якщо неврологічний дефіцит при стандартизованому неврологічному обстеженні зберігається та погіршує якість життя після завершення пульс-терапії ГКС, або у випадку особливо важких рецидивів, які прогресували під час терапії ГКС. Рішення слід приймати індивідуально відповідно до стану пацієнта. Виходячи з патофізіології, ПФ/ІА слід проводити в перші 6-8 тижнів після початку рецидиву, але немає доказів щодо найкращого можливого періоду. ПФ/ІА слід проводити в спеціалізованих центрах РС, для цього пацієнт повинен підписати інформовану згоду.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А13 (сильний консенсус): Лікування ПФ або ІА можна розглянути на більш ранньому етапі, особливо якщо індивідуальна ситуація пацієнта не дозволяє проводити пульс-терапію надвисокими дозами внутрішньовенного ГКС або якщо пацієнт почувається добре після попереднього рецидиву, де використовували ПФ/ІА.

Перевірено у 2022 р.

Таблиця А1: Лікування рецидиву стероїдами

Дослідження	Дизайн (якість)	Кількість пацієнтів	Характеристики пацієнта	Втручання	Цільові параметри	Результат
Besk та співавт. ¹	Рандомізоване, сліпе дослідження п/о застосування (не в/в) (+)	457 ✓ МР: 151 ✓ Преднізон п/о: 156 ✓ плацебо: 150	Неврит зорового нерва ≤ 8 д (6 % з діагнозом РС на початку дослідження)	<ul style="list-style-type: none"> ■ МП 250 мг кожні 6 год протягом 3 днів, потім преднізолон перорально 1 мг/кг маси тіла 11 днів, поступово зменшуючи перорально 3 дні ■ Преднізолон перорально 1 мг/кг МТ 14 днів, поступово зменшувати перорально 3 дні ■ Плацебо по 	<u>Первинна кінцева точка:</u> Поле зору, контрастна чутливість <u>Вторинна кінцева точка:</u> Гострота зору, колірний зір ✓ день 4, 15, місяць 6, 12 і потім щорічно	<u>в/в МР проти плацебо: (АЗР/ВЗН)</u> <ul style="list-style-type: none"> ■ Контрастна чутливість: день 30 9 %/10 %; день 180 7 % / 15 % ■ Поле зору: день 30 30 %/38 %; день 180 6 %/24 % ■ Гострота зору: день 30 9 %/11 %; день 180 5 %/11 % ■ через 6 місяців поле зору, контрастна чутливість, колірний зір значно покращилися, але не гострота зору <u>Преднізон п/о проти плацебо:</u> <ul style="list-style-type: none"> ■ без різниці
Oliveri та співавт. ²	Рандомізоване, подвійне	29 ✓ 2 г МР: 14	PPPC Рецидив ≤ 2	<ul style="list-style-type: none"> ■ МР 2 г/добу протягом 5 днів ■ МР в/в 0,5 	<u>Первинна кінцева точка:</u> Кількість уражень КМ	<u>в терапевтичних групах:</u> <ul style="list-style-type: none"> ■ Значне зниження EDSS до дня 60, зменшення уражень контрастною

	сліпе (++++)	✓ 0,5 г МР: 15	тижнів, ≥ 1 ураження контрастно ю речовиною	г/добу протягом 5 днів, розділених на 2 прийоми (8:00 та 16:00)	краніальних та шийних, EDSS: Вихідний рівень, день 7, 15, 30 та 60	речовиною для МР 2 г/добу значно до дня 60, для МР 0,5 г/добу до дня 30 <u>МР 2 г/день проти 0,5 г/день:</u> (АЗР/ВЗН) ■ Значне зменшення уражень КМ після d30 (25 %/57 %) і d60 (36 %/52 %), EDSS незначне
Ramo-Tello та співавт. ³	Подвійне сліпе, рандомізов ане, плацебо- контрольов ане дослідженн я з подвійним маскування м (++++)	49 ✓ п/о: 25 ✓ в/в: 24	РРРС Рецидив < 15 д	■ МР п/о 1,25 г/добу протягом 3 днів (12 капсул по 100 мг і 1 капсула по 50 мг; виготовлено для дослідження) ■ МР в/в 1 г/добу протягом 3 днів	<u>Первинна кінцева точка:</u> Не менш ефективність щодо покращення EDSS через 4 тижні, кількості/об'єму активних і нових або прогресуючих за розміром уражень T2 через 4 тижні; Повторна оцінка EDSS через 12 тижнів	<u>МР п/о проти МР в/в:</u> ■ Відсутність невдачі через 4 тижні ■ немає відмінностей за параметрами МРТ ■ немає різниці в EDSS через 12 тижнів ■ ПЕ без істотних відмінностей

Дослідження	Дизайн (якість)	Кількість пролікованих	Характеристика лікуваного	Втручання	Цільові параметри	Результат
COPOUSE R ⁴	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження з подвійним маскуванням (+++)	199 ✓ п/о: 100 ✓ в/в: 99	PPPC Рецидив \leq 15 д	<ul style="list-style-type: none"> ■ МР п/о 1 г/добу протягом 3 днів (10 капсул по 100 мг/добу; виготовлено для дослідження) ■ МР в/в 1 г/добу протягом 3 днів 	<u>Первинна кінцева точка:</u> неповноцінність щодо покращення за > 1 бал найбільш ураженої FS після 28 днів без повторного лікування WBS	<u>МР п/о проти в/в МР</u> <ul style="list-style-type: none"> ■ Відсутність невдачі через 4 тижні ■ ПЕ до дня 28: безсоння при МР п/о частіше
Morrow та співавт. ⁵	Одинарна шторка (пат. Незасліплена, рандомізоване; 6 місяців (++)	55 ✓ п/о: 22 ✓ 23 PPPC ✓ п/о: 6 ✓ в/в: 7	неврит зорового нерва протягом 14 днів; найкраще скоригований зір \leq 20/40	<ul style="list-style-type: none"> ■ Преднізон п/о 1,25 г/добу (25 таблеток по 50 мг/добу) протягом 3 днів. ■ МР в/в 1 г/добу протягом 3 днів 	<u>Первинна кінцева точка:</u> Покращення затримки VEP P100 через 6 місяців	<ul style="list-style-type: none"> ■ Істотних відмінностей немає ■ ПЕ без істотної різниці
Hervás-García та співавт. ⁶	Рандомізоване, подвійне сліпе; EDSS до 90 днів	55 ✓ МР 1,25 г: 23 ✓ МР 625 мг: 22	PPPC EDSS 0-5,0 (до спалаху), від середнього	<ul style="list-style-type: none"> ■ МР п/о 1,25 г (12 капсул по 100 мг, 1 капсула по 50 мг) протягом 3 днів 	<u>Первинна кінцева точка:</u> Не менша ефективність нижчої дози щодо покращення EDSS на	<u>625 мг проти 1,25 г МР:</u> <ul style="list-style-type: none"> ■ Неперевершеність щодо покращення EDSS на d30 ■ ПЕ без істотної різниці

	(+++)		до сильного спалаху < 15 днів	■ МР п/о 625 мг d30 (6 капсул по 100 мг, 1 капсула по 25 мг) протягом 3 днів		
--	-------	--	--	---	--	--

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: АЗН – абсолютне зниження ризику, EDSS – розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації, FS – шкала функціональної системи, в/в – внутрішньовенно, МТ – маса тіла, МР – метилпреднізолон, ПЕ – побічні ефекти, п/о – перорально, РРРС – рецидивуючий-ремітуючий РС, ВЗР – відносне зниження ризику

Посилання

- 1 Beck R W, Cleary P A, Anderson M M Jr. et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. N Engl J Med, 1992. 326:581-588.
- 2 Oliveri R L, Valentino P, Russo C et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. Neurology, 1998. 50:1833-1836.
- 3 Ramo-Tello C, Grau-Lopez L, Tintore M et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. Mult Scler, 2014. 20:717-725.
- 4 Le Page E, Veillard D, Laplaud D A et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. Lancet, 2015. 386:974-981.
- 5 Morrow S A, Fraser J A, Day C et al. Effect of treating acute optic neuritis with bioequivalent oral vs intravenous corticosteroids: a randomized clinical trial. JAMA Neurol, 2018. 75(6):690-696.
- 6 Hervás-García J V, Ramio-Torrenta L, Brieva-Ruiz L et al. Comparison of two high doses of oral methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: a pilot, multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial. Eur J Neurol, 2019. 26:525-532.

А.3 Хворобо-модифікуюча терапія, схема лікування та вибір методу лікування

А.3.1 Загальні міркування щодо імунотерапії

Деякі основні принципи використання імунотерапевтичних препаратів при РС можна отримати з результатів великих клінічних досліджень. В принципі, вплив імунотерапевтичних препаратів на запальні процеси тим більший, чим раніше вони починають використовуватися (Nemmer та співавт., 2014). Вплив імунотерапії на частоту рецидивів, прогресування інвалідизації, спричинене рецидивами, або на параметри МРТ у досліджуваній період є найбільш вираженим при рецидивуючому РС і менш вираженим або незначним у пацієнтів із первинно- або неактивним вторинно-прогресуючим РС (Bates та співавт., 2011). Іншим параметром ефективності імунотерапії, який тісно пов'язаний із тривалістю захворювання, є вік хворих. Метааналізи показали, що ефективність імунотерапевтичних препаратів знижується з віком (Weidemann та співавт., 2017). Згідно з цим аналізом, імунотерапевтичні засоби мають більш виражений ефект у дітей та молодих людей (Citris та ін., 2015; Gärtner та ін., 2018). На відміну від зниження ефективності, ризик розвитку інфекцій і новоутворень зростає з віком як частина імунного старіння (Kline та співавт., 2016; Pawelec та співавт., 2017).

Стосовно використання імунотерапевтичних засобів при РС слід також мати на увазі, що всі схвалені препарати досліджувалися лише протягом двох-трьох років у рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідженнях або дослідженнях із застосуванням інших активних речовин (Gerardi та співавт., 2018). Однак великі реєстри досліджень, доступні для більшості препаратів, показують, що імунотерапевтичні засоби ефективні і після періоду досліджень. З патолофізіологічної точки зору також здається правдоподібним, що послідовна профілактика запального ураження ЦНС позитивно впливає на довгостроковий перебіг.

Крім того, слід зазначити, що діагностичні критерії суттєво змінилися за останні два десятиліття, так що когорти хворих, оцінені в багатьох попередніх дослідженнях, більше не можна порівнювати з хворими на КІС та РС, діагностованих за поточними критеріями. Незважаючи на всю індивідуальну варіабельність перебігу захворювання, протягом останніх кількох десятиліть прогноз для пацієнтів із нещодавно діагностованими КІС та РС стає дедалі кращим, тому порівняння з когортами попередніх років навряд чи можливі. На жаль, досі немає надійних маркерів для індивідуального прогнозування довгострокового перебігу, навіть якщо клінічні параметри, параметри МРТ і ЦСР можуть безсумнівно сприяти прогностичній стратифікації (Tintoré та співавт., 2015). Крім того, досі відсутні предиктори індивідуальної відповіді на специфічну імунотерапію.

На тлі постійного розширення спектру імунотерапії з подальшими схваленнями нових препаратів і новою інформацією, наприклад щодо побічних ефектів, що виникли, та аспектів безпеки нещодавно схвалених препаратів, критичне вивчення наявних даних є дуже актуальним. Через часову динаміку цих процесів інформація в цій настанові також може стати частково «застарілою», і може знадобитися повторна оцінка з оновленою інформацією. Щоб надати читачам цієї настанови допомогу у цьому відношенні, ми включили деякі загальні аспекти щодо класифікації даних клінічних досліджень та роз'яснення термінів у розділі визначення термінів (А.4).

Дилема неадекватних визначень активності захворювання

Класифікація форм РС за Любліном лише розрізняє активну та неактивну форму захворювання, що визначається появою рецидивів та/або активністю на МРТ. Реєстраційні дослідження хворобо-модифікуючих лікарських засобів для лікування РРРС в основному включали осіб із активною формою захворювання, але не враховували поєднання інших клінічних характеристик, таких як, наприклад неефективність попереднього лікування, ступінь прогресування інвалідизації або можливі предиктори перебігу захворювання.

Незалежні дослідження оптимізації терапії після схвалення препаратів, які могли б отримати докази для прийняття рішень щодо терапії в конкретних клінічних ситуаціях, не проводилися для лікарських засобів, що модифікують перебіг РС. Через вищі ризики щодо

безпеки, регуляторні органи обмежили застосування деяких препаратів підгрупами пацієнтів з помітно вищою активністю захворювання, яку вони описали як високоактивний РС, без проведення окремих досліджень для цих підгруп. Визначення “високоактивний РС” різняться в інструкціях для медичного застосування кожного окремого препарату, є частково розпливчастим, надає великого значення сурогатному параметру активності на МРТ. Незважаючи на його розпливчастість і відсутність доказів, цей термін узвичаївся при щоденному прийнятті рішень про надання допомоги пацієнтам та залишається на розсуд неврологів.

У цій настанові зроблено спробу запровадити зрозумілий алгоритм хворобомодифікуючої терапії рецидивуючого РС, відповідно до тяжкості захворювання. Цей алгоритм враховує рівень активності захворювання; однак, визначення високоактивного перебігу подане лише для тих пацієнтів, які раніше не отримували терапію.

Було б бажано навести у керівництві визначення *високоактивного РС*. Однак наявні дані та ситуація з дослідженнями (поки що) не дозволяють таку обов'язкову класифікацію.

A.3.2 Схема лікування та конкретна процедура

A.3.2. Мета та показання

Наявні препарати для імунотерапії не можутьвилікувати РС, але вони можуть змінити його перебіг. Таким чином, показання до терапії та вибір терапевтичного засобу завжди залежать від передбачуваної кінцевої користі (беручи до уваги дані про ефективність, відомі з (схвалених) досліджень) та ризиків (короткострокова та віддалена переносимість та безпека) (Lucchetta та співавт., 2019).

Крім того, перебіг РС варіабельний. З одного боку, когортні дослідження показують довгострокову користь від ранньої імунотерапії після встановлення діагнозу (Sørensen та співавт., 2020), але, з іншого боку, вони також показують, що деякі люди з КІС та РС мають досить легкий перебіг (низька активність захворювання, нечисленні та легкі рецидиви без відповідного порушення фізичних функцій) (Reynders та співавт., 2017; Chung та співавт., 2020). На цьому фоні робоча група вказує на європейські РекомендаціїECTRIMS/EAN щодо фармакологічної терапії РС (Montalban та співавт., 2018) з такими рекомендаціями:

Рекомендація A14 (Консенсус): Цілями імунотерапії є запобігання або зменшення клінічної активності захворювання (рецидиви та прогресування захворювання) і покращення якості життя пацієнта. Іншою метою має бути зменшення активності субклінічної хвороби, яка вимірюється за допомогою магнітно-резонансної томографії. Перед початком терапії необхідно узгодити реалістичні цілі терапії з зацікавленою особою.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A15 (сильний консенсус): При застосуванні імунотерапевтичних засобів завжди слід враховувати переносимість, безпеку та серйозні побічні ефекти/ускладнення на додаток до очікуваних терапевтичних ефектів. Переваги та недоліки імунотерапії слід детально обговорити з пацієнтам.

Перевірено у 2022 р.

Вимоги до юридично відповідної інформації про медичні заходи, без яких згода пацієнта є недійсною, викладені в розділі 630e Цивільного кодексу Німеччини. Через терапевтичну невизначеність і потенційно серйозні наслідки терапії вимоги до інформаційного обговорення імунотерапії РС дуже високі. З точки зору медичної етики, необхідно проводити терапію лише в окремих випадках, якщо пацієнт може очікувати потенційну користь, яка перевищує потенційний ризик побічних ефектів. Ризики, які можуть виникнути в результаті побічних ефектів, довгострокових ефектів або феномену “рикошету” після припинення імунотерапії, є такою ж природною частиною обговорення всієї інформації перед початком імунотерапії, як і

очікувана користь або можлива шкода від відсутності лікування пацієнта. Таким чином, пацієнти повинні мати можливість прийняти обґрунтоване рішення на основі своїх особистих уподобань після індивідуальної оцінки користі/ризиків.

Рекомендація А16 (Консенсус): Імунотерапія повинна бути розпочата у людей з діагнозом КІС або РС. Можна розглянути можливість очікування без імунотерапії з ретельним моніторингом перебігу захворювання після обговорення з пацієнтом з КІС або РС, якщо можна припустити легкий перебіг на початку та/або з часом. Важкість першого загострення, рівень залишкових явищ після нього, кількість загострень протягом спостереження, дані МРТ (навантаження вогнищами, їх активність) та результати дослідження ЦСР повинні бути взяті до уваги при прийнятті рішення.

Перевірено у 2022 р.

Слід зазначити, що для осіб із КІС лише деякі бета-інтерферони та глатирамеру ацетат зареєстровані для лікування. В іншому випадку слід розглянути препарати для лікування рецидивуючого РС.

А.3.2.2 Класифікація імунотерапевтичних засобів

Імунотерапевтичні препарати відрізняються своєю дією. Реєстраційні дослідження показали вплив імунотерапевтичних засобів на активність запалення протягом двох років терапії. Можна припустити, що погіршення неврологічних функцій, яке відбувається протягом двох років, особливо на ранній стадії РС або при КІС, не є вираженням вторинного прогресування, а спричинене рецидивами (Lublin та співавт., 2014; Koch-Hendriksen та співавт., 2019; а також: Каррос та співавт., 2020).

Відповідно, для порівняння імунотерапевтичних засобів, зниження частоти рецидивів може бути використано як основний параметр для класифікації медикаментозних речовин щодо терапії РРРС.

Твердження А17 (сильний консенсус): Імунотерапевтичні засоби можна розділити на три категорії ефективності залежно від їхньої здатності знижувати запальну активність (оцінюється частота рецидивів, активність на МРТ, пов'язане з рецидивом прогресування).

Підтверджено 2022

Рекомендація А18 (сильний консенсус): Відповідно до впливу на зниження частоти рецидивів, імунотерапевтичні засоби слід розділити на три категорії:

- Категорія ефективності 1 (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50%): бета-інтерферони, включаючи пегільований-інтерферон, диметилфумарат (комбінований аналіз основних досліджень) / диноксимелю фумарат, глатирамеру ацетат, терифлуномід
- Категорія ефективності 2 (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 50-60%): кладрибін, модулятори рецепторів S1P²
- Категорія ефективності 3 (зниження частоти рецидивів на > 60% порівняно з плацебо або > 40 % порівняно з речовинами категорії 1: алемтузумаб, антитіла до CD20 (окрелізумаб, офатумумаб, ритуксимаб³), наталізумаб

Змінено у 2022 р.

Категорії ефективності не потрібно сприймати як послідовність терапії. Класифікація скоріше служить практичною допомогою у виборі правильного терапевтичного засобу і

² Фінголімод, Озанімод, Понесімод. Стосовно. Сіпонімод див *Вибір методу лікування при вторинно прогресуючому РС А.3.2.6*

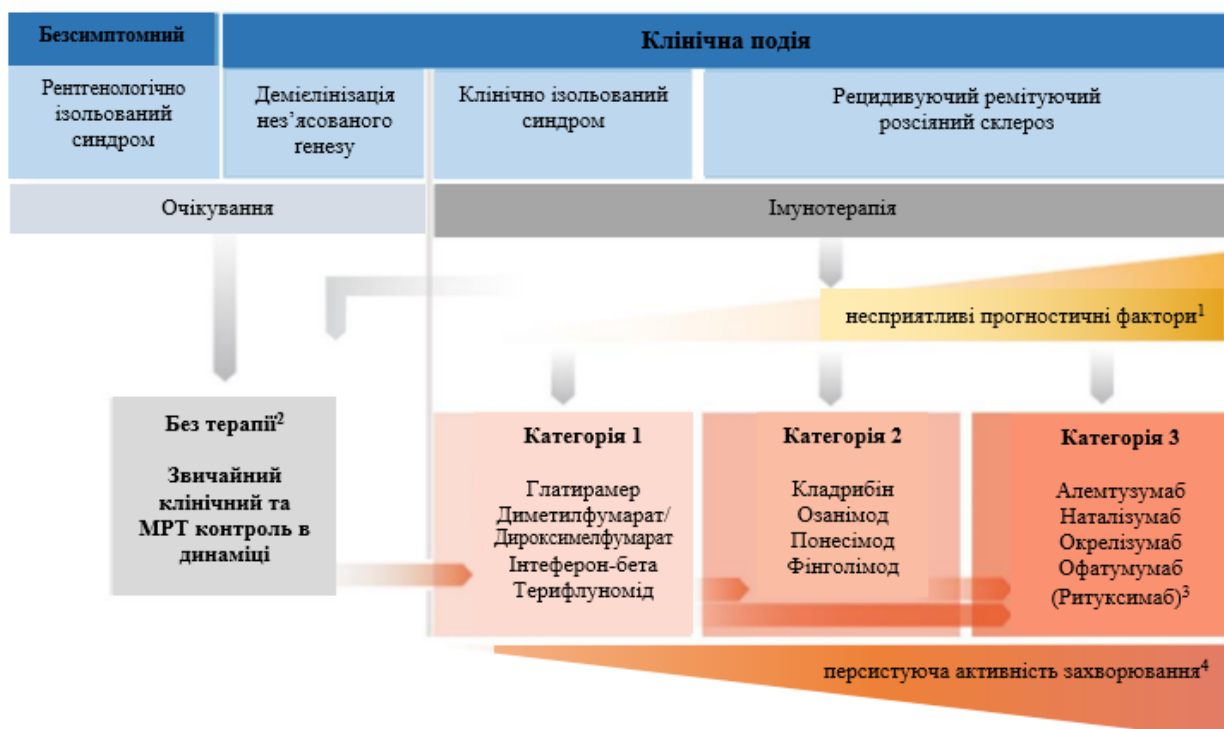
³ Застосування поза зареєстрованими показаннями

відображає досвід авторів. Немає контрольованих порівняльних досліджень між усіма препаратами, і не всі дослідження підтверджують цю класифікацію. Як правило, рівень серйозних побічних ефектів нижчий для терапевтичних засобів у категорії ефективності 1, ніж для речовин у категоріях ефективності 2 і 3. Однак це не обов'язково стосується переносимості в повсякденному житті, яка, безумовно, може бути гіршою для речовин у категорії ефективності 1, ніж для речовин з інших груп.

На тлі численних доступних альтернатив окремі імунотерапевтичні препарати також можуть бути визначені як резервні препарати або класифіковані як неефективні через неадекватну якість дослідження з точки зору сьогодишньої перспективи та/або через особливі ризики з огляду їх безпеки.

А.3.2.3 Показання до терапії для випадку демієлінізації нез'ясованого генезу та РС (див. рис. А2)

Рисунок А2: Алгоритм терапії на початковому етапі/ескалації (А20-24, 27, 28, 31, 32)



1. Молодий вік, та/або полісимптомний початок, та/або погане відновлення після загострення, та/або високий тягар ураження, та/або спінальні/інфратенторіальні ураження та/або кількісний інтрацеребральний синтез імуноглобулінів (IgG та IgM) є аргументами для початку імунотерапії після першого загострення (див. пояснення до А24).
2. Аргументами на користь імунотерапії РС є: Наявність ОКС у СМР і повторна запальна активність на МРТ (А22).
3. Застосування поза зареєстрованими показаннями
4. Наступні фактори можна вважати ознаками стійкої активності захворювання після принаймні шести місяців імунотерапії: ≥ 1 клінічно об'єктивне загострення або 1 непереконливе загострення і ≥ 1 нове типове для РС ураження на МРТ, або в ≥ 2 моменти часу ≥ 1 нове типове для РС ураження на МРТ, або в один момент часу значне збільшення тягаря ураження T2 на МРТ. (А31)

Люди, які раніше не проходили терапію, класифікуються, як ті що мають ймовірно дуже активний перебіг, якщо: загострення призвело до серйозного неврологічного дефіциту, що впливає на якість повсякденного життя, після того, як терапія загострення була вичерпана, та/або з поганим відновленням після перших двох загострень, та/або з високою частотою рецидивів (≥ 3 у перші два (приблизно) роки або ≥ 2 у перший

(приблизно) рік після початку захворювання), та/або з EDSS $\geq 3,0$ протягом першого (приблизно) року хвороби, та/або з ураженням пірамідних шляхів у перший рік хвороби, та/або на момент діагностики є такі дані МРТ: ≥ 2 уражень з накопиченням контрастної речовини і високий тягар ураження T2 з особливим наголосом на спінальних або інфратенторіальних ураженнях (A27).

Препарати категорій 1-3 наведено в алфавітному порядку, а не в порядку пріоритетності.

Показання до терапії випадку демієлінізації нез'ясованого генезу

Рекомендація A20 (Консенсус): Для першого випадку вогнищевого ураження ЦНС, коли критерії дисемінації в просторі та дисемінації в часі не виконуються, якщо неможливо поставити діагноз КІС або РРРС (наприклад: ізольований неврит зорового нерва, ізольований мієліт), ХМТ слід проводити лише у виняткових випадках.

Перевірено у 2022 р.

Показання до терапії РІС

Радіологічно ізольований синдром (РІС) – це випадкові знахідки при МРТ обстеженні, які сумісні з діагнозом РС, без клінічних або анамнестичних симптомів характерних для РС, які наявні або коли-небудь існували. У такому випадку діагноз КІС або РС не може бути виставлений. Тому перед діагностикою РІС завжди необхідно переконатися, що немає результатів, які б дозволили поставити діагноз КІС або РС за допомогою чіткого, ретельного анамнезу, клінічного неврологічного огляду та, якщо необхідно, додаткової діагностики.

У недавній багатоцентровій великій когорті РІС (n = 451) у 51% суб'єктів розвинувся перший клінічний випадок протягом десяти років. Факторами ризику були вік (< 37 років), олігоклональні смуги в лікворі, інфратенторіальні та спінальні ураження; якщо були присутні всі чотири фактори, ризик конверсії збільшувався до 87 % (Lebrun та співавт., 2019). Однак, наразі немає результатів рандомізованих контрольованих досліджень, які підтверджують користь або безпеку та переносимість/дотримання тривалої первинної профілактики імунотерапевтичними засобами при РІС. Крім того, жоден імунотерапевтичний препарат не дозволений для використання при РІС.

Рекомендація A21 (сильний консенсус): Для діагностики РІС слід використовувати критерії Okuda⁴.

Змінено у 2022 р.

Рекомендація A22 (сильний консенсус): Навіть використовуючи критерії МРТ Okuda, ХМТ не слід розпочинати особам із нещодавно діагностованим РІС. Однак, у осіб з РІС, у яких ОКС можна виявити в спинномозковій рідині, а нові ураження, типові для РС, неодноразово виявляють під час МРТ-досліджень, слід розглянути імунотерапію речовиною з категорії ефективності 1, які у цьому випадку не мають такого зареєстрованого показання. Перед початком такої імунотерапії пацієнтам слід повідомити, що немає доказів і схвалення використання імунотерапевтичних засобів при РІС.

Змінено у 2022 р.

А.3.2.4 Вибір методу лікування при рецидивуюче-ремітуючому РС (РРРС) (див. рис. А2)

Початок терапії:

⁴ *Овоїдні, >3 мм в діаметрі, різко обмежені гомогенні T2-гіперінтенсивні ураження, які відповідають принаймні трьом із чотирьох критеріїв Баркофа (≥ 1 ураження з накопиченням контрастної речовини або ≥ 9 T2-гіперінтенсивних уражень; ≥ 1 інфратенторіальне ураження; ≥ 1 юкстакортикальне ураження; ≥ 3 перивентрикулярні ураження).

Рекомендація A23 (сильний консенсус): ХМТ РРРС повинна ґрунтуватися на активності захворювання (з урахуванням частоти рецидивів, тяжкості рецидивів, відповіді на терапію рецидивів, прогресування захворювання та даних МРТ). Можливі переваги терапії слід зважити в порівнянні з потенційними ризиками на індивідуальній основі.

Змінено у 2022 р.

Рекомендація A24 (Консенсус): ХМТ повинна бути запропонована пацієнтам із нелікованим РРРС, якщо принаймні один клінічно підтверджений рецидив або МРТ активність остерігалася впродовж останніх двох⁵ років.

Перевірено у 2022 р.

Аргументи для початку ХМТ після першого загострення:

- молодий вік
- полісимптомний початок
- погане відновлення після загострення
- велика кількість вогнищ ураження на МРТ
- спінальні або інфратенторіальні вогнища
- кількісний інтратекальний синтез імуноглобулінів (IgG або IgM)

У Категорії ефективності 1 немає рекомендацій щодо переваги препаратів з точки зору ефективності.

Рекомендація A25 (сильний консенсус): Вибір препарату з категорії препаратів ефективності 1 має перш за все ґрунтуватися на їх побічних ефектах і вподобаннях/супутніх захворюваннях особи, яка лікується.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A26 (Консенсус): Через його тератогенний вплив і достатньо безпечні альтернативи терифлуномід слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які все ще бажають мати дітей.

Перевірено у 2022 р.

Для людей з агресивним перебігом захворювання або з високим ризиком прогресування інвалідизації необхідна рання високоефективна терапія, однак чітких критеріїв визначення агресивного перебігу ще немає (Arrambide та співавт., 2020; Iacobaeus та співавт., 2020).

За результатами 2018ECTRIMS Focused Workshop Group на тему агресивного РС (Iacobaeus та співавт., 2020), робоча група пропонує такі критерії для ймовірного дуже активного перебігу, який може свідчити про агресивний перебіг захворювання на ранній стадії РС:

Твердження A27 (Консенсус): Критеріями високоактивного перебігу РС для наївних до терапії пацієнтів з РС є:

- загострення, яке призвело до серйозного неврологічного дефіциту, що впливає на якість повсякденного життя після того, як терапія загострення була вичерпана та/або
- неповне відновлення після перших двох епізодів загострення та/або
- висока частота загострень: ≥ 3 протягом перших двох (приблизно) років або ≥ 2 протягом першого (приблизно) року після початку захворювання⁶ та/або

⁵ приблизно

⁶ у разі ретроспективної оцінки на момент прийняття рішення (без проспективного спостереження або без очікування)

- EDSS $\geq 3,0$ у перший (приблизно) рік хвороби⁷ та/або
- ураження пірамідних шляхів на першому році хвороби⁷ та/або
- якщо на момент діагностики на МРТ $\epsilon \geq 2$ вогнищ з накопиченням контрастної речовини і велика кількість вогнищ на T2, особливо спінальних або інфратенторіальних.

Змінено у 2022 р.

До цих пацієнтів з ймовірно високоактивним перебігом відноситься наступне:

Рекомендація A28 (Консенсус): Пацієнтам, які раніше не отримували терапію, слід запропонувати розпочати ХМТ лікарськими засобами категорії ефективності 2 (модулятори рецептора S1P, кладрибін) або 3 (наталізумаб, антитіла CD20), якщо перебіг захворювання є, ймовірно, високоактивним⁷

Перевірено у 2022 р.

Окрім клінічних критеріїв, МРТ може вказувати на ймовірний високоактивний перебіг із відповідними терапевтичними наслідками. Загальне, засноване на доказах, визначення високої активності запального захворювання наразі недоступне, але дослідження показують чіткий зв'язок між збільшенням кількості вогнищ на T2 і вогнищами, що накопичують контрастну речовину, та ймовірністю високоактивного перебігу (Tintoré та ін., 2020). Таким чином, ці параметри МРТ (велика кількість вогнищ на T2, ≥ 2 уражень, що накопичують контрастну речовину, інфратенторіальні/спінальні/кортикальні ураження) є важливим додатковим критерієм вибору первинної терапії. Стосовно вогнищ, що накопичують контрастну речовину, слід враховувати, що після пульс-терапії ГКС накопичення контрастної речовини вже не виявляється і її відсутність у цій ситуації не заперечує високоактивний перебіг РС.

На додаток до цього, вибір імунотерапевтичних засобів базується на конкретних потребах хворих на РС (від лікування до досягнення цілі). Також, в останні роки зростає дискусія щодо первинного використання високоактивних речовин як стандартної терапії для всіх хворих на ранніх стадіях захворювання (індукційна терапія, активне та раннє лікування) (Ontaneda та співавт., 2019; Derfuss та співавт., 2020; Stankiewicz та Weiner, 2020). Ця стратегія базується на деяких великих когортних дослідженнях останніх років (Brown та співавт., 2019; Harding та співавт., 2019; He та співавт., 2020), які, однак, слід обговорювати критично, головним чином через їх ретроспективний (нерандомізований) дизайн. Результати двох великих проспективних рандомізованих досліджень (DELIVER-MS⁸, TREAT-MS⁹) визначення ефектів ранньої посиленої імунотерапії не буде доступним раніше 2023 року.

Контрольні обстеження та коригування терапії

Щоб мати можливість оптимізувати індивідуальну терапію РС, необхідні клінічні та інструментальні подальші обстеження. При МРТ-діагностиці слід зазначити, що в головному мозку може відкладатись контрастна речовина, що містить гадоліній. Навіть якщо довгострокові наслідки цього накопичення ще не відомі, інформацію, отриману під час введення контрастної речовини (навіть при використанні так званих циклічних контрастних речовин), слід віднести до будь-яких ризиків для здоров'я, які можуть потенційно виникнути (Lukas та співавт., 2016).

⁷ Занотовувати: Залежно від речовини це може бути застосування поза зареєстрованими показаннями.

⁸ DELIVER-MS: Визначення ефективності ранніх інтенсивних підходів проти ескалації для PPPC (NCT03535298)

⁹ TREAT-MS: Дослідження традиційної та ранньої агресивної терапії розсіяного склерозу (NCT03500328)

Рекомендація А29 (Консенсус): Неліковані особи з нещодавно діагностованим РС повинні проходити клінічне та МРТ спостереження для оцінки активності захворювання через 6 місяців, а потім кожні 12 місяців. У разі подальшого МРТ-дослідження можна відмовитися від введення контрастної речовини, що містить гадоліній.^{10,11}

Перевірено у 2022 р.

Поява клінічної або МРТ активності в осіб, які раніше не лікувалися, є аргументом для початку імунотерапії.

Рекомендація А30 (сильний консенсус): Пацієнтам, які страждають на РС, слід регулярно (наприклад, кожні три-шість місяців) проходити клінічні огляди після початку терапії або після зміни препарату. Крім того, слід контролювати МРТ¹¹ через шість місяців і 18 місяців після початку терапії. Частота МРТ-обстежень повинна залежати від перебігу захворювання та ризику побічних реакцій на ліки. Не рекомендовано використовувати контрастну речовину для МРТ.

Перевірено у 2022 р.

Оскільки повна ефективність імунотерапевтичних засобів зазвичай досягається лише через кілька місяців (Roos та співавт., 2020), оцінка стану на шостому місяці після початку терапії є базовою для визначення подальших рішень щодо терапії. Докази клінічної або МРТ активності після цього моменту часу мають вирішальне значення для оцінки необхідності зміни поточної терапії. Будь-яка клінічна або МРТ-активність свідчить про те, що захворювання триває і є активним. З огляду на можливу зміну терапії, слід конкретизувати:

Твердження А31 (Консенсус): Перебіг РС визначається, як активний, якщо у осіб, які отримували лікування, у будь-який час після шостого місяця від початку імунотерапії спостерігалися:

- принаймні один клінічно чіткий об'єктивний рецидив або
- клінічний рецидив (який неможливо чітко об'єктивізувати клінічно/додатково діагностично) та ≥ 1 нове типове для РС вогнище¹² на МРТ або
- ≥ 1 нове типове для РС вогнище, що виявляється на МРТ принаймні в два проміжки часу¹² протягом періоду до двох (приблизно) років або
- у певний момент часу на МРТ можна виявити значне збільшення кількості T2 вогнищ.

Змінено у 2022 р.

Рекомендація А32 (Консенсус): Пацієнти, які проходять терапію препаратами категорії ефективності 1, за наявності ознак активності РС мають бути переведені на препарат категорії ефективності 2 або 3 залежно від ступеня активності захворювання. Як і у випадку з препаратами категорії ефективності 1, під час вибору препарату категорії ефективності 2 та 3 слід враховувати індивідуальні особливості пацієнта (наприклад: побічні ефекти, спосіб застосування, моніторинг, тривалість дії, супутні захворювання). Заміну в межах препаратів категорії ефективності 1 або на більш високу дозу бета-інтерферону слід розглядати лише в тому випадку, якщо індивідуальні особливості пацієнта не дозволяють перехід на препарати категорії ефективності 2/3.

Перевірено у 2022 р.

¹⁰ Однак введення контрастної речовини, що містить гадоліній, може, наприклад бути показаним як частина (повторної) диференціальної діагностики.

¹¹ технічні стандарти МРТ див. у Рекомендації А1

¹² юкстакортикальний/кортикальний, перивентрикулярний, інфратенторіальний або спінальний, щонайменше 3 мм у діаметрі

На додаток до високої частоти рецидивів та активності на МРТ, полісимптомні рецидиви та неповне відновлення після рецидивів свідчать на користь переходу на препарат категорії ефективності 3.

На додаток до стратегії безперервної адаптивної імуномодулюючої терапії, останніми роками також були розроблені препарати, які при використанні в якості індукційної терапії мають широкий імуноаблативний ефект (Sørensen та Sellebjerg 2019; Lünemann та співавт., 2020):

Твердження А33 (Консенсус): Пульс-терапія алектумабом і кладрибіном застосовується з метою імунореконституції, що має призвести до тривалої стабілізації захворювання без подальшої імунотерапії після застосування схвалених курсів терапії.

Цієї терапевтичної мети досягають деякі з пацієнтів. Немає контрольованих проспективних досліджень, які б вивчали стратегії терапії у випадку відновлення активності захворювання до або після того, як затверджені курси терапії були вичерпані. Довгостроковий ризик застосування цих препаратів ще недостатньо відомий.

Загалом, неможливо сказати, чи стратегія пульс-терапії є кращою за безперервну терапію.

Перевірено у 2022 р.

Імунопрепарати категорій ефективності 2 і 3

Для всіх препаратів категорії ефективності 2 необхідно дотримуватися особливих аспектів безпеки щодо контрацепції та планування сім'ї. Крім того, біологічна дія кладрибіну продовжується значно довше після його прийому, що забезпечується не тільки як наслідок лімфопенії, яка може бути зафіксована. Це дає перевагу коротких періодів терапії, але також і недолік у відсутності оборотності, що може бути проблематичним у разі відновлення активності захворювання або незапланованої вагітності. Крім того, сценарії конверсії та концепції подальшої терапії наразі вивчені лише в обмеженій мірі.

Навпаки, модулятори рецепторів S1P мають короткий фармакологічний період напіввиведення. Однак, недоліком, імовірно як ефект класу, є небезпека надмірного поновлення активності захворювання після припинення терапії (синдром відміни), що може бути однаково проблематичним для можливої необхідної заміни терапії.

Рекомендація А34 (Консенсус): При виборі препарату з категорії ефективності 2 індивідуальна оцінка користі та ризику повинна бути обговорена з пацієнтом.

Перевірено у 2022 р.

Аспекти безпеки слід брати до уваги для препаратів з категорії ефективності 3, насамперед ризик пошкодження, пов'язаного з прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ) при застосуванні наталіумабу та ускладнення після терапії алектумабом. Терапія анти-CD20 антитілами включає ризик інфекційних ускладнень, особливо пов'язаної з терапією гіпогаммаглобулінемії. Однак, підвищений ризик розвитку ПМЛ у людей з РС, які лікуються антитілами CD20, ще невідомий. Вважають, що у разі припинення прийому наталіумабу при зміні терапії, можливий надмірний рецидив активності захворювання (синдром відміни).

Рекомендація А35 (сильний консенсус): Щоб визначити переваги лікування в категорії ефективності 3, перед початком терапії слід визначити статус антитіл до JCV.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А36 (сильний консенсус): У серонегативних осіб (з серонегативними антитілами до JCV) під час вибору препарату категорії ефективності 3 слід провести індивідуальну оцінку користі та ризику між наталізумабом і препаратами антитіл до CD20 (окрелізумаб, офатумумаб або ритуксимаб¹³) разом із зацікавленою особою (пацієнтом).

Перевірено у 2022 р.

Залежно від дослідження, близько 10% усіх пацієнтів із РС з негативним показником антитіл до JCV, які приймають наталізумаб, щорічно демонструють сероконверсію (Schwab та ін., 2018) і, таким чином, різко зростає ризик ПМЛ.

Рекомендація А38 (сильний консенсус): Особи з негативним статусом антитіл JCV повинні проходити регулярний клінічний, серологічний (перевірка статусу кожні шість місяців) і за допомогою МРТ (щорічно) моніторинг під час терапії наталізумабом.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А39 (Консенсус): Під час лікування наталізумабом після сероконверсії JCV (індекс $\geq 0,9$) слід своєчасно перейти на інший препарат. Якщо тривалість терапії становить менше 24 місяців, це слід робити щонайпізніше після загальної тривалості терапії 24 місяців. Для сероконверсії JCV з індексом $< 0,9$ можна розглядати продовження терапії наталізумабом протягом понад 24 місяців із ретельним моніторингом індексу антитіл до JCV, доки індекс залишається нижче 0,9. Якщо лікування продовжується більше ніж через 24 місяці, незважаючи на позитивний результат тесту на антитіла до JCV і розглядаються альтернативи лікування, МРТ головного мозку слід проводити принаймні кожні шість місяців.

Перевірено у 2022 р.

Для терапії наталізумабом із подовженим інтервалом дозування, наприклад кожні шість тижнів, жодна рекомендація не може бути сформульована на основі наявної інформації (див. Розділ В7). Застосування з подовженим інтервалом все ще не схвалено (застосування поза зареєстрованими показаннями).

Дані про довгострокову безпеку, які зараз доступні для ритуксимабу та, меншою мірою, для окрелізумабу (Hauser та співавт., 2020; Wolinsky та співавт., 2020; Chisari та співавт., 2021) вказують на кращий профіль безпеки для цих речовин порівняно з алемтузумабом і наталізумабом, в тому числі і у пацієнтів з позитивними антитілами до JCV.

Рекомендація А40 (Консенсус): У пацієнтів із серопозитивними антитілами до JCV, незалежно від рівня індексу, антитіла до CD20 (окрелізумаб, офатумумаб, ритуксимаб¹⁴) мають бути терапією першого вибору в категорії ефективності 3.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А41: У пацієнтів з позитивними антитілами до JCV (індекс 1,5), наталізумаб слід застосовувати лише у виняткових випадках і протягом максимум 24 місяців (сильний консенсус). У пацієнтів з позитивними антитілами до JCV (індекс 0,9, $< 1,5$) наталізумаб слід застосовувати лише у виняткових випадках і протягом максимум 24 місяців (сильний консенсус). У пацієнтів з позитивними антитілами до JCV з індексом $< 0,9$ терапію наталізумабом протягом більше 24 місяців можна розглянути, якщо використання антитіл CD20 неможливе (Консенсус).

Перевірено у 2022 р.

¹³ Застосування поза зареєстрованими показаннями

¹⁴ Застосування поза зареєстрованими показаннями

Алемтузумаб потребує значних вимог до моніторингу під час терапії та протягом принаймні чотирьох років після останнього введення. Збільшення кількості цереброваскулярних ускладнень спостерігалось під час або одразу після застосування алемтузумабу. Крім того, під час і після лікування часто спостерігаються вторинні аутоімунні захворювання та опортуністичні інфекції. Ці побічні ефекти можна зменшити за допомогою профілактики (наприклад ацикловіром), уникнути або ефективно лікувати, якщо виявити на ранній стадії, тому регулярні клінічні, візуалізаційні та лабораторні перевірки є важливими.

Рекомендація А42 (сильний консенсус): У категорії ефективності 3 алемтузумаб слід застосовувати, лише якщо терапія наталізумабом або антитілами CD20 неможлива або якщо цю терапію необхідно припинити через побічні ефекти або неефективність терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А43 (сильний консенсус): Через високу частоту побічних ефектів і пов'язаних з цим вимог щодо тривалого моніторингу алемтузумаб слід застосовувати лише в центрах, які мають досвід застосування препарату, які мають можливість лікування інтенсивної терапії та можуть забезпечити тривалий моніторинг.

Перевірено у 2022 р.

Крім того, рекомендація для всіх категорій ефективності:

Рекомендація А44 (Консенсус): Якщо побічні ефекти або непереносимість виникають при застосуванні одного з імунотерапевтичних препаратів у хворих на РС без будь-яких ознак активності захворювання, слід зробити горизонтальну заміну препарату в межах однієї категорії ефективності, беручи до уваги можливу взаємодію між препаратами.

Перевірено у 2022 р.

Що стосується практичних аспектів переходу, посилення зроблено на керівництво з якості KKNMS (компетентна мережа із захворюваннями для розсіяного склерозу 2022).

А.3.2.5 Вибір методу лікування при первинно-прогресуючому РС (ППРС) (див. рис. А3)

Ефективність анти-CD20 антитіл була показана у молодих людей із ППРС та/або наявною запальною активністю на МРТ. У дослідженні окрелізумабу при ППРС (Montalban та співавт., 2017) у групі лікування пацієнтів старше 45 років, виявлено менш виражені ефекти терапії. У дослідженні ритуксимабу у лікуванні пацієнтів з ППРС (Hawker та співавт., 2015) не було отримано терапевтичного ефекту у пацієнтів старше 50 років. Водночас отримані результати можуть бути наслідком вікового збільшення частоти ускладнень.

Молодий вік, невелика тривалість захворювання, низька ступінь інвалідації (EDSS) і ознаки запальної активності на МРТ є аргументами для початку цієї терапії.

Рекомендація А45 (Консенсус): Відповідно до сучасних даних досліджень, використовуються лише анти-CD20 антитіла (окрелізумаб, ритуксимаб¹⁵).

Перевірено у 2022 р

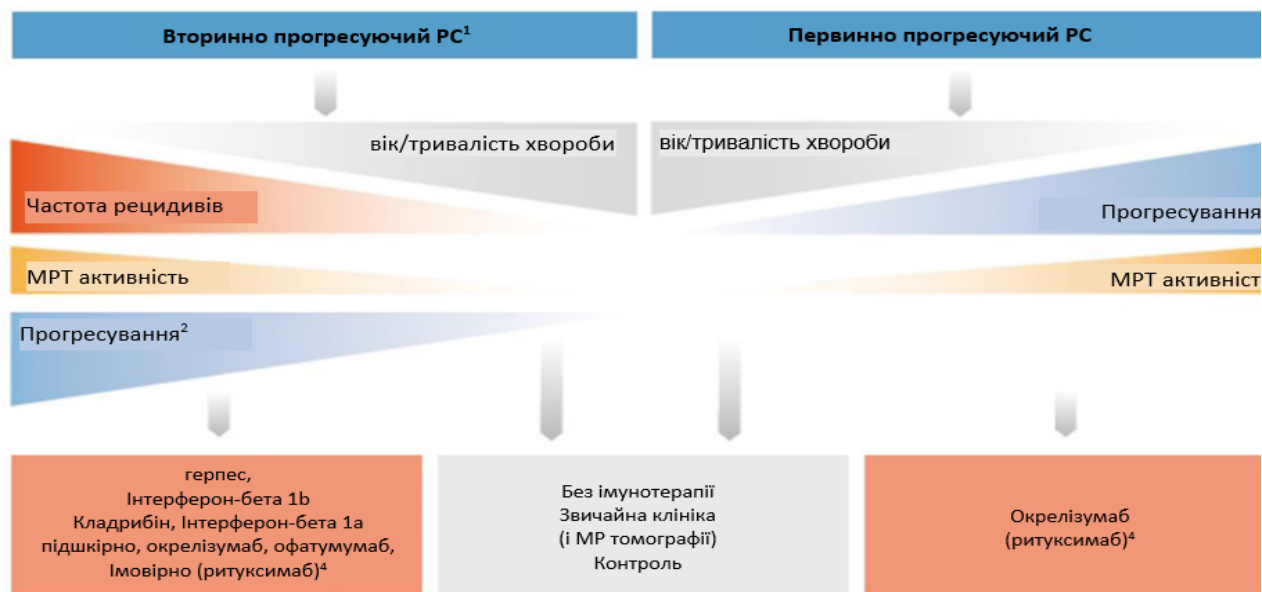
Рекомендація А46 (Консенсус): У хворих віком старше 50 років з ППРС, особливо за відсутності запальної активності на МРТ, показання до анти-CD20 антитіл (окрелізумаб, ритуксимаб¹⁶) має бути встановлено дуже суворо.

Перевірено у 2022 р

¹⁵ Застосування поза зареєстрованими показаннями

¹⁶ Застосування поза зареєстрованими показаннями

Рисунок А3: Алгоритм терапії хронічного прогресуючого РС (А45–56)



1 За даними Lublin та співавт., 1996 і 2014, ВПРС відноситься до перебігу захворювання, яке розвивається з РПРС та характеризується прогресуванням інвалідності із загостреннями або без них. Сюди слід віднести РРС з прогресуючим перебігом.

2 В окремих випадках швидке прогресування інвалідизації, навіть без доказів активності МРТ, виправдовує (обмежену за часом) імунотерапію — з метою збереження незалежності пацієнта (А52).

3 Кладрибін, інтерферон бета 1a підшкірно, окрелізумаб, офатумумаб і понесіמוד* схвалені для лікування РРС, інтерферон-бета 1b для лікування ВПРС з рецидивами, сипоніמוד* для активного ВПРС. Препарати розташовуються за погодженнями та за алфавітом, а не за пріоритетністю.

4 Застосування поза зареєстрованими показаннями

Рекомендація А47 (Консенсус): Оскільки альтернатив терапії немає, в окремих випадках у хворих на ППРС віком старше 50 років спроба терапії анти-CD20 антитілами (окрелізумаб, ритуксимаб¹⁷) спочатку може бути обмежена двома роками та проводитись з чіткою домовленістю щодо цілей терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А48 (Консенсус): Інші препарати (зокрема, мітоксантрон, повторна пульс-терапія метилпреднізолоном, бета-інтерферони, глатирамеру ацетат, інтратекальна терапія стероїдами) не слід використовувати для ХМТ при ППРС, оскільки немає доказів ефективності, а така терапія пов'язана з відповідними побічними ефектами та зниженням якості життя пацієнта.

Перевірено у 2022 р.

Примітка щодо застосування ритуксимабу поза зареєстрованими показаннями

Рекомендаційна група вирішила розглядати та оцінювати анти-CD20 антитіла окрелізумаб, офатумумаб і ритуксимаб як загальний клас речовин, навіть якщо ритуксимаб

не схвалено для лікування РС, тобто це так зване застосування поза зареєстрованими показаннями. Основними причинами такої оцінки було те, що розробка та клінічна оцінка окреліумабу чітко ґрунтуються на попередніх результатах досліджень II фази ритуксимабу. Два терапевтичних антитіла також є «практично ідентичними» щодо своїх основних фармакологічних властивостей, і великі когортні дослідження демонструють довготривалу ефективність ритуксимабу в терапії РС. Також є рандомізоване дослідження III фази, яке змогло продемонструвати перевагу ритуксимабу над диметил фумаратом (Svenningsson та співавт., 2022). Крім того, до схвалення та запуску окреліумабу було звичайною практикою лікування пацієнтів з РС ритуксимабом. Група з розробки настанови вважала важливою можливість продовжувати терапію цих пацієнтів відповідно до настанов без необхідності приймати ризик зміни терапії, який ніколи не можна повністю виключити.

Тим не менш, при застосуванні ритуксимабу поза зареєстрованими показаннями необхідно дотримуватися аспектів відповідальності та типових для застосування поза показаннями (OLU-OFF LABEL USE) спеціальних умов відшкодування. Початкове лікування ритуксимабом не пов'язане в першу чергу з помилками лікування, і ризик відповідальності чітко визначений, але висуває особливі вимоги до інформованої згоди, наданої особою (особами), яка лікується (Walter та співавт., 2020).

Настанова не рекомендує віддавати перевагу ритуксимабу перед окреліумабом або офатумумабом – наразі цьому немає медичного обґрунтування. Що стосується застосування ритуксимабу, то мається на увазі лише «також», а не «замість» — і завжди в умовах застосування поза зареєстрованими показаннями.

А.3.2.6 Вибір методу лікування при вторинно-прогресуючому РС (ВПРС) (див. рис. А3)

Для ВПРС на сьогоднішній день використовуються лише бета-інтерферони та сипонімод. Інтерферон-бета 1b схвалений для лікування ВПРС, якщо він пов'язаний з рецидивами; інтерферон-бета 1a застосовується підшкірно для лікування РРС. Однак ці речовини в кращому випадку володіють лише незначною ефективністю і можуть призвести до погіршення різних симптомів РС (включаючи втомлюваність, спастичність і депресію). Сипонімод застосовують для лікування активного ВПРС, що визначається рецидивами або активністю на МРТ. Ефективність середня. Незважаючи на те, що мітоксантрон схвалений для лікування високоактивного РРС, який призводить до швидкого прогресування інвалідації, ефективність мітоксантрону обмежена. Однак це не було доведено щодо неактивного ВПРС, тому застосування мітоксантрону в терапії РС більше не рекомендують (див. рекомендацію А19).

Кладрибін, окреліумаб, офатумумаб і понесімод офіційно схвалені для лікування РРС, що включає ВПРС із рецидивами. Однак чітких досліджень цих препаратів при активному ВПРС немає. При не активному ВПРС ці препарати ще не досліджені. Крім того, принаймні одне багатоцентрове когортне дослідження надає докази затримки прогресування інвалідації при ВПРС при застосуванні ритуксимабу (Naegelin та співавт., 2019).

Рекомендація А49 (сильний консенсус): Для прийняття рішень щодо терапії ВПРС, слід провести класифікацію на активний та неактивний ВПРС.

Перевірено у 2022 р.

Декларація А50 (Консенсус): Відповідно до поточної ситуації з дослідженнями, лише для активного ВПРС, що визначається наявністю рецидивів або нових вогнищ на МРТ, доступні ефективні хворобо-модифікуючі препарати.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А51 (Консенсус): Для пацієнтів, які мають активний ВПРС у вигляді рецидивів може бути розглянуто застосування сипонімоду, бета-інтерферонів, кладрибіну, понесімоду та антитіл CD20. Молодий вік, коротка тривалість захворювання, низький

ступінь інвалідизації, рецидиви або швидке збільшення інвалідизації та ознаки запальної активності на МРТ є аргументами на користь хворобо-модифікуючої терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А52 (Консенсус): У нелікованих пацієнтів з неактивним перебігом ВПРС не слід розпочинати ХМТ. Однак в окремих випадках, оскільки немає альтернативи, спроба аналогічної до ППРС терапії анти-CD20 препаратом, спочатку обмежена двома роками, може бути розглянута для пацієнтів зі швидким прогресуванням інвалідизації із загрозою втрати незалежності у повсякденному житті.¹⁷ Відсутність доказів і ризику терапії слід детально обговорити з зацікавленою особою.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А53 (сильний консенсус): ХМТ слід переглянути у пацієнтів із РРС, у яких розвивається ВПРС під час імунотерапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А54 (Консенсус): У пацієнтів, у яких під час терапії препаратами категорії ефективності 1 розвивається не активний ВПРС, терапію слід припинити. Після цього пацієнти повинні перебувати під ретельним клінічним спостереженням і МРТ-моніторингом для контролю розвитку активного ВПРС, щоб його вчасно розпізнати і мати можливість розпочати адаптовану до цього імунотерапію¹⁸.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А55 (сильний консенсус): У пацієнтів, у яких під час терапії кладрибіном і алемтузумабом розвивається не активний ВПРС, цю терапію не слід продовжувати.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація А56 (Консенсус): Можна розглянути можливість припинення терапії в осіб, у яких розвивається ВПРС під час терапії фінголімодом, озанімодом або наталізумабом. У випадку наталізумабу та фінголімоду, зокрема, ризик рикошету з відповідним клінічним погіршенням слід порівняти з ризиками продовження терапії.

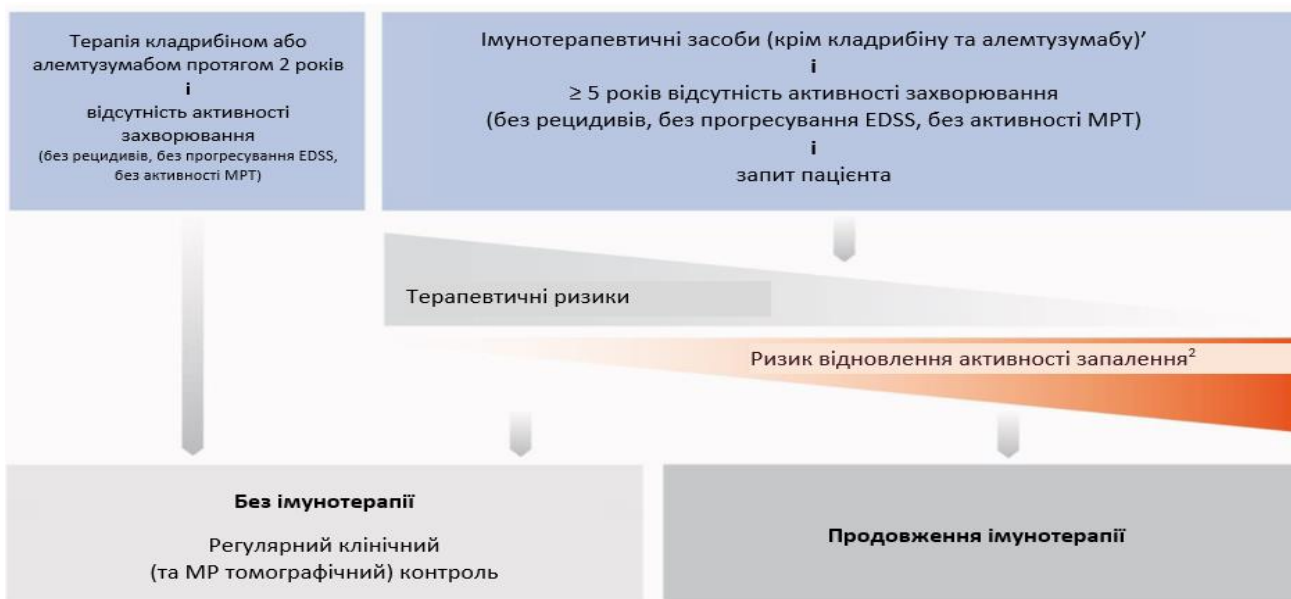
Перевірено у 2022 р.

А.3.2.7 Тривалість терапії та закінчення терапії (див. рис. А4)

Рисунок А4: Алгоритм переривання/припинення терапії (А57-62)

¹⁷ Ритуксимаб поза зареєстрованими показаннями

¹⁸ Зроблено посилання на можливість індивідуального рішення відповідно до А52.



- 1 - Проспективні дослідження переривання/припинення терапії ще не завершені
- 2 - Особливо актуально для модуляторів рецепторів S1P і наталізумабу

На жаль, досі бракує даних достатньо великих контрольованих проспективних досліджень щодо припинення імунотерапії. Результати двох нещодавно завершених рандомізованих проспективних досліджень щодо припинення імунотерапії при рецидивуючому або прогресуючому РС (DOT-MS¹⁹, STOP-I-SEP²⁰) ще недоступні. Нещодавно були представлені результати проспективного дослідження DISCO-MS, яке також було рандомізованим. В цьому дослідженні ефективність при припиненні імунотерапії виявилася не меншою ніж при продовженні терапії²¹.

Враховуючи патофізіологічні механізми розвитку РС, можна припустити, що активність запального захворювання має тенденцію до зниження зі збільшенням віку пацієнтів та тривалості захворювання, і, отже, прямий ефект імунотерапії зменшується. Відповідно, деякі когортні дослідження показують, що люди, які припинили терапію після рекомендованого курсу, згодом не страждали більше від рецидивів (Kister та співавт., 2016, 2018; Kaminsky та співавт., 2020). Крім того, при застосуванні багатьох імунотерапевтичних препаратів ризик побічних ефектів (наприклад, інфекцій) зростає з віком.

Що стосується припинення імунотерапії, окрім людей, які увійшли у фазу вторинного прогресування (див. А.3.2.6), також слід звернути увагу на пацієнтів, які отримують лікування препаратами категорії ефективності 1:

Рекомендація А57²²(сильний консенсус): У осіб з низькою активністю захворювання до початку імунотерапії та відсутністю активності захворювання під час попередньої терапії препаратом категорії ефективності 1, можна розглянути перерву в терапії після принаймні п'яти років лікування за бажанням пацієнта. Пацієнтів слід поінформувати про те, що п'ятирічний період не ґрунтується на доказах і що не існує контрольованих досліджень

¹⁹ STOP-I-SEP: Відміна модифікуючої терапії захворювання у пацієнтів з неактивним вторинним прогресуючим розсіяним склерозом старше 50 років (NCT03653273)

²⁰ DOT-MS: Припинення терапії, що модифікує захворювання, при стабільному рецидивному розсіяному склерозі (NCT04260711)

²¹ DISCO-MS: Припинення ХМТ при розсіяному склерозі (РС) (NCT03073603): Включено 128 і 131 пацієнта з РС віком 55 років і старше, які продовжували або припинили терапію, відповідно, і за якими в середньому спостерігали протягом 22 місяців для виявлення рецидивів або нових уражень T2 МРТ. Ця первинна кінцева точка виникає частіше у суб'єктів, які припинили терапію, але в статистичному аналізі не вдалося підтвердити ані неповноцінність, ані неповноцінність припинення лікування (дослідження з дизайном не меншої ефективності).

²² Рекомендацію не можна тлумачити таким чином, що відповідно до описаної там констеляції необхідно розпочати або запитати у пацієнта стосовно припинення терапії. Перерва в терапії завжди залежить від бажання пацієнта.

припинення лікування, за допомогою яких можна було б надійно оцінити ризик захворювання після припинення лікування.

Підтверджено 2022

Іншу групу складають люди з високою активністю захворювання, які отримували лікування препаратами категорії ефективності 2 або 3 на самому початку терапії.

У випадку алемтузумабу та кладрибіну терапія зазвичай обмежена максимум чотирма (алемтузумаб) або двома (кладрибін) курсами терапії.

Рекомендація A58 (сильний консенсус): У пацієнтів, які не виявляють активності захворювання після лікування кладрибіном або алемтузумабом, не потрібно проводити іншу імунотерапію. У подальшому необхідно проводити регулярні клінічні та МРТ огляди.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A59²³ (сильний консенсус): Тривалість терапії для пацієнтів без активності захворювання модуляторами S1P, наталізумабом або антитілами CD20 слід вирішувати індивідуально, оскільки на сьогоднішній день немає доступних досліджень щодо цього.

Перевірено у 2022 р.

Твердження A60 (сильний консенсус): На сьогоднішній день надані рекомендації щодо «деескалації» терапії наталізумабом у пацієнтів з негативними антитілами до JCV-вірусу (Канінгенма) (які не виявили активності захворювання протягом 5 років), а також у разі лікування модуляторами S1P, антитілами C-20.

Слід проявляти особливу обережність при припиненні прийому фінголімоду та наталізумабу або при переході на альтернативні препарати, оскільки при застосуванні цих препаратів часто спостерігається поява загострень після припинення такої терапії, особливо у разі припинення прийому модуляторів рецепторів S1P. З іншого боку, у випадку застосування анти-CD20 антитіл не відбувається синдрому відміни (Boregalm та співавт., 2021).

Рекомендація A61 (сильний консенсус): Пацієнтів, які отримують ХМТ, слід регулярно інформувати про переваги та ризики продовження існуючої терапії, «деескалації» до альтернативної речовини або припинення терапії. У будь-якій формі деескалації терапії інформація повинна також містити той факт, що в окремих випадках відновлення активності захворювання може вийти за межі початкового рівня до початку терапії (так званий синдром відміни, особливо після припинення наталізумабу, фінголімоду або інших модуляторів S1P) і залишаються такими, у хворого залишається незворотній неврологічний дефіцит.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A62 (Консенсус): Якщо ті, хто лікується, і ті, хто їх лікує, вирішують на користь «деескалації» або перерви в терапії після оцінки всіх ризиків, слід провести клінічні та МРТ контрольні обстеження через шість і дванадцять місяців, а потім через дванадцять місяців. Ці інтервали необхідно чітко витримувати. Якщо є ознаки активності захворювання (див. визначення запального активного РРС), імунотерапію слід відновити або перейти на прийом більш ефективного препарату.

Перевірено у 2022 р.

A.4 Визначення термінів для клінічних досліджень

Фази клінічних досліджень

Розробка лікарського засобу поділяється на так звані фази. Твердження щодо переносимості активного інгредієнта можна отримати з досліджень на всіх фазах. У дослідженні фази I препарат вперше досліджується за участю здорових добровольців, щоб вперше дослідити фармакокінетику, фармакодинаміку та переносимість препарату. У II фазі клінічного дослідження ефективність перевіряють на невеликій групі пацієнтів, застосовуючи лабораторно-інструментальні показники (при РС, наприклад, результати дослідження МРТ). Це не дозволяє стверджувати про ефективність клінічних кінцевих точок. У дослідженнях III фази ефективність перевіряється з використанням клінічних кінцевих точок (при РС, наприклад, частота рецидивів або прогресування інвалідизації). Дослідження III фази дозволяють робити заяви про ефективність активного інгредієнта - якщо вони проводяться достатньо добре і є підставою до схвалення. Дослідження фази IV – це дослідження, які проводяться з препаратами, які вже схвалені для відповідних показань. Так наприклад спостереження щодо застосування або дослідження реєстру. Вони не дозволяють стверджувати про ефективність, але можуть, наприклад, ідентифікувати рідкісні побічні реакції на ліки (післяреєстраційне дослідження безпеки).

Критерії включення та розміри груп

У клінічних дослідженнях для тестування (нового) препарату пацієнтів відбирають на основі попередньо визначених критеріїв включення та виключення, а потім випадковим чином розподіляють у групи дослідження та спостерігають. Мета полягає в тому, щоб мати максимально однорідні групи, щоб зменшити вплив заважаючих змінних і мати можливість виявити відмінності між групами, спричинені досліджуваним препаратом, з реалістично досяжною кількістю людей, які підлягають лікуванню. Дисперсія всередині груп і розмір ефекту визначають кількість, необхідну в кожному випадку, причому невеликі ефекти та велика міжіндивідуальна дисперсія потребують великих розмірів групи, щоб дати можливість виявити статистично значущі ефекти. Необхідну кількість пацієнтів визначають за допомогою так званого аналізу потужності.

У випадку РС розміри ефекту часто невеликі, а потрібна кількість людей велика. Це також означає, що на основі визначених критеріїв включення та виключення певні пацієнти не лікуються досліджуваним препаратом під час випробувальної фази. Це може стосуватися, наприклад, попереднього лікування, супутніх захворювань (наприклад, злоякісних пухлин) та особливих груп (наприклад, дітей, вагітних жінок, людей похилого віку). Питання про попередні терапії та зміни в лікуванні часто розглядаються лише в дуже обмеженій мірі в схвалених дослідженнях. Відповідно, результати схвалених досліджень можуть відповісти на обмежені запитання щодо застосування в подальшому у щоденній клінічній практиці. Оцінка препарату для конкретних клінічних ситуацій, наприклад для (високо)активного перебігу захворювання, як правило, не є предметом відповідних схвалених досліджень, але в найкращому випадку його можна оцінити за ними.

Упередженість підбору персоналу в клінічні дослідження

Пацієнти в клінічних дослідженнях часто не є репрезентативними для клінічної практики в силу різних причин. Крім усього іншого, тут відіграє роль упередженість відбору/рекрутингу. У клінічних дослідженнях з різних причин для осіб, яких потрібно включити в дослідження, переважно встановлюються вузько визначені критерії. Наприклад, невелика кількість супутніх захворювань, лише певна попередня терапія. У клінічних дослідженнях по терапії РС критерії включення зазвичай вибираються таким чином, що пацієнти з РС із високою активністю захворювання часто включаються надмірно репрезентативно. Серед іншого, критерії включення вказують максимальний вік (молоді хворі на РС виявляють вищу активність запалення), мінімальну частоту рецидивів перед включенням у дослідження (наприклад, принаймні один рецидив за попередній рік) і підтвердження активності на МРТ.

Таким чином, пацієнти, які страждають на РС, у реальній клінічній практиці можуть проявляти меншу запальну активність, ніж у базових схвалених клінічних дослідженнях. Це обмежує можливість перенесення результатів в повсякденну клінічну практику.

Первинні проти вторинних кінцевих точок

У клінічних дослідженнях первинна кінцева точка є первинною метою дослідження, яка повинна бути визначена перед його проведенням. Основною кінцевою точкою є визначення ефективності лікування. Якщо в дослідженні є кілька кінцевих точок, перед початком дослідження одну кінцеву точку необхідно вибрати як основну. В ідеалі це ціль, яка є найбільш актуальною для пацієнтів (наприклад, річний рівень рецидивів, наростання інвалідизації). Обчислення розміру вибірки виконується для цієї первинної кінцевої точки, а результати цієї кінцевої точки перевіряються на значущість за допомогою статистичного тесту.

Лише якщо первинна кінцева точка суттєво відрізняється між групою з досліджуваною речовиною та контрольною групою, можна говорити про доказ ефективності. Значимість у статистичному сенсі нічого не говорить про величину або клінічну значущість різниці в ефективності між тестованою та контрольною групою. Таким чином, дослідження можуть показати дуже вагомні результати на користь досліджуваної речовини, але клінічні ефекти можуть бути дуже незначними.

Крім того, часто визначається велика кількість вторинних кінцевих точок, які можуть відповідати на додаткові запитання, але їхня інформативна цінність обмежена із-за методико-статистичних причин. Тому, як правило, жодне твердження щодо ефективності терапії не може базуватися на вторинних кінцевих точках.

Підгрупові аналізи

Аналіз підгруп — це оцінка даних дослідження лише для певних підгруп або частки включених людей, які мають певні характеристики. Використовують науково-обґрунтовані методи для отримання додаткових ознак ефективності речовини в контексті дослідження. Однак статистично обґрунтоване твердження про ефективність речовини не може бути отримано з аналізу підгруп. Аналіз підгруп особливо проблематичний, якщо підгрупи формуються лише після збору даних (post hoc аналіз), якщо підгрупи містять лише невелику вибірку кожна або якщо наприклад виникають непорівнянні розміри груп. Тоді як випадкові ефекти, так і систематичні виникають невідповідності. Рандомізація пояснює відмінності, виявлені між підгрупами. Докази ефективності речовини не можуть ґрунтуватися лише на аналізі підгруп.

Тривалість досліджень

Тривалість основних досліджень обмежена і зазвичай охоплює періоди близько двох років. Це може бути критично в дуже різних аспектах: Для досліджень прогресуючих форм РС цей час може бути надто коротким для виявлення відмінностей (Ontaneda та співавт., 2015). Часто, щоб обійти цю проблему, в якості кінцевих точок вибирають параклінічні сурогатні параметри, значення яких для оцінки впливу речовин на клінічні ефекти терапії є незрозумілим. З іншого боку, обмежену тривалість дослідження слід розглядати з точки зору безпеки. Виникнення рідкісних побічних ефектів не може бути остаточно оцінене за цей час при одночасній обмеженій кількості людей, які отримують лікування в умовах дослідження. Якщо виникає потенційне ускладнення, те саме стосується питання про можливий причинно-наслідковий зв'язок із речовиною. Методологічно правильне, незалежне спостереження після схвалення є ще більш актуальним, особливо для даних про безпеку терапевтичних засобів, у яких оцінюються групи, які 1) не відповідають обмеженій досліджуваній групі та 2) могли проходити терапію значно довше період (Berlin та співавт., 2008).

Кінцеві точки клінічного дослідження

Частота рецидивів на рік

Частота рецидивів за рік (ЧРР) є первинною кінцевою точкою, яка часто використовується в клінічних дослідженнях для порівняння досліджуваної групи з контрольною групою. У щоденній клінічній практиці частота рецидивів також часто використовується як показник динаміки захворювання. Прогностичне значення їх для оцінки

віддаленого перебігу невелике. У дослідженнях ступінь групової різниці можна отримати з ЧРР (наприклад, зниження абсолютного ризику проти відносного).

Відносне та абсолютне зниження ризику

Відносне (ВЗР) та абсолютне зниження ризику (АЗР) дозволяють описати ефективність терапії. Відносне зниження ризику описує відсоток, на який лікування знижує ризик події. Абсолютне зниження ризику відноситься до абсолютної зміни, викликаной лікуванням, на основі всіх обстежених. Приклад: У групі плацебо у 20 % обстежених були рецидиви проти 10% у групі Verum. Тоді відносне зниження ризику становить 50 %; абсолютне зниження ризику становить 10 %. Тому відносне зниження ризику є більш вражаючим, оскільки числові значення зазвичай більші.

Розширена шкала статусу інвалідизації при розсіяному склерозі (EDSS) (Додаток 2)

Розширена шкала статусу інвалідизації (EDSS) вимірює ступінь фізичної інвалідизації на основі неврологічної оцінки семи функціональних систем і здатності ходити за шкалою від 0 (немає симптомів) до 10 (смерть через РС). EDSS також часто використовується в дослідженнях для вимірювання прогресування інвалідизації (див. нижче) (Kurtzke та співавт., 1983). У діапазонах EDSS < 4,0, шкала EDSS має низьку надійність. При балах > 4,0 відстань, пройдена пішки, домінує в EDSS і певні аспекти інвалідизації, наприклад дрібна моторика, втомлюваність, депресія або когнітивні функції недостатньо представлені. Вимірювання пройденої відстані рідко проводиться в повсякденній клінічній практиці. Анамнестичні відомості недостовірні.

Підтверджене прогресування інвалідизації

Підтверджене прогресування інвалідизації (ППІ) – це збільшення EDSS на певну величину протягом певного періоду часу (зазвичай 12 або 24 тижні) (Wiendl та співавт., 2015). У дослідженнях це часто ототожнюють із необоротним прогресуванням захворювання. Однак періоди спостереження, визначені в дослідженнях, є надто короткими для встановлення переходу до справжньої прогресуючої форми (Kalincik та співавт., 2015), їх заміняють поняттям інвалідизації, яка пов'язана з рецидивом і прогресуванням. Це переоцінює інформативність показника “швидкість прогресування” та переоцінює ефект терапії. Крім того, ППІ не вказує на індивідуальний ступінь прогресування і тому може застосовуватися в повсякденній клінічній практиці лише в обмеженій мірі.

Композитна функціональна шкала розсіяного склерозу (MSFC) (Додаток 3)

Композитна функціональна шкала розсіяного склерозу (MSFC) – це стандартизований і валідований тест для вимірювання інвалідизації внаслідок РС (Cutter та співавт., 1999), який складається з трьох частин: тест з дев'ятьма кілочками і лунками, ходьба на 25 футів на час, тест на слухове додавання в темпі. Ці три компоненти вимірюють функцію руки/кисті, функцію ноги та когнітивну функцію і можуть бути інтегровані в загальний бал (тоді називається MSFC). MSFC не використовується як первинна кінцева точка дослідження.

Результати, про які повідомляють пацієнти

Кінцеві точки, про які повідомляють пацієнти, все частіше збираються під час клінічних досліджень (PRO - patient-reported outcomes). Такі PRO оцінюють аспекти якості життя та стану здоров'я і, таким чином, допомагають зафіксувати наслідки хвороби та лікування з точки зору пацієнтів. PRO за своєю суттю є суб'єктивними, гірше контрольованими та на них можуть впливати фактори, не пов'язані з хворобою. Однак вони також демонструють певну кількісну оцінку результатів, не зареєстрованих в EDSS (наприклад, щодо втоми, когнітивних функцій).

Для оцінки якості життя використовують загальні (наприклад, SF-36) або специфічні для РС опитувальники (наприклад, MSIS-29) (Riazi та співавт., 2003; Schäffler та співавт., 2013). Збір PRO все більше спрощується завдяки електронним носіям (наприклад, онлайн-анкетам, додаткам тощо).

Кінцеві точки доклінічного дослідження - сурогатні параметри

Особливо на ранніх етапах клінічних випробувань (дослідження II фази) з меншою кількістю людей, які отримували лікування, і коротшою тривалістю дослідження, для

класифікації ефективності терапії потрібні сурогатні параметри (van Munster та співавт., 2017). Тут використовують, зокрема, параметри МРТ.

Сурогатний параметр МРТ активності запального захворювання

Активність захворювання на МРТ зазвичай оцінюють шляхом демонстрації (1) нових або збільшених уражень на T2, (2) уражень, що накопичують контрастну речовину, і рідше (3) розвитку “чорних дір” на T1. Результати можуть не відповідати клінічним кінцевим точкам. Технічні та клінічні аспекти можуть обмежити інформативність МРТ. Для порівняння необхідна стандартизація протоколів МРТ. Частка нових уражень на МРТ зменшується з віком і тривалістю захворювання (Tortorella та співавт., 2005). Мікросудинні ураження іноді важко відрізнити від уражень, пов’язаних із РС, особливо у літніх людей. Щодо ризику повторного застосування контрастної речовини, зверніться до інструкції з якості ККНМС (компетентна мережа із захворюваннями для розсіяного склерозу 2022).

МРТ-сурогатні параметри дегенеративних процесів

Візуалізація нейродегенеративних процесів за допомогою МРТ стає все більш важливою, але вимагає ширшої стандартизації, перш ніж її можна буде впровадити в клінічну рутину. Вік має найбільший вплив на церебральну атрофію. Втрата об’єму мозку (атрофія мозку) в контексті РС може бути виміряна за допомогою МРТ, враховуючи технічні підводні камені, і в умовах дослідження корелює з постійною втратою працездатності. Дані довгострокових досліджень щодо цього відсутні, і існує лише низька кореляція параметрів МРТ з клінічними симптомами захворювання у кожного окремого пацієнта. У клінічній практиці рутинне вимірювання атрофії мозку за допомогою МРТ ще не підходить для обґрунтування рішень щодо терапії. Мають місце також технічні обмеження (Росса та співавт., 2017).

Комбіновані кінцеві точки

NEDA

Кінцева точка «відсутність ознак активності захворювання» - NEDA, альтернативно також як відсутність активності хвороби (Navrdova та співавт., 2010; Rotstein та співавт., 2015), нещодавно використовується для оцінки терапії. NEDA існує, коли протягом визначеного періоду часу досягнуто всіх наступних критеріїв:

- відсутність загострень
- відсутність прогресування інвалідації
- немає нових МРТ-уражень на T2/FLAIR або гадоліній- накопичуючих вогнищ (названі: NEDA-3)
- при необхідності, відсутність атрофії мозку на МРТ, що перевищує очікуваний вік (назва: NEDA-4) (Karros та співавт., 2016)

Стандарти вимірювання атрофії мозку за допомогою МРТ ще не прийняті, тому застосування NEDA-4 рутинно у клінічній практиці не передбачається. Дуже важливим аспектом NEDA є поєднання клінічних кінцевих точок із сурогатними параметрами МРТ. Оскільки МРТ має значний вплив на NEDA, це може призвести до прийняття рішень щодо терапії виключно на основі МРТ і, можливо, передчасних. Клінічна значущість кінцевої точки NEDA, особливо щодо довгострокового прогнозу, є незрозумілою, а наслідки впливу окремих симптомів РС на ступінь функціональних розладів у пацієнтів (спастичність, атаксія, когнітивні розлади тощо) зареєстровані лише частково.

Який дизайн дослідження є оптимальним?

Як уже пояснювалося вище, базові знання про певні характеристики дослідження необхідні для того, щоб мати можливість критично оцінити результати. Ось деякі додаткові коментарі щодо планів дослідження та існуючих потреб в поточних умовах.

- З точки зору етики та клінічної практики, плацебо-контрольовані дослідження РС стають дедалі складнішими, оскільки «не лікування» наражає хворих на неприйнятний ризик.
- Для забезпечення послідовного “засліплення”, навіть із використанням різних методів введення досліджуваного препарату, потрібні схеми з двома засліпленнями, щоб учасників лікували двома різними способами (наприклад, інфузійно та таблетовано), один із яких

представляє плацебо. У результаті відповідь на відповідну речовину, буде фактично однаковою.

- Не завжди можна гарантувати засліплення пацієнта та особи, яка лікує. Це намагаються обійти за допомогою незалежної оцінки (лікар, який відповідає лише за неврологічний огляд).
- Використання груп плацебо, а також груп порівняння, наприклад, з препаратом, який вже застосовувався раніше у відповідній особі, пов'язане з ризиками в оцінці досліджень. Цілком можливо, що в певній групі відбудуться односторонні виключення, що приведе за собою ризик упередженості (див. вище).
- При оцінці за принципом «вибірка рандомізованих пацієнтів» в оцінку також включаються всі особи, які спочатку були віднесені до групи лікування. У групі Verum цей принцип гарантує, що ймовірність недооцінки ефекту з точки зору ефективності є вищою, оскільки в аналізі також оцінюються люди, які, наприклад, отримали лише одну дозу. Однак ця недооцінка також може стосуватися аспектів безпеки. Цей ефект можна оцінити за допомогою так званої оцінки за протоколом і порівняння результатів. Обидва результати и не повинні істотно відрізнятися один від одного.

Нещодавно було розпочато дискусію щодо оптимізації дизайну дослідження, особливо для NMOSD (Weinshenker та співавт., 2015; Cree та співавт., 2016). Слід також зазначити, що дослідження в інших відповідних областях терапії, наприклад при РС, здебільшого відсутні через економічні аспекти. До них належать, наприклад, дослідження генеричних препаратів із можливим потенціалом модуляції перебігу захворювання, дослідження в особливих групах хворих (люди похилого віку, діти та підлітки) або дослідження щодо симптоматичної терапії.

В. Хворобо-модифікуюча терапія

Наведена нижче інформація про затверджені показання та офіційно видані нормативні документи стосується специфікацій ЕМА. Щоб отримати інформацію про конкретні відмінності в дозволах і правилах, що застосовуються в Швейцарії, зверніться до поточного коментаря Швейцарського неврологічного товариства.²³

В.1 Бета-інтерферони

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Інтерферон бета-1a, інтерферон бета-1b можна застосовувати у пацієнтів із рецидивуючими формами розсіяного склерозу та пацієнтів з першим епізодом демієлінізації з активним запальним процесом. Крім того, інтерферон бета-1a та інтерферон бета-1b можна призначати при ВПРС, якщо рецидиви все ще виникають. Інтерферон бета-1a використовується для лікування дорослих пацієнтів з РПРС.

Механізм дії

Інтерферони - це цитокіни - природні білки, що виробляються еукаріотичними клітинами як частина імунної відповіді на вірусні інфекції та інші біологічні стимули. Інтерферони I типу мають противірусну, антипроліферативну та імуномодулюючу дію. Механізм дії бета-інтерферонів при РС не повністю вивчений.

Ефективність

У 1993 році інтерферон бета-1b продемонстрував вплив на зниження частоти рецидивів і уповільнення прогресування при РРС (група дослідження розсіяного склерозу IFNB, 1993). Ці результати були підтверджені в дослідженнях з інтерфероном бета-1a (Jacobs та співавт., 1996; PRISMS Group 1998). У Кокранівському огляді (Rice та співавт., 2001) показано помірний ефект протягом дворічного періоду спостереження (відсутність рецидивів: плацебо - 55 %, бета-інтерферони - 69 %, абсолютне зниження ризику - 14 %; прогресування за EDSS: плацебо - 29 %, бета-інтерферони - 20 %, абсолютне зниження ризику - 9 %). Також пегільований інтерферон-бета-1a продемонстрував ефективність щодо частоти рецидивів і

²³ <https://www.mdpi.com/2514-183X/7/1/2>

прогресування інвалідації в дослідженні III фази порівняно з плацебо протягом 48 тижнів (Calabresi та співавт., 2014).

Доступні дані довгострокових реєстраційних досліджень інтерферону бета-1b тривалістю до 21 року (Goodin та співавт., 2012) та інтерферону бета-1a тривалістю до 15 років (Bermel та співавт., 2010; Karpos та співавт., 2015). Через упередженість відбору таких тривалих досліджень і відсутність контрольної групи можна зробити лише обмежені висновки щодо довгострокової ефективності цих речовин. Однак загалом є ознаки того, що помірні ефекти терапії зберігаються, особливо щодо частоти рецидивів.

Дослідження ефективності щодо клінічно ізольованого синдрому (КІС) з типовим для РС першим проявом і виявленням принаймні двох вогнищ на МРТ також проводились для трьох препаратів інтерферон бета-1a, інтерферон бета-1b. У дослідженнях показано, що повторне загострення може бути відкладено приблизно на рік (Clerico та співавт., 2010). У Кокранівському огляді 2017 року прийшли до висновку, що вплив на інвалідацію, включаючи подальші дослідження протягом десяти років, не було доведено (Filippini та співавт., 2017). У дослідженні BENEFIT п'ятирічні, семирічні та одинадцятирічні показники щорічного спостереження у 76 %, 61 % та 59 % виявили різницю в інвалідації через п'ять та одинадцять років, але не через сім років (див. таблицю В1).

Дослідження за участю пацієнтів із ВПРС були проведені з інтерфероном бета-1a та інтерфероном бета-1b. У Кокранівському огляді 2012 року зроблено висновок, що прогресування інвалідації неможливо зупинити лікуванням. У 41 % пацієнтів, які отримували плацебо, і у 37 % пацієнтів, які отримували бета-інтерферони, спостерігали прогресування протягом трирічного періоду дослідження (кожен підтверджувався через шість місяців; істотної різниці не було). Однак, дивлячись на частоту рецидивів, було виявлено, що вони трапляються рідше під час терапії (La Mantia та співавт., 2012).

Було проведено лише два невеликих моноцентрових дослідження (фаза Іа) щодо ППРС. Згідно з Кокранівським метааналізом (Rojas та співавт., 2010), не було жодних ознак припинення прогресування інвалідації, хоча, безперечно, були значні методологічні обмеження.

Дослідження щодо дозування та порівняння різних препаратів бета-інтерферону обмежені. У несистематичному огляді прийшли до висновку, що існують певні докази переваги високих доз бета-інтерферону для зниження частоти рецидивів (Freedman 2009). Однак чітких доказів немає. Препарати для внутрішньом'язового застосування викликають менше шкірних реакцій.

Ефективність бета-інтерферонів порівняно з глатирамеру ацетатом була проаналізована в кількох порівняльних дослідженнях. У метааналізі прийшли до висновку, що ефекти порівнювальні (Mantia та співавт., 2014). Інтерферон бета-1a в/м порівнювали з фінголімодом у 12-місячному дослідженні (Cohen та співавт., 2010). У цьому дослідженні фінголімод продемонстрував перевагу щодо зниження частоти рецидивів, але не щодо прогресування. Інтерферон бета-1a в/м також поступався озанімоду (Cohen та співавт., 2019; Comi та співавт., 2019). Інтерферон бета-1a п/ш також досліджували у порівнянні з терифлуномідом протягом одного року в іншому дослідженні (Vermersch та співавт., 2014). Не було різниці в зниженні частоти рецидивів. У Кокранівському огляді вивчали порівняльні дослідження інтерферону бета-1a п/ш з алетмузумабом (Zhang та співавт., 2017). Тут терапія антитілами була кращою з точки зору зниження частоти рецидивів і трохи кращою з точки зору прогресування. Аналогічно, у 2017 році дослідження III фази показало перевагу окрелізумабу над інтерфероном бета-1a п/ш (Hauser та співавт., 2017), що виявилось також менш очевидним в плані прогресування.

Побічні ефекти та ризики

Найпоширенішим побічним ефектом є поява грипоподібних симптомів, таких як головний біль, м'язовий біль, озноб або лихоманка. Ці симптоми характерні для початку терапії бета-інтерферонами і зазвичай зменшуються при продовженні лікування. У місці ін'єкції може виникнути місцева реакція, особливо при п/ш введенні. Це може проявлятися від

еритеми, болю та сверблячки до місцевого запалення та некрозу. У 2020 році у багатоцентровому проспективному дослідженні було продемонстровано, що під час прийому препаратів бета-інтерферону може розвинути залежний від дози синдром персистуючого головного болю (Elmazny та співавт., 2020). Patti та співавт., нещодавно вдалося продемонструвати, що застосування ввечері викликає розвиток менш виражених грипоподібних симптомів, ніж застосування вранці (Patti та співавт., 2020). Пандемія COVID-19 показала, що пацієнти, які отримували бета-інтерферон, як правило, мають менш тяжкий перебіг, ніж пацієнти з РС, які лікуються іншими імунотерапевтичними засобами (Freedman та співавт., 2021; Simpson-Yar та ін., 2022: Дані / зараження SARS-CoV-2 до лютого 2021 року та вересня 2021 року).

Нейтропенія, тромбоцитопенія та підвищення рівня трансаміназ є типовими для інтерферонів. Іноді спостерігають лімфопенію. Дуже рідко в місцях проколу може виникати некроз, що вимагає припинення або зміни терапії. У 2017 році за даними канадського реєстру повідомляли про підвищений ризик розвитку інсульту (De Jong та співавт., 2017). Однак це ще не підтверджено іншими дослідженнями.

Стійкі нейтралізуючі антитіла проти препарату можуть виникати під час терапії інтерфероном бета, що може бути пов'язано з втратою ефективності. Поширеність і титри антитіл відрізняються для різних препаратів (інтерферон бета-1b > інтерферон бета-1a п/ш > інтерферон бета-1a в/м > пегінтерферон бета-1a) (Bachelet та співавт., 2016; White та співавт., 2016). На практиці визначення цих антитіл більше не має значення, оскільки, якщо немає клінічної відповіді, все одно слід використовувати інший препарат.

Про частоту розвитку найпоширеніших побічних ефектів здебільшого повідомляли лише в документах конференцій. Навіть якщо про грипоподібні побічні ефекти повідомляли рідше на другому році терапії, вони все одно виявляються у третини тих, хто отримував лікування після 16 років терапії (Reder та співавт., 2014). Особливо це стосується пацієнтів, які отримують препарати для в/м введення. Реакція на ін'єкцію незначно змінюється з часом.

Інформацію про ризик розвитку депресії під час терапії бета-інтерфероном див. у розділі D.14 цієї настанови.

Прихильність/Прийняття

З дуже неоднорідних даних, залежно від методу обстеження, повідомляють про рівень прихильності 40-60 % протягом перших двох років терапії (Burks та співавт., 2017; Spelman та співавт., 2017). Систематичний метааналіз (Giovannoni та співавт., 2012) показує, що в перші два роки побічні ефекти призводять до припинення терапії, а пізніше – до відсутності ефективності.

З рекомендації A18: Бета-інтерферони віднесені до препаратів категорії ефективності 1 (відносно зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50 %).

Детально про застосування бета-інтерферонів див. розділ А.3 та Розділ С.

В.2 Глатирамеру ацетат

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Глатирамеру ацетат є так званим небіологічним комплексним препаратом. Показаний для лікування РС. Застосування глатирамеру ацетату 20 мг один раз на добу також дозволено пацієнтам після «першого загострення, що вказує на розсіяний склероз» (в основному відповідає КІС). Глатирамеру ацетат призначають як парентеральне лікування по 20 мг один раз на добу або по 40 мг тричі на тиждень п/ш. Корекція дози залежно від ваги не потрібна.

Безпека та ефективність застосування глатирамеру ацетату у дітей та підлітків не були належним чином досліджені. Обмежені опубліковані дані (Kornek та співавт., 2003, Ghezzi та співавт., 2009; Jakimovski та співавт., 2022), однак, вказують на те, що профіль безпеки у

підлітків віком від 12 до 18 років, які отримують глатирамеру ацетат 20 мг щодня п/ш, порівнянний з таким у дорослих.

Механізм дії

Глатирамеру ацетат складається з чотирьох природних амінокислот у фіксованому молярному співвідношенні, які з'єднуються, утворюючи синтетичні поліпептиди різної довжини. Глатирамеру ацетат чинить модулюючу дію на імунну систему. Механізм дії глатирамеру ацетату остаточно не з'ясований. З одного боку, обговорюється індукція регуляторних Т-супресорних клітин, які пригнічують активацію Т-клітин, опосередковану основним білком мієліну (MBP - Myelin basic protein), з іншого боку, часткова активація та індукція толерантності MBP-специфічних Т-клітин і відновлення порушеного балансу цитокінів Th1/Th2. Можна припустити, що глатирамери мають нейропротекторну дію у людей через регуляцію факторів росту нервів.

Ефективність

Ефективність глатирамеру ацетату порівняно з плацебо при РРС досліджували для п/ш введення 20 мг/добу у дослідженні III фази протягом двох років (Johnson та співавт., 1995). Глатирамеру ацетат переважав групу порівняння щодо зниження частоти рецидивів (первинна кінцева точка). Не вдалося продемонструвати суттєвого впливу на покращення непрацездатності, що триває понад три місяці (див. таблицю В2).

Після первинного схвалення для РРРС було також досліджено ефективність глатирамеру ацетату 20 мг/добу порівняно з плацебо при клінічно ізольованому синдромі (КІС) із початковими проявами, типовими для РС (Comi та співавт., 2009). У цьому дослідженні фази III глатирамеру ацетат значно зменшував ризик переходу КІС у РРРС; поява другого епізоду може бути відкладена приблизно на рік.

В іншому дослідженні III фази (GALA) підшкірне введення глатирамеру ацетату 40 мг тричі на тиждень порівнювали з плацебо (Kahn та співавт., 2013); глатирамеру ацетат у дозі 40 мг тричі на тиждень виявився ефективнішим при оцінці частоти рецидивів і параметрів МРТ. Значного впливу на збільшення непрацездатності, що триває більше трьох місяців, продемонструвати не вдалося. Під час спостереження за результатами дослідження GALA не було виявлено істотної різниці в частоті рецидивів за окремі роки між раннім початком лікування та початком лікування із запізненням на 12 місяців. Термін спостереження до шести років. Час початку терапії також не вплинув на прогресування інвалідизації, яка підтверджувалася через шість місяців протягом усього періоду спостереження (Rieckmann та співавт., 2021).

У кількох дослідженнях (REGARD (Mikol та співавт., 2008), BECOME (Cadavid та співавт., 2009), BEYOND (O'Connor та співавт., 2009), в яких прямо порівнювали ефективність різних препаратів бета-інтерферону з глатирамеру ацетатом у дозі 20 мг/добу, було доведено їх подібну ефективність щодо зниження частоти рецидивів. У Кокранівському огляді також зазначено, що ефекти глатирамеру ацетату та бета-інтерферонів на клінічні (зниження частоти рецидивів та прогресування інвалідизації) та МРТ показники (вогнища, що накопичують контрастну речовину) у хворих на РРРС є подібними (La Mantia та співавт., 2016).

У недавно проведеному відкритому рандомізованому дослідженні порівнювали ефективність глатирамеру ацетату 40 мг тричі на тиждень (36 суб'єктів) з терапією ритуксимабом (37 суб'єктів) при ВІРС. Первинною кінцевою точкою цього дослідження був ступінь інвалідизації (за EDSS) після 12 місяців лікування. Було значне підвищення за EDSS в обох групах лікування. Не було суттєвих відмінностей EDSS між групами лікування. Таким чином, у цьому невеликому дослідженні за участю хворих на ВІРС обидва види лікування не змогли зупинити прогресування інвалідизації протягом 12-місячного періоду спостереження (Cheshmavar та співавт., 2020).

У паралельному груповому дослідженні (GATE) вивчали ефективність оригінального глатирамеру ацетату, генеричного глатирамеру ацетату та плацебо щодо параметрів МРТ при РРРС (Cohen та співавт., 2015). Спостерігали подібне зменшення вогнищ, що накопичують контрастну речовину, як при застосуванні генеричного препарату, так і при застосуванні

оригінального глатирамеру ацетату, так що можна було констатувати не меншу ефективність генеричного глатирамеру ацетату (біоподібність).

Рекомендація В1 (Консенсус): Біосиміляр глатирамеру ацетату за своєю ефективністю можна порівняти з оригінальним глатирамером ацетатом і його слід застосовувати як оригінальний глатирамеру ацетат. При призначенні біосиміляру глатирамеру ацетату пацієнти повинні бути проінформовані про те, що препарат був схвалений після порівняльного дослідження, яке показало подібну ефективність оригінального глатирамеру ацетату та генеричного препарату щодо активності на МРТ.

Перевірено у 2022 р.

У рандомізованому дослідженні (PROMiSe), у якому вивчали ефективність глатирамеру ацетату порівняно з плацебо при ПППС, не вдалося продемонструвати позитивного впливу на прогресування інвалідації (Wolinsky та співавт., 2007).

Побічні ефекти та ризики

Дуже поширеним побічним ефектом є поява реакції в місці ін'єкції (почервоніння, біль, кропив'янка, свербіж). Поширена локальна ліпоатрофія, яка завдає косметичної шкоди. У реєстраційному дослідженні 15 % тих, хто отримував лікування, мали принаймні одну системну реакцію після ін'єкції (вазодилатація, біль у грудях, задишка або серцебиття) відразу після ін'єкції (Johnson та співавт., 1995).

Захворювання COVID-19 мають менш серйозний перебіг при застосуванні глатирамеру ацетату, ніж у нелікованих людей з РС (Simpson-Yar та співавт., 2022: Дані / інфекції SARS-CoV-2 до вересня 2021 р.)

Прихильність/Прийняття

У дослідженнях III фази показано хорошу прихильність до лікування глатирамеру ацетатом (85-90 %). Навпаки, у німецькому ретроспективному когортному дослідженні лише 37% пацієнтів продовжували лікування глатирамеру ацетатом протягом двох років спостереження (Hansen та співавт., 2015).

З рекомендації A18: Глатирамеру ацетат відносять до препаратів категорії ефективності 1 (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50 %).

Детальніше про застосування глатирамерів, будь ласка, див. розділ А.3 та Розділ С.

В.3 Диметилфумарат і диросимелю фумарат

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Диметилфумарат (DMF) схвалений у Німеччині для лікування дітей/підлітків віком від 13 років і дорослих з рецидивуюче-ремітуючим розсіяним склерозом (ППС). DMF приймають перорально двічі на день у формі твердої капсули (240 мг).

На додаток до оригінального препарату також доступний генеричний диметилфумарат для дорослих.

Диросимелю фумарат (DRF) схвалений у Німеччині для лікування дорослих із ППС. DRF приймають двічі на день (по дві тверді капсули на прийом).

Якщо є тяжка лімфопенія (< 500/мкл), терапію DMF/DRF не слід розпочинати.

Механізм дії

Диметилфумарат і диросимелю фумарат є похідними фумарової кислоти, які після перорального прийому перетворюються в кишечнику в активний метаболіт монометилфумарат. Зокрема, у випадку DMF виділяється метанол, який, у свою чергу, може розщеплюватися на мурашину кислоту.

Механізм дії до кінця не вивчений. Описано зміни складу імунних клітин та їхніх фенотипів, а також вплив на міграцію імунних клітин. Вплив на транскрипційний фактор Nrf2

здається істотним, але були також описані незалежні механізми (Linker та співавт., 2011, Yadav та співавт., 2019).

Ефективність

Відправною точкою для розробки DMF було відкрите MPT-контрольоване дослідження препарату, схваленого в Німеччині для лікування псоріазу із застосуванням DMF і етилгідрофумарату (Schimrigk та співавт., 2006). У дослідженні II фази (Karros та ін., 2008) і двох дослідженнях фази III (Fox та ін., 2012; Gold та ін., 2012) DMF порівнювали з плацебо (див. таблицю B3).

Первинними кінцевими точками досліджень фази III (CONFIRM, DEFINE) були частка пацієнтів із рецидивом протягом двох років (DEFINE; Gold та співавт., 2012) або річна частота рецидивів протягом двох років (CONFIRM; Fox та співавт. 2012). Для добової дози 240 мг двічі на добу було досягнуто значного зниження річної частоти рецидивів порівняно з плацебо в обох дослідженнях, відносне зниження ризику становило 53 % для DEFINE та 44 % для CONFIRM (49 % у зведених дослідженнях Analyse, Viglietta та співавт., 2015). Прогресування інвалідації також було значно зменшено, але лише в дослідженні DEFINE (27 % - плацебо, 16 % - DMF 240 мг двічі на добу; зниження відносного ризику на 38 %, $p = 0,005$). У Кокранівському огляді 2015 року показано докази середньої якості, що при лікуванні диметилфумаратом у дозі 240 мг двічі на добу зменшилася як частка пацієнтів, у яких був рецидив, так і річна кількість рецидивів протягом двох років порівняно з плацебо. Існує мало доказів зменшення частки пацієнтів з прогресуванням інвалідації. Високоякісні дані щодо покращення на MPT відсутні (Xu та співавт., 2015).

Після двох реєстраційних досліджень приблизно 1700 пацієнтів додатково спостерігали у відкритому розширеному дослідженні ENDORSE. Пацієнти або продовжували існуючу терапію диметилфумаратом, або проводили нову рандомізацію на диметилфумарат двічі чи тричі на добу. У розширеному дослідженні після щонайменше п'яти років терапії (два роки в DEFINE/CONFIRM і щонайменше три роки в ENDORSE) продемонстровано стійкий ефект із невеликою різницею в річній частоті рецидивів протягом розширеної фази між групою з раннім початком лікування та групою з відстроченим початком терапії. Частка учасників з прогресуванням інвалідації була нижчою в групі раннього лікування (Gold та співавт., 2017). Стійка ефективність також підтверджена остаточним аналізом дослідження ENDORSE через 13 років. Наприкінці дослідження 44 % пацієнтів, включених у дослідження, все ще отримували лікування в середньому протягом 8,36 року (Gold та співавт., 2022).

Дані з великої когорти в умовах реальної клінічної практики припускають, що фінголімод, а не терифлуномід, є більш ефективним, ніж диметилфумарат (Kalincik та співавт., 2019; Laplaud та співавт., 2019).

У рандомізованому сліпому дослідженні RIFUND, DMF також був гіршим за лікування ритуксимабом (Svenningsson та співавт., 2022).

Дироксимелу фумарат (DRF) був розроблений не в останню чергу з метою покращення переносимості терапії похідними фумарової кислоти. Немає досліджень, які б вивчали ефективність DRF порівняно з плацебо або активним компаратором (включаючи DMF); припущення базувалося, по суті, на дослідженні біоеквівалентності та двох дослідженнях III фази EVOLVE-MS-1 та EVOLVE-MS-2 щодо первинної ефективності: у проміжному аналізі за участю 696 пацієнтів у поточному відкритому дослідженні III фази EVOLVE-MS-1 DRF продемонстровано хорошу переносимість та ефективність, порівнянну з результатами досліджень III фази DMF з точки зору частоти рецидивів і параметрів MPT (Naismith та співавт., 2020a).

Побічні ефекти та ризику

Найбільш поширеними побічними ефектами у людей, які отримували DMF, є свербіж, почервоніння/припливи, шлунково-кишкові явища (наприклад, діарея, нудота, біль у животі, біль у верхній частині живота) та лімфопенія (Liang та співавт., 2020). Порушення з боку шлунково-кишкового тракту частіше спостерігали під час лікування DMF, ніж під час терапії бета-інтерферонами, фінголімодом, наталізумабом або терифлуномідом (Hutchinson та

співавт., 2014). Частота протеїнурії порівняно з тими, хто отримував плацебо, була збільшена в основних дослідженнях на 9 % проти 7 %. Однак поки ниркова недостатність була описана лише з препаратом прекурсора, що містить компоненти DMF і етилгідрофумарат.

Інфекції *Varicella zoster* частіше зустрічаються у пацієнтів, які отримують терапію DMF. Крім того, слід очікувати зниження кількості лімфоцитів (приблизно на 15-30 % від початкового значення). У реєстраційних дослідженнях у 6 % пацієнтів, які отримували DMF, розвинулася лімфопенія < 500/мкл (порівняно з 1 % людей, які отримували плацебо). Під час курсу терапії рівні лімфоцитів залишаються стабільними та відновлюються протягом тижнів, іноді місяців, якщо терапію припиняють (Mehta та співавт., 2019; Chan та співавт., 2020).

Оскільки дослідження ефективності DRF не проводили, припускається, що для цієї речовини профіль побічних ефектів і ризиків порівнянний з DMF, за винятком шлунково-кишкової переносимості. У дослідженні EVOLVE-MS-2 DRF продемонстрував значно кращу шлунково-кишкову переносимість протягом перших п'яти тижнів у прямому порівнянні з DMF (Naismith та співавт., 2020b), що також було відображено в проміжних аналізах дослідження EVOLVE-MS-1 (Palte та співавт., 2019; Wray та співавт., 2022). Через неактивний метаболіт 2-гідроксіетилсукцинімід, який утворюється виключно під час гідролізу DRF і повинен виводитися нирками, використання DRF у пацієнтів із помірним або тяжким порушенням функції нирок не рекомендують в США.

До кінця 2021 року було зареєстровано дванадцять випадків ПМЛ під час лікування DMF хворих на РС, дев'ять із них після стійкої помірної та важкої лімфопенії, але три також після легкої лімфопенії (≥ 800 /мкл). Двоє пацієнтів з ПМЛ померли, семеро хворих одужали з тривалим дефіцитом, а троє не одужали (Lyons та співавт., 2022). Тому слід переглянути можливість продовження терапії DMF у пацієнтів зі стійким помірним зниженням абсолютної кількості лімфоцитів (≥ 500 /мкл, але < 800/мкл) протягом більше ніж шість місяців. Якщо виникає лімфопенія < 500/мкл, терапію слід призупинити. Якщо лімфопенія < 500/мкл зберігається більше шести місяців, терапію DMF необхідно припинити (Red Hand Brief 2020). Наразі жодного випадку ПМЛ у рамках застосування DRF не зафіксовано. Тут теж вірогідний ризик у сенсі ефекту класу.

Захворювання COVID19 не є більш серйозними при застосуванні DMF, ніж при застосуванні інших пероральних імунотерапевтичних засобів (Simpson-Yar та співавт., 2022: Дані / інфекції SARS-CoV-2 до вересня 2021 р.)

Прихильність/Прийняття

У дослідженнях III фази 70-77 % пацієнтів приймали DMF протягом повного дворічного періоду дослідження (Fox та співавт., 2012; Gold та співавт., 2012); у розширеному дослідженні ENDORSE приблизно 70 % із них все ще отримували лікування DMF протягом принаймні ще трьох років (Gold та співавт., 2017). Що стосується прийняття терапії пацієнтами та неврологами, які їх лікують, це, по суті, залежить від відчуття жару, шлунково-кишкових скарг, інколи значної лімфопенії та потенційного ризику розвитку ПМЛ. Даних про тривалу прихильність до терапії DRF поки що немає.

З рекомендації A18: Диметилфумарат і диросимелно фумарат відносять до препаратів категорії ефективності 1 (відносно зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50 %).

Докладніше про застосування диметилфумарату/диросимелу фумарату див. розділ А.3 та Розділ С.

В.4 Терифлуномід

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Терифлуномід схвалений в Німеччині для лікування дітей/підлітків віком від 10 років і дорослих з рецидивуюче-ремітуючим розсіяним склерозом (PPPC). Терифлуномід приймають

по 1 таблетці 1 раз на добу (дорослі та діти/підлітки з масою тіла > 40 кг: таблетка, що містить 14 мг терифлуноміду; діти/підлітки з масою тіла ≤ 40 г: таблетка, що містить 7 мг терифлуноміду).

Механізм дії

Терифлуномід є активним метаболітом лефлуноміду, препарату, який використовується для лікування ревматоїдного артриту з 1998 року. Основним механізмом дії є неконкурентна оборотна блокада мітохондріального ферменту дигідрооротатдегідрогенази (DHODH), який є важливим для синтезу піримідинових нуклеосидів *de novo* (Warnke та співавт., 2013).

Прийом терифлуноміду спричиняє стійке середнє зниження кількості лейкоцитів приблизно на 15 % і зниження кількості тромбоцитів на < 10 % протягом шести тижнів лікування (O'Connor та співавт., 2011; Confavreux та співавт., 2014). Особливістю фармакокінетики терифлуноміду є кишково-печінкова рециркуляція та високий рівень зв'язування з білками плазми крові, тому може знадобитися в середньому вісім місяців (в окремих випадках до двох років), щоб концентрація в плазмі крові знизилася нижче 0,02 мг/л після припинення терапії. Згідно з даними, отриманими на тваринах, при цій концентрації значно знижений тератогенний ризик (Warnke та співавт., 2013). Холестирамін (8 г, 3 рази на добу) або активоване вугілля (50 г, 2 рази на добу), призначені протягом одинадцяти днів прийому кожного з цих препаратів, призводять до прискореного виведення терифлуноміду.

Ефективність

Ефективність терифлуноміду щодо річної частоти рецидивів при РРРС порівняно з плацебо у дорослих для двох доз (7 мг/добу та, схвалена ЕМА - 14 мг/добу) була продемонстрована у двох дослідженнях III фази, дослідженні TEMSO (O'Connor та співавт., 2011) і дослідженні TOWER (Confavreux та співавт., 2014). В обох дослідженнях значний вплив на прогресування інвалідації було доведено лише для дози 14 мг. Однак у Кокранівському огляді говориться про низьку якість доказів, зокрема якість засліплення при аналізі рецидивів (без оцінки засліплення) і високий рівень припинення участі в дослідженні пацієнтами (20-30 %) піддаються критиці (He та співавт., 2016).

Інше дослідження III фази, дослідження TOPIC, показало, що лікування терифлуномідом після першого епізоду демієлінізації знижує ризик розвитку другого рецидиву (Miller та співавт., 2014). У Кокранівському огляді, який розглядав ефекти імунотерапії після першого клінічного рецидиву для всіх терапевтичних агентів, цей ефект для терифлуноміду порівняно з плацебо щодо частоти рецидивів та прогресування інвалідації, класифікований як низький та невизначений, але в той же час оцінений подібно до, наприклад, інтерферону бета-1а (Filippini та співавт., 2017).

У розширеній фазі згаданих досліджень фази III продемонстровано тривалий ефект без виявлення нових сигналів з безпеки (O'Connor та співавт., 2016; Miller 2017; Miller та співавт., 2019 та 2020).

Крім того, у дослідженні TENERE ефективність терифлуноміду в обох дозах порівнювали з ефективністю інтерферону бета-1а 44 мкг п/ш. Кінцевою точкою був час до відсутності ефекту від лікування, визначений як поява підтвердженого рецидиву або постійне припинення лікування з будь-якої причини, і терифлуномід та інтерферон бета суттєво не відрізнялися за цією кінцевою точкою (Vermersch та співавт., 2014).

За оцінкою Інституту якості та ефективності охорони здоров'я (IQWiG), не було виявлено переваг терифлуноміду в дослідженні щодо частоти рецидивів, прогресування інвалідації та якості життя порівняно з терапією інтерфероном. У цьому дослідженні не було виявлено переваг щодо частоти рецидивів, прогресування інвалідації та показників якості життя порівняно з терапією інтерфероном, додаткову користь терифлуноміду в лікуванні дорослих було заперечено (IQWiG, «Інститут якості та ефективності охорони здоров'я» 2013 р.)

У дослідженнях III фази (ASCLEPIOS I/II і OPTIMUM) було показано перевагу терапії CD20 офатумумабом і модулятором S1P-рецепторів понесімодом над терифлуномідом щодо річної частоти рецидивів, але не щодо прогресування інвалідації (Hauser та співавт., 2020;

Каррос та співавт., 2021). Дані з великої когорти в умовах реальної клінічної практики також припускають, що фінголімод, а не диметилфумарат, є більш ефективним, ніж терифлуномід (Kalincik та співавт., 2019; Laplaud та співавт., 2019).

Дослідження TERIKIDS оцінювало ефективність терифлуноміду у дітей та підлітків віком від 10 до 17 років із РС у дозі, скоригованій за масою тіла, один раз на добу. Терифлуномід знизив відносний ризик клінічно підтвердженого рецидиву на 34 % порівняно з плацебо; але цей ефект не був статистично значущим. Однак у попередньо визначеному аналізі чутливості терифлуномід призвів до статистично значущого зниження на 43 % комбінованого ризику клінічно підтвердженого рецидиву або високої активності МРТ порівняно з плацебо (Chitnis та співавт., 2021).

Побічні ефекти та ризику

Типовим терапевтичним ефектом є зниження кількості лейкоцитів приблизно на 15 % і зменшення кількості тромбоцитів до 10 %.

Дуже поширені (>10 %) побічні ефекти включають підвищення рівня трансаміназ (особливо АлАТ), головний біль, випадіння волосся, діарею та нудоту (згідно з інформацією про лікарський засіб). Інститут якості та ефективності охорони здоров'я (IQWiG) визначив алопецію («значну») і діарею («незначну») як фактори, що перешкоджають додатковій користі порівняно з інтерфероном бета-1а п/ш. З іншого боку, відсутність місцевих ін'єкційних побічних ефектів/грипоподібних симптомів було оцінено як значну перевагу (Інститут якості та ефективності охорони здоров'я 2013).

Найчастіші (> 1 %) побічні ефекти включають зміни в картині крові (лейкопенія, анемія, іноді легка тромбоцитопенія) та інфекції, наприклад верхніх дихальних шляхів або Herpes labialis. Однак рівень серйозних інфекцій порівняно з плацебо не відрізнявся в реєстраційних дослідженнях (Warnke та співавт., 2013). Після виходу препарату на ринок повідомляли про серйозні інфекції, включаючи сепсис, деякі з яких мали летальний наслідок (згідно з інформацією про лікарський засіб). Проте ступінь лейкопенії, спричиненої терапією, і ризик розвитку серйозних інфекцій, очевидно, не змінюються суттєво при довгостроковій терапії терифлуномідом (Comi та співавт., 2020). Поява прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), пов'язаної з лікуванням терифлуномідом, на сьогодні не описана.

В інформації про лікарський засіб також зазначено про виникнення периферичних нейропатій (інколи > 0,1 %). На даний момент не було жодних ознак систематичного підвищення ризику неоплазії для терифлуноміду, навіть у розширених дослідженнях (O'Connor та співавт., 2011). Через тератогенність лефлуноміду, вже продемонстровану в дослідженнях на тваринах, пацієнти, які приймають терифлуномід, повинні використовувати надійні засоби контрацепції. Ризик для чоловіків, які пройшли лікування, оцінюють як низький. FDA, але не EMA, все ж радить чоловікам, які проходять лікування, використовувати надійні засоби контрацепції, щоб бути в безпеці (Guarnaccia та співавт., 2022) (див. розділ С.1.3.3.).

У дітей/підлітків у дослідженні TERIKIDS порушення функції підшлункової залози (включаючи гострий панкреатит) спостерігалися при застосуванні терифлуноміду у шести пацієнтів (зі 109) (Chitnis та співавт., 2021). В усьому іншому профіль ризиків і побічних ефектів терифлуноміду у дітей і підлітків не відрізнявся від профілю у дорослих.

Відповідно до наявної інформації та досліджень, неможливо однозначно відповісти чи можуть захворювання на COVID19 мати більш серйозний перебіг при застосуванні терифлуноміду (Simpson-Yar та співавт., 2022: Дані / інфекції SARS-CoV-2 до вересня 2021 р.).

Прихильність/Прийняття

Детальний аналіз прихильності до терапії поза клінічними дослідженнями недоступний. Зафіксовано високий загальний рівень припинення терапії в реєстраційних дослідженнях TOWER і TEMSO, але це не відтворено в обсерваційних дослідженнях терифлуноміду (Kallmann та співавт., 2019). Потенційна тератогенність речовини, тривалий період напіввиведення, необхідність частого моніторингу рівня трансаміназ і алопеція, ймовірно,

негативно впливають на сприйняття терапії пацієнтами та лікуючими неврологами в клінічній практиці. Позитивним аспектом є те, що препарат приймають лише перорально один раз на добу, що значною мірою може пояснити задоволення тих, хто отримував лікування після переходу з альтернативних лікарських засобів (особливо ін'єкційної терапії) (Coyle та співавт., 2017).

З рекомендації A18: Терифлуномід віднесено до препаратів категорії ефективності 1 (відносно зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50 %).

Докладніше про застосування терифлуноміду див. розділ А.3 та Розділ С.

В.5 Модулятори рецепторів сфінгозин-1-фосфату (S1P)

В.5.1 Фінголімод, Озанімод, Понесімод

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Фінголімод схвалений для лікування пацієнтів із рецидивуюче-ремітуючим РС (РРС) віком від 10 років, якщо висока активність захворювання зберігається, незважаючи на повний і відповідний курс іншої імуномодуючої терапії. Фінголімод доцільно застосовувати в першу чергу, якщо протягом одного року відбулося принаймні два рецидиви з прогресуванням, що призвело до інвалідності, і МРТ показує принаймні одне вогнище, що накопичує гадоліній, або значне збільшення T2 вогнища. Затверджена доза становить 0,5 мг при масі тіла 40 кг або 0,25 мг при масі тіла ≤ 40 кг один раз на добу по капсулі. На додаток до оригінального препарату, фінголімод також доступний як генеричний препарат з однаковими показаннями для дорослих і дітей.

Озанімод - схвалений для лікування дорослих із рецидивуюче-ремітуючим РС з активним перебігом захворювання. Можливе застосування як первинної терапії у пацієнтів, які раніше не лікувалися. Затверджена доза становить 0,92 мг (еквівалентно 1 мг озанімоду HCl) один раз на день у вигляді капсул (цільова доза; титрується щонайменше протягом семи днів). Озанімод -також схвалений для лікування помірно тяжкого та важкого активного виразкового коліту, коли звичайна терапія або біологічні агенти не є препаратами вибору.

Понесімод схвалений для лікування дорослих з рецидивуючими формами РС з активним перебігом захворювання. Можливе застосування понесімоду в якості первинної терапії пацієнтів, які раніше не лікувалися. Затверджена доза становить 20 мг один раз на день у вигляді таблетки (цільова доза; потрібно титрувати щонайменше протягом 15 днів).

Механізм дії

Фінголімод є структурним аналогом сфінгозин-1-фосфату (S1P) і після фосфорилування зв'язується з чотирма з п'яти сфінгозин-1-фосфатних рецепторів (S1P1, S1P3, S1P4 і S1P5) *in vivo*. Фінголімод здійснює свій основний ефект через функціональний антагонізм на S1P1 шляхом інтерналізації рецептора (Matloubian та співавт., 2004). Озанімод і понесімод не потребують фосфорилування, щоб бути ефективними. Озанімод зв'язується з S1P1 і S1P5, понесімод має високу селективність щодо S1P1. У той час як фінголімод має період напіврозпаду дев'ять днів, озанімод і понесімод мають періоди напіврозпаду близько одного дня, хоча озанімод (на відміну від понесімоду) все ще має активні метаболіти. Якщо певні підгрупи лімфоцитів більше не можуть виявляти відмінності в концентраціях S1P, вони секвеструються в тимусі та у вторинних лімфоїдних тканинах. Тут уражаються переважно наївні Т-клітини та так звані Т-клітини центральної пам'яті, а також наївні В-клітини.

Застосування дози 0,5 мг фінголімоду на добу, дозволеної для лікування активного рецидивуючого РС (РРС), призводить до лімфопенії периферичної крові приблизно на 25-30% від початкового значення протягом двох тижнів (Francis та співавт., 2014). Після припинення прийому фінголімоду значне збільшення загальної кількості лімфоцитів у периферичній крові можна спостерігати вже через два тижні, але початкове значення часто не досягається протягом місяців (Ghadiri та співавт., 2017). Через коротший період напіввиведення озанімоду

та понесімоду, час відновлення лімфоцитів периферичної крові після припинення прийому препарату менший, ніж у випадку з фінголімодом (приблизно три місяці після припинення озанімоду; приблизно один тиждень після припинення прийому понесімоду).

Ефективність

Фінголімод: У базових дослідженнях для дорослих близько 60 % тих, хто брав участь, раніше не отримували лікування та мали близько двох рецидивів протягом попередніх двох років. Медіана EDSS становила 2,0 бали. У базовому дослідженні за участю дітей (віком від десяти років) майже 70 % включених пацієнтів були не чутливими до лікування і мали в середньому два з половиною рецидиви за попередні два роки.

Для дорослих пацієнтів із РРС було опубліковано три дослідження III фази, що оцінювали ефективність і безпеку фінголімоду за участю 2934 пацієнтів (FREEDOMS (Kapros та співавт., 2010), FREEDOMS II (Calabresi та співавт., 2014) і TRANSFORMS (Cohen та співавт., 2010)). У дослідженнях FREEDOMS і FREEDOMS II фінголімод порівнювали з плацебо протягом 2 років у суб'єктів з активним РРС (що визначається як ≥ 1 рецидив за рік до включення або ≥ 2 рецидиви за 2 роки до включення в дослідження), а в TRANSFORMS порівнювали фінголімод з інтерфероном - бета 1 А протягом 1 року. Фінголімод показав кращі результати порівняно з групою контролю у зниженні частоти рецидивів (первинна та вторинна кінцеві точки). Що стосується зменшення прогресування інвалідизації (вторинна кінцева точка), фінголімод перевершував плацебо лише в дослідженні FREEDOMS, але не в інших двох дослідженнях. Оцінюючи результати, слід зазначити, що всі три дослідження спочатку починалися з двох різних доз фінголімоду (а саме 0,5 мг/добу та 1,25 мг/добу). При вищій дозі фінголімоду більшість учасників припинили лікування. Оскільки вища доза не була кращою з точки зору клінічних ефектів, була схвалена лише доза 0,5 мг. Кокранівський огляд фінголімоду стверджує, що речовина має перевагу перед плацебо з точки зору зниження частоти рецидивів, але не з точки зору запобігання прогресуванню інвалідності (La Mantia та співавт., 2016). Дані великої реальної когорти (MSBase) також свідчать про вищу ефективність фінголімоду порівняно з диметилфумаратом і терифлуномідом (Kalincik та співавт., 2019).

У дітей та підлітків фінголімод оцінювали у фазі III дослідження проти інтерферону-бета 1а в/м протягом двох років (PPPC з ≥ 1 рецидивом за рік до включення в дослідження або ≥ 2 рецидивами за останні два роки до включення в дослідження, або з ознаками принаймні одного ураження, пов'язаного з накопиченням гадолінію, за шість місяців до включення в дослідження) (PARADIGMS) (Chitnis та співавт., 2018). 107 дітей отримували фінголімод (0,5 мг/добу з масою тіла не менше 40 кг і 0,25 мг/добу з масою тіла до 40 кг) та 108 дітей — інтерферон-бета 1а в/м (30 мг/тиждень). Фінголімод перевершував інтерферон-бета 1а в/м щодо зниження річної частоти рецидивів (первинна кінцева точка).

Інше дослідження III фази вивчало ефективність фінголімоду у дорослих із ППРС (INFORMS) (Lublin та співавт., 2016). Тут 336 пацієнтів із ППРС, які отримували лікування фінголімодом 0,5 мг/добу протягом принаймні трьох років, порівнювали з 487 пацієнтами, які отримували плацебо. Це дослідження було негативним для первинної клінічної кінцевої точки (зменшення частки пацієнтів із прогресуванням інвалідності).

Фінголімод не досліджувався при ВПРС. Немає також рандомізованих контрольованих досліджень ефективності фінголімоду у зниженій дозі або подовженому інтервалі дозування (наприклад, через день) за будь-яким показанням. В когортному дослідженні застосування фінголімоду у меншій дозі (наприклад, 0,5 мг через день), ризик відновлення активності захворювання зростає із зменшенням дози (Zessa та співавт., 2017).

Озанімод: Після позитивного результату дослідження II фази щодо первинної кінцевої точки MPT (Cohen та співавт., 2016) озанімод -досліджували щодо клінічної ефективності у двох дослідженнях III фази RADIANCE (Cohen та співавт., 2019) та SUNBEAM (Comi та співавт., 2019), які, по суті, відрізняються лише тривалістю (RADIANCE: два роки; SUNBEAM: щонайменше один рік). Дорослі пацієнти з РРС були рандомізовані 1:1:1 в обох дослідженнях для озанімоду 0,92 мг/добу, озанімоду 0,46 мг/добу або IFN β 1а в/м. В обох дослідженнях застосування озанімоду у вищій (і остаточно затвердженій) дозі призводило до

значного зниження річної частоти рецидивів порівняно з IFN β 1a в/м. Вплив на прогресування інвалідності розглядався в об'єднаному аналізі обох досліджень. Тут озанімод - не перевершував інтерферон-бета (Cohen та співавт., 2019). У відкритому розширеному дослідженні всіх досліджень фаз I-III (DAYBREAK) щорічна частота рецидивів залишалася стабільною впродовж періоду спостереження терміном до п'яти років (Cree та співавт., 2022b).

Понесімод: Щодо ефективності понесімоду існує дослідження фази II з дизайном паралельних груп (плацебо або понесімод 10/20/40 мг 1 раз на добу) та дослідження фази III, в якому порівнюють понесімод 20 мг 1 раз на добу з терифлуномідом 14 мг 1 раз на добу. У дослідженні фази II кількість нових вогнищ, що накопичують гадоліній, через 24 тижні була значно нижчою, ніж при застосуванні плацебо у всіх трьох дозах понесімоду; крім того, річна частота рецидивів при застосуванні 40 мг/добу понесімоду значно відрізнялася від такої в групі плацебо (Olsson та співавт., 2014). Пацієнти з активним ППРС або активним ВПРС, які мали принаймні один клінічний рецидив за останні дванадцять місяців або принаймні одне T2 вогнище на МРТ, що накопичує гадоліній, протягом попередніх 6 місяців, можуть бути включені до дослідження фази III. Загалом 1133 пацієнти були рандомізовані 1:1, з яких лише 29 мали активний ВПРС. Через 108 тижнів річна частота рецидивів (первинна кінцева точка) становила 0,202 для понесімоду та 0,290 для терифлуноміду. Це абсолютне зниження частоти рецидивів на 0,088 було статистично значущим. Якщо дивитися на прогресування інвалідності, не було суттєвих відмінностей між двома групами лікування (Karros та співавт., 2021).

Рекомендація В2 (Консенсус): Фінголімод і модулятори рецепторів S1P другого покоління не слід застосовувати пацієнтам із ППРС.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація В3 (Консенсус): Пацієнтам із ВПРС не слід призначати фінголімод або модулятори рецепторів S1P другого покоління.

Перевірено у 2022 р.

Побічні ефекти та ризики

Виникнення лімфопенії (25-30 % від початкового значення) є типовим наслідком терапії модуляторами рецепторів S1P.

Найбільш серйозні побічні ефекти фінголімоду, які вже були відомі в дослідженнях III фази, включають порушення серцевої провідності, інфекції та макулярний набряк. У дослідженнях фази II і III при початковому лікуванні фінголімодом часто (1% \leq захворюваність < 10%) і достовірно частіше, ніж у контрольних групах, виникала брадикардія, особливо синусова брадикардія, AV блокади I та II ступеня (типу Венкебаха). З цієї причини моніторинг ЕКГ є обов'язковим для першої дози або терапії, яка була перервана більше, ніж на 14 днів (і вже триває більше місяця). Порушень провідності вищого ступеня (AV-блокада II ступеня типу Mobitz і AV блокада III ступеня), що були вивчені у відкритому дослідженні фази III, яке також включало пацієнтів з певними наявними серцевими аритміями (включаючи AV-блокаду II ступеня типу Венкебаха), не спостерігалось (Gold та співавт., 2014).

Тому фінголімод протипоказаний пацієнтам з AV-блокадою II ступеня типу Mobitz або AV-блокадою III ступеня, синдромом слабкості синусового вузла або інтервалом QTc \geq 500 мілісекунд; пацієнтам з тяжкими порушеннями серцевого ритму, які потребують застосування антиаритмічних препаратів класу Ia або III, а також пацієнтам з інфарктом міокарда, декомпенсованою серцевою недостатністю (клас III/IV за класифікацією NYHA) або нестабільною стенокардією, ішемічним інсультом або ТІА впродовж попередніх шести місяців (Red Hand Letter Gilenya® 2017).

При застосуванні фінголімоду значно зростає частота інфекцій (захворюваність \geq 10 %), що включають грипозні інфекції та синусити. У 10 % трапляються бронхіт, оперізуючий герпес та інші герпесвірусні інфекції. У дослідженні TRANSFORMS було зареєстровано дві

смерті від герпетичної інфекції в групі фінголімоду в дозі 1,25 мг/добу: одна первинна інфекція вітряної віспи (VZV) і одна від енцефаліту, спричиненого простим герпесом. Це призвело до нагальної рекомендації проводити вакцинацію проти VZV пацієнтам з негативними антитілами до VZV, які мають розпочати лікування фінголімодом. При застосуванні фінголімоду спостерігалися дисемінований криптококоз (Huang 2015; Forrestel та співавт., 2016) і криптококовий менінгіт (Achtnichts та співавт., 2015; Pham та співавт., 2017).

До кінця лютого 2022 року було зареєстровано 55 випадків ПМЛ без лікування наталізумабом серед 320 000 пацієнтів, які отримували фінголімод (з тривалістю терапії понад 993 000 пацієнто-років). Таким чином, ризик ПМЛ при застосуванні фінголімоду становить 1,7 на 10 000 осіб, які пройшли лікування (повідомлення Novartis, липень 2022 р.).

Макулярний набряк був рідкісним побічним ефектом фінголімоду в основних дослідженнях ($0,1\% \leq$ захворюваність $< 1\%$), таким чином наявність діабету була критерієм виключення. Після реєстрації було підтверджено, що лікування фінголімодом підвищує ризик лімфоми і особливо пухлин шкіри. Базальноклітинні карциноми шкіри є поширеним явищем при застосуванні фінголімоду ($1\% \leq$ захворюваність $< 10\%$), меланоми виникають зрідка ($0,1\% \leq$ захворюваність $< 1\%$). Окремі випадки описують виникнення синдрому задньої оборотної енцефалопатії (PRES) (Linda & von Heijne 2015), гемофагоцитарного синдрому (Ikumi та співавт., 2016) та атипичного (тумор-активного) перебігу РС (Pitz та співавт., 2013) у пацієнтів з РС, які отримували лікування фінголімодом.

З огляду на ризик серйозних інфекцій, були встановлені межі переносимості як застережний захід щодо лімфопенії, спричиненої терапією: якщо підтверджено, що кількість лімфоцитів < 200 /мкл, лікування необхідно призупинити до одужання і припинити, якщо кількість лімфоцитів повторно опускається нижче цього рівня.

Фінголімод є тератогенним, тому використання під час і безпосередньо перед вагітністю суворо протипоказано (Red Hand Brief Gilenya® 2019) (див. також главу С.1.3.4.).

Під час терапії фінголімодом часто спостерігається підвищення рівня печінкових ферментів. Описано відповідні медикаментозні ураження печінки, включаючи трьох пацієнтів з печінковою недостатністю, які потребували трансплантації. Таким чином, необхідні регулярні лабораторні перевірки функції печінки разом з білірубінном (Red Hand Brief Gilenya® 2020).

Побічні ефекти модуляторів рецепторів S1P озанімоду і понесімоду були якісно порівняні з побічними ефектами фінголімоду в дослідженнях II та III фази. Однак, згідно з поточними дослідженнями, лімфопенія, атріовентрикулярні блокади та патологічні ферменти печінки (тільки при застосуванні озанімоду) зустрічаються рідше (Swallow та співавт., 2020; Roy та співавт., 2021). У дослідженнях вимагалось підтвердження наявності імунітету до вітряної віспи (VZV) або вакцинації проти VZV принаймні за 30 днів до початку дослідження; Дані про інфекційні ускладнення та пухлини ще не доступні для широкого використання після схвалення.

Озанімод і понесімод титрують. Хоча в дослідженнях III фази спостерігалось зниження частоти серцевих скорочень через дві години після першої дози, воно нормалізувалось до шести годин після першої дози. Під час першого введення при титруванні дози моніторинг не потрібний, а рекомендується лише у випадку наявних у пацієнта певних захворювань серця (див. інформацію для медичних працівників). Також озанімод і понесімод суворо протипоказані під час вагітності (див. також розділ С.1.3.4.).

Перебіг захворювання COVID-19 не є важчим при застосуванні фінголімоду, ніж при застосуванні інших пероральних імунотерапевтичних засобів (Simpson-Yar та співавт., 2022; Sullivan та співавт., 2020: Дані/зараження SARS-CoV-2 до вересня 2021 року та грудня 2020 року).

Прихильність/Прийняття

У дослідженнях III фази комплаєнтність до лікування фінголімодом, озанімодом і понесімодом була загалом кращою, ніж у відповідних групах порівняння. Прихильність до терапії фінголімодом становила від 75 % до 90 % протягом першого року та від 60 % до 80 %

наприкінці другого року (Laroni та співавт., 2017; Zimmer та співавт., 2017). У дослідженні DAYBREAK після середнього періоду лікування майже 47 місяців понад 80 % учасників все ще приймали терапію озанімодом (Крі та співавт., 2022).

Деескалація терапії, вихід з терапії

Немає рандомізованих контрольованих досліджень з цього приводу. Проте в кількох серіях випадків повідомляється, що ризик синдрому відміни збільшується приблизно в 10 % випадків після припинення прийому фінголімоду. Протягом дванадцяти тижнів після припинення прийому фінголімоду спостерігається більша активність захворювання, ніж до початку лікування (Hatcher та співавт., 2016). Цей досвід ще не був задокументований з модуляторами рецепторів S1P другого покоління; однак такий ефект можна припустити. Через короткий період напіврозпаду (особливо понесімоду) тут слід очікувати більш раннє підвищення активності захворювання, ніж при застосуванні фінголімоду.

З рекомендації A18: Фінголімод, озанімод і понесімод віднесені до 2 категорії ефективності (відносно зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 50-60 %).

Детальніше про застосування модуляторів рецепторів S1P див. Розділ А.3. і Розділ С.

В.5.2 Сипонімод

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Сипонімод схвалено для лікування дорослих із вторинно прогресуючим розсіяним склерозом (ВПРС) з активністю захворювання, що підтверджується рецидивами або візуалізацією (активний ВПРС).

Стандартна затверджена доза становить 1 таблетку (2 мг) на день, але залежить від генотипу CYP2C9 людини: через накопичення діючої речовини в генотипах 1/3 і 2/3 сипонімод можна застосовувати лише в зменшеній дозі (1 мг/добу; 4 таблетки по 0,25 мг); при генотипі 3/3 навіть протипоказаний.

Пацієнтам з іншим генотипом CYP2C9 слід призначати стандартну дозу сипонімоду 2 мг. Сипонімод приймають протягом п'яти днів. При першому застосуванні контроль на брадикардію необхідний лише пацієнтам із певними (брадикардією) захворюваннями серця.

Серцеві/цереброваскулярні протипоказання для сипонімоду такі ж, як і для фінголімоду.

Механізм дії

Сипонімод є агоністом рецепторів S1P з переважним зв'язуванням з рецепторами S1P1 і S1P5. Період напіввиведення сипонімоду значно короткий, ніж у фінголімоду. Якщо лікування було перервано щонайменше на чотири дні, слід застосувати нову дозу. На додаток до клас-специфічного ефекту, що полягає у зменшенні кількості функціональних лімфоцитів периферичної крові, обговорюються додаткові прямі ефекти в ЦНС (Kipp 2020).

Ефективність

Сипонімод вивчався в МРТ-дослідженні II фази для визначення дози (дослідження BOLD; Selmaj та співавт., 2013) та великому дослідженні клінічної кінцевої точки III фази (дослідження EXPAND; Karros та співавт., 2018). У той час як дослідження II фази обстежувало пацієнтів з РППС, дослідження III фази EXPAND включало лише пацієнтів із ВПРС (EDSS від 3,0 до 6,5; вік від 18 до 60 років). Критерії включення: прогресування інвалідності за попередні два роки та відсутність рецидивів протягом останніх трьох місяців. У дослідженні EXPAND учасники отримували 2 мг сипонімоду щодня порівняно з плацебо (2:1) до досягнення первинної кінцевої точки - підтвердженого прогресування інвалідності через три місяці, або протягом максимум трьох років. Лікування сипонімодом призвело до значного зниження ризику розвитку підтвердженої інвалідності, причому більше 30 % пацієнтів, які отримували плацебо, досягли первинної кінцевої точки. Зменшення відносного ризику становило 21 %, зниження абсолютного ризику – 5,5 %, а пацієнти з активним ВПРС (з рецидивами протягом попередніх двох років або рецидивами під час дослідження або

вогнищами, що накопичують контраст під час включення, або новими вогнищами на T2 протягом дослідження) отримали особливу користь. Дослідження також не виявило істотної різниці у швидкості ходьби між пацієнтами, які отримували сипонімод і групою плацебо. Ці результати були підтверджені п'ятирічними даними відкритого додаткового дослідження EXPAND (Cree та співавт., 2022a).

Побічні ефекти та ризику

Незважаючи на селективний профіль зв'язування, профіль побічних ефектів сипонімоду суттєво не відрізняється від профілю фінголімоду. Сипонімод категорично протипоказаний під час вагітності та в період лактації. Існує також ризик надмірної рецидивуючої активності захворювання після припинення прийому сипонімоду, як і у випадку з фінголімодом (синдром відміни; передбачуваний ефект класу).

Перебіг захворювання COVID-19, не погіршувався під впливом сипонімоду (Sullivan та співавт., 2022: Дані/інфекції SARS-CoV-2 до грудня 2020 р.).

Прихильність/Прийняття

Постмаркетингові дані щодо прихильності та комплаєнса поки що недоступні. У дослідженні III фази EXPAND близько 80 % тих, хто отримував лікування, продовжували приймати препарат наприкінці дослідження (середня тривалість лікування становила 18 місяців) (Karros та співавт., 2018). У відкритому додатковому дослідженні EXPAND 593 з 1005 пацієнтів, які спочатку отримували сипонімод в основному дослідженні, продовжували приймати цю терапію щонайменше через 36 місяців лікування (Cree та співавт., 2022a).

Детальніше про застосування сипонімоду див. Розділ А.3 і Розділ С.

В.6 Кладрибін

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Кладрибін схвалений для лікування дорослих пацієнтів із високоактивними рецидивуючими формами розсіяного склерозу. У дослідженні, що стало основою для затвердження, до пацієнтів з “високоактивним” РС відносили: а) пацієнтів, які протягом попереднього року мали один рецидив та принаймні одне вогнище, що накопичувало контраст, або дев'ять чи більше T2-вогнищ на фоні лікування іншою ХМТ; б) пацієнтів, які мали два рецидиви або більше протягом попереднього року, незалежно від прийому ХМТ. Кладрибін застосовують двома короткими курсами, розподіленими на 2 роки, по чотири-п'ять днів кожен протягом двох місяців поспіль (що відповідає загальній кумулятивній дозі 3,5 мг/кг маси тіла).

Механізм дії

Синтетичний аналог пуринового нуклеозиду спочатку був розроблений для лікування гематологічних новоутворень, зокрема в Європейському Союзі розчин для ін'єкцій, схвалений для лікування волосатоклітинного лейкозу. Кладрибін потрапляє в клітини організму через білки-переносники пуринових нуклеозидів і послідовно фосфорилується кіназами до активного метаболіту кладрибіну трифосфату. Утворення активної форми досягається у лімфоцитах завдяки високому співвідношенню ферментних активностей дезоксицитидинкінази та дезоксинуклеотидази, зокрема в Т-клітинах CD4 та CD8 і, меншою мірою, також у В-клітинах. Трифосфат кладрибіну шляхом інгібування механізмів репарації ДНК (лімфоцити в стані спокою) або синтезу ДНК (проліферуючі лімфоцити) викликає апоптоз та цілеспрямовану тривалу лімфопенію (нормалізація Т-клітин відбувається переважно протягом 90 тижнів, а В-клітин - протягом 48 тижнів) (Leist & Weissert 2011).

Ефективність

У дослідженні III фази CLARITY кладрибін порівнювався з плацебо у пацієнтів із РРС; Пацієнти з ВПРС і загостреннями захворювання були виключені. Дослідження досягло первинної кінцевої точки та продемонструвало значне зниження частоти рецидивів для обох доз (загальна кумулятивна доза протягом двох років 3,5 мг/кг маси тіла або 5,25 мг/кг маси

тіла). У групах кладрибіну частка осіб з прогресуванням інвалідації, підтвердженим протягом трьох місяців, також була нижчою (Giovannoni та співавт., 2010).

Дворічне дослідження III фази ORACLE, яке було достроково припинене спонсором і включало пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом (КІС), також досягло первинної кінцевої точки та показало, що терапія кладрибіном, визначена критеріями, подовжує час до переходу у ВПРС і знижує ризик повторного загострення протягом дворічного періоду дослідження (Leist та співавт., 2014). Кладрибін не схвалений для терапії КІС.

Дослідження II фази ONWARD показало, що терапія кладрибіном в комбінації з інтерфероном бета-1а п.ш. порівняно з плацебо в комбінації з бета-інтерфероном у пацієнтів, які продовжували терапію бета-інтерфероном (включаючи 26 пацієнтів (14,5 %) із ВПРС та рецидивами), може зменшити частоту рецидивів (Montalban та співавт., 2018).

У розширеному дослідженні CLARITY EXTENSION (CLARITY EXT), у якому пацієнти, які отримували плацебо в основному дослідженні, отримали кладрибін (3,5 мг/кг маси тіла), а пацієнти, які отримували кладрибін (3,5 мг/кг маси тіла або 5,25 мг/кг маси тіла) повторно отримали або кладрибін (3,5 мг/кг маси тіла), або плацебо. Лише 60 % пацієнтів, які брали участь у дослідженні CLARITY, перебували під наглядом, включаючи лише невелику кількість (n = 89) тих, хто отримував лікування відповідно до рекомендацій (3,5 мг / кг маси тіла кладрибін кумулятивно в рік 1 і рік 2, плацебо в рік 3 і рік 4) (Giovannoni та співавт., 2017). Спостереження про те, що ефект основного дослідження зберігався, має обмеження.

Побічні ефекти та ризики

У дослідженнях фази II і III кладрибін асоціювався з дуже частим виникненням лімфопенії (найнижче значення — чотири місяці) і частим помірним зниженням кількості нейтрофілів. У дослідженнях CLARITY, CLARITY-EXT і ORACLE-MS лімфопенія < 500-200/мкл спостерігалася приблизно у 25 %, а < 200/мкл була в < 1 % тих, хто отримував лікування. При приблизно однаковій загальній частоті інфекцій (зазвичай назофарингіт та інфекції верхніх дихальних шляхів), інфекції оперізувального герпесу були більш поширеними в групі кладрибіну (наприклад, 1,9 % (8/430 суб'єктів) проти 0 % у групі плацебо в CLARITY) та виникали частіше у зв'язку з лімфопенією < 200/мкл (5/8 осіб) (Giovannoni та співавт., 2010; Cook та співавт., 2011). Тяжкі інфекції також спостерігалися частіше в групі кладрибіну (наприклад, 2,3 % проти 1,6 % у групі плацебо в CLARITY). В групі кладрибіну також зафіксовано випадки летальних інфекцій: один з трьох випадків туберкульозу (по одному випадку в CLARITY (летальний), CLARITY-EXT і довгостроковому реєстровому дослідженні PREMIERE) (Giovannoni та співавт., 2010; Кук та співавт., 2011). Випадків прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) у пацієнтів з РС, які отримували кладрибін, ще не спостерігалася, однак Red Hand Letter зазначає, що після парентерального введення кладрибіну протягом періоду від шести місяців до кількох років повідомлялося про випадки ПМЛ, іноді з летальним наслідком і часто пов'язані з тривалою лімфопенією (Red Hand Letter Cladribine (Litak®, Leustatin®) 2017).

Оскільки в дослідженні CLARITY у групах кладрибіну було виявлено п'ять новоутворень, а в групі плацебо не виявлено жодних, заявку на схвалення ЕМА 2011 спочатку було відхилено з міркувань безпеки. Незалежний мета-аналіз частоти злоякісних новоутворень у CLARITY та рандомізованих дослідженнях інших препаратів для лікування РС, опублікований у 2015 році, не показав збільшення частоти злоякісних пухлин для кладрибіну та надзвичайно низьку частоту злоякісних новоутворень у групі плацебо порівняно з групами плацебо в дослідженнях інших препаратів (Pakroo та співавт., 2015). Однак цей аналіз охоплював лише відносно короткі періоди спостереження.

Отримані раніше відомості про профіль безпеки, було підтверджено у об'єднаному аналізі безпеки застосування кладрибіну в -програмі клінічних досліджень (CLARITY, CLARITY EXT, ORACLE-MS та PREMIERE Registry) (Leist та ін., 2020): більша частка пацієнтів із серйозними побічними ефектами спостерігалась при застосуванні кладрибіну (133/923 (14,4 %), ніж при застосуванні плацебо 68/641 (10,6 %). Випадків ПМЛ при застосуванні кладрибіну протягом періоду спостереження не відмічалось. Серйозна

лімфопенія (< 500/мкл) виникла у 4/923 пацієнтів, які отримували кладрибін, і у 0/641 пацієнтів, які отримували плацебо, що відповідає частоті випадків 0,1 події на 100 років лікування. Шкірні висипання спостерігалися рідко. Тяжка шкірна алергічна реакція виникла у 1/923 і в жодного з пацієнтів, які отримували плацебо. Серйозні інфекції, що відповідають критеріям так званої серйозної побічної реакції, частіше спостерігалися при застосуванні кладрибіну, ніж при застосуванні плацебо (23/923 (2,5 %) проти 10/641 (1,6 %), частота 0,60 і 0,42 відповідно на 100 років лікування відповідно). Частота серйозних інфекцій становила 0,76 на 100 років впливу на кладрибін проти 0,81 на 100 років на плацебо. Грибкові інфекції (шкіри та слизових оболонок, жодного випадку кандидозного сепсису) спостерігалися частіше при застосуванні кладрибіну (9/923), ніж при застосуванні плацебо (2/641). Герпетичні інфекції також були більш поширеними в групі кладрибіну, ніж у групі плацебо (частота 1,71 проти 0,81 на 100 років лікування; оперізувальний герпес 0,73 проти 0,17 на 100 років лікування, особливо за наявності лімфопенії < 500-200/мкл або < 200/мкл). З цих випадків лише двоє осіб, які отримували кладрибін, мали тяжкий оперізувальний герпес. Туберкульоз, класифікований як важкий, і туберкульоз легень виникли по одному випадку в групі кладрибіну. Злоякісні новоутворення були кількісно більш частими під час лікування кладрибіном порівняно з плацебо (частота 0,26 проти 0,12 на 100 років лікування, статистично незначуща). У групі кладрибіну 10 випадків (дві меланоми, одна базаліома, одна хвороба Боуена, одна карцинома жовчної протоки, одна карцинома молочної залози, одна карцинома яєчників, одна карцинома підшлункової залози, одна папілярна карцинома щитовидної залози, одна карцинома прямої кишки) діагностовано протягом періоду від п'яти місяців до п'яти років від початку лікування кладрибіном. У групі плацебо загалом було три випадки за 2414,8 пацієнто-років (дві карциноми шийки матки 0 стадії, одна базаліома). Порівняно з останньою оцінкою в жовтні 2018 року (Cook та співавт., 2019), подальших злоякісних новоутворень не було зареєстровано, тому скоригована частота злоякісних новоутворень у тих, хто отримував кладрибін, була нижчою в кінцевому аналізі, ніж повідомлялося раніше. Порівняння з референтною популяцією глобального реєстру онкологічних захворювань GLOBOCAN (всесвітні показники захворюваності та поширеності злоякісних новоутворень у 2012 році) знову не показало різниці між частотою злоякісних новоутворень у пацієнтів, які отримували кладрибін, і частотою злоякісних новоутворень, очікуваних у референтній популяції. Захворюваність, розрахована для осіб, які отримували плацебо, була нижчою за очікуване значення з реєстру GLOBOCAN. Щодо захворюваності на злоякісні меланоми, які не зареєстровані в GLOBOCAN, не було жодної різниці з епідеміологічними даними канцер-реєстрів Данії, які використовувалися для порівняння (Norgaard та співавт., 2019). Лікування кладрибіном не показало зростання частоти виникнення злоякісних новоутворень з часом, хоча загальна кількість випадків була невеликою (кладрибін: захворюваність 0,29 на 100 років лікування в роки 1-4; 0,17 на 100 років лікування з 5 року). Для порівняння, частота злоякісних новоутворень для плацебо була нижчою в перші чотири роки, але зросла з 5 року (0,06 і 0,29 на 100 років лікування). Стосовно остаточного аналізу безпеки слід критично відзначити, що період спостереження щодо даних безпеки був скорочений у пацієнтів, які отримували плацебо в CLARITY, а потім кладрибін у CLARITY EXT, і пацієнтів у дослідженні ONWARD, оскільки одночасна терапія інтерфероном бета 1a не враховувалася.

Було розпочато ведення ще одного реєстру для вивчення довгострокової безпеки кладрибіну в терапії РС (CLARION; Butzkueven та співавт., 2022). Стосовно можливих довгострокових ризиків і висновків за аналогією з іншими показаннями, слід зазначити, що порівняно з парентеральним введенням кладрибіну (за показаннями при волосатоклітинному лейкозі), пероральне лікування пацієнтів з РС у схваленій дозі 3,5 мг/кг маси тіла вдвічі перевищує загальну дозу, проте розподілене на два роки.

У лютому 2022 року в листі Rote Hand було вказано на ризик серйозного ураження печінки при пероральному прийомі кладрибіну після випадків ураження печінки, включаючи серйозні (підвищення рівня трансаміназ > 1000 Од/л, жовтяниця), переважно протягом восьми тижнів після першого курсу прийому, які призвели до припинення лікування. Деякі з цих

людей мали захворювання печінки або у них раніше вже виникало ураження печінки внаслідок прийому інших лікарських засобів. Дозозалежний ефект не спостерігався; механізм невідомий (Red Hand Brief Mavenclad® 2022).

Перебіг COVID-19 при застосуванні кладрибіну не є більш тяжким, ніж при застосуванні іншої хворобо-модифікуючої терапії; однак кількість задокументованих випадків невелика (Albanese та співавт., 2022: Мета-аналіз з використанням даних, опублікованих до березня 2022 року).

Прихильність/Прийняття

У дослідженнях III фази продемонстровано хорошу прихильність у затверженому дозуванні (3,5 мг/кг маси тіла протягом двох років) показало хорошу прихильність. Частота припинення лікування у зв'язку з побічними ефектами (найчастіше лімфопенія), коливалась від 3 % до ≈ 11 %. Детальний аналіз прихильності до терапії та лабораторний контроль поза клінічними дослідженнями недоступні. З точки зору прийняття терапії пацієнтами та неврологами, важливими факторами є короткочасне пероральне застосування, а також висока частота серйозної лімфопенії, загальний невизначений ризик виникнення злоякісних пухлин, високі витрати на лікування, а також недостатність даних і, отже, невизначеність щодо повторного курсу лікування кладрибіном у людей з неповним контролем активності захворювання.

З рекомендації A18: Кладрибін віднесено до препаратів категорії ефективності 2 (відносно зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 50-60 %). Докладніше про застосування кладрибіну див у Розділі A.3 і Розділі C.

Рекомендація B4 (сильний консенсус): Кладрибін слід застосовувати лише в центрах, які мають досвід лікування розсіяного склерозу та застосування цього препарату і можуть забезпечити необхідний моніторинг безпеки.

Перевірено у 2022 р.

B.7 Наталізумаб

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Наталізумаб схвалений для монотерапії у дорослих з:

а) високоактивним рецидивуючим ремітуючим РС, незважаючи на лікування повним і адекватним циклом принаймні однієї модифікуючої терапії захворювання або

б) рецидивуючим ремітуючим РС, що швидко прогресує, визначеним, як ≥ 2 рецидиви з прогресуванням інвалідності протягом року та ≥ 1 ураження з підсиленням контрасту на МРТ головного мозку або зі значним збільшенням уражень T2 порівняно з недавньою МРТ.

Наталізумаб вводять у дозі 300 мг внутрішньовенно або підшкірно один раз на чотири тижні (затверджений інтервал дозування). Для підшкірного застосування наталізумабу немає клінічних даних щодо подовженого інтервалу дозування.

Подовжений інтервал введення (так званий "подовжений інтервал дозування", або EID), що в середньому застосовується кожні шість тижнів за даними реєстру TOUCH (Ryerson et al., 2019) і був досліджений в рамках NOVA-студії (Foley et al., 2022), асоціюється з меншим ризиком розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (PML) у пацієнтів, які отримують лікування і мають позитивний статус антитіл до вірусу JC, але з попередженням, що ефективність EID на даний момент не доведена (фахова інформація, станом на 05.2022).

Механізм дії

Наталізумаб - це гуманізоване моноклональне антитіло IgG4, яке зв'язується з $\alpha 4$ інтегрином, що експресується, зокрема, на лімфоцитах. Це пригнічує взаємодію з лігандом VCAM1 на ендотеліальних клітинах і таким чином запобігає адгезії та міграції лімфоцитів у ЦНС.

Ефективність

У 2003 році дослідження фази II за участю пацієнтів із РРРС та ВПРС із активністю рецидиву вперше показало, що наталізумаб у двох дозах (3 мг/кг маси тіла та 6 мг/кг маси тіла один раз на місяць внутрішньовенно проти плацебо) призвів до значного зменшення уражень контрастною речовиною через шість місяців (Miller та співавт., 2003).

У дослідженні III фази AFFIRM при РРРС лікування наталізумабом протягом двох років порівняно з плацебо показало ефективність з точки зору частоти рецидивів та прогресування інвалідності. Проте обстежена популяція не мала проходити лікування принаймні шість місяців перед включенням у дослідження, лікування інтерферонами/гллатирамеру ацетатом довше шести місяців було виключено, а понад 50 % людей мали лише один рецидив за рік до включення в дослідження (Polman та співавт., 2006). Це не відповідає пізнішим критеріям прийому і, отже, також не типовій ситуації лікування.

У дворічному дослідженні фази III SENTINEL досліджувались пацієнти з РРРС, які при попередньому лікуванні в/м інтерфероном-бета 1a протягом ≥ 1 року перенесли мінімум один рецидив за дванадцять місяців до початку дослідження, їх було випадково розподілено на лікування наталізумабом плюс інтерферон-бета 1a в/м в порівнянні тільки з інтерфероном-бета 1a в/м. Первинна кінцева точка зниження щорічної частоти рецидивів через рік для комбінованої терапії була досягнута. Супутня первинна кінцева точка зменшення частки пацієнтів із підтвердженим прогресуванням інвалідності через 2 роки після 12 тижнів також була досягнута, хоча абсолютні відмінності були невеликими (Rudick та співавт., 2006).

Проблематичним у дизайні дослідження SENTINEL є те, що пацієнти, які як критерій включення мали активність хвороби під впливом інтерферону-бета 1a в/м, були рандомізованими до цієї самої терапії з 50% ймовірністю, що призводило до упередженості на користь переоцінки ефекту наталізумабу. В подальшому реєстрі досліджень STRATA (відкрите продовження лікування наталізумабом пацієнтів з досліджень AFFIRM, SENTINEL та ще двох менших) частота рецидивів та EDSS залишались стабільними протягом п'яти років лікування при стійкій різниці між вихідною групою, яка отримувала плацебо, та групою, яка отримувала наталізумаб (O'Connor та ін., 2014).

У Кокранівському огляді (Руссі та співавт., 2011) зроблено висновок про наявність надійних доказів зниження частоти рецидивів та ризику прогресування інвалідності після двох років лікування наталізумабом. Фаза IV або дослідження реєстру підтверджують дані щодо ефективності наталізумабу, також порівняно з іншими високоактивними препаратами, але з пов'язаними методологічними проблемами неконтрольованих досліджень (Kalincik та співавт., 2015 та 2017).

Дослідження NOVA проводилося на так званому подовженому інтервальному дозуванні (EID) (Foley та співавт., 2022). Мета цього відкритого дослідження полягала в тому, щоб визначити, чи шість тижнів в/в прийому наталізумабу після 72 тижнів дало значно більшу активність МРТ, ніж при класичному прийомі кожні чотири тижні. Ця первинна кінцева точка (середня кількість нових/збільшених уражень T2, отже радіологічна, а не клінічна кінцева точка) продемонструвала чисельну різницю, несприятливу для групи EID, яка була значною залежно від методу статистичного аналізу. Автори обговорюють два конфаундери (викривлюючі фактори) як причину цієї різниці: 1) менш активний перебіг хвороби в групі, яка отримувала лікування кожні чотири тижні, ніж очікувалося, 2) двоє учасників дослідження в групі, що отримувала лікування кожні шість тижнів, які були відповідальними за більшу частину спостережуваних уражень. Питання про те, чи EID не поступається класичному чотиритижневому застосуванню з точки зору ефективності, не могло бути додатково прояснено дослідженням NOVA (як з точки зору дизайну, так і з точки зору результату). У рамках дослідження також був один випадок ПМЛ. Це сталося в групі EID.

Дослідження ASCEND щодо ВПРС не змогло досягти первинної кінцевої показника комбінованого прогресування інвалідності, маючи помірний ефект на один з часткових кінцевих показників (Кароог та співавт., 2018). Тому дозвіл на використання для ВПРС не надається.

Побічні ефекти та ризику

Відповідно до технічної інформації терапія наталізумабом може призвести до: дуже часто ($> 1/10$) до інфекцій сечовивідних шляхів та назофарингіту, реакцій, пов'язаних з інфузією, головного болю, запаморочення, нудоти, втомлюваності та артралгії та часто ($> 1/100$ до $< 1/10$) до герпетичних інфекцій, анемії, підвищення показників печінки, антитіла до ліків (ADA), задишка, блювання, лихоманка, реакції у місці ін'єкції/інфузії та різні шкірні прояви.

У дослідженнях фази III, які мають відношення до схвалення (AFFIRM, SENTINEL), ці описані побічні ефекти оцінювали як інфузійні реакції, якщо вони виникали під час інфузії або протягом години після неї. Частота інфузійних реакцій становила 24 % для наталізумабу у порівнянні з 18 % для плацебо (AFFIRM) і 20 % для інтерферону бета 1a в/м. (SENTINEL); при цьому у порівнянні з плацебо, запаморочення, нудота, кропив'янка, і ригідність з'являлися частіше у групі лікування (Polman та співавт., 2006; Rudick та співавт., 2006). Спеціальне лікування або профілактика інфузійних реакцій, пов'язаних із застосуванням наталізумабу, зазвичай не потрібна. Інколи (менше 1 %) виникають анафілактичні/анафілактоїдні реакції, для яких має бути доступне відповідне лікування.

Особливої уваги потребує ризик розвитку ПМЛ. Перші (два) випадки відбулися в дослідженні SENTINEL (основне дослідження та розширення) (Rudick та співавт., 2006). З того часу на постмаркетинговій фазі було задокументовано понад 800 випадків (884 підтверджених випадки ПМЛ до 02/07/2022; 881 у РС, три у хворобі Крона, переважно в Європі; загальна частота 35,2 на 10 000 пацієнтів, які отримували наталізумаб²⁴). Як наслідок, був створений алгоритм стратифікації ризику, який включає тривалість терапії, наявність попереднього імуносупресивного лікування та рівень значень індексу антитіл до JCV (показник сили реакції сироваткових антитіл на проти JCV). Це допомагає визначити групи ризику, для яких статистичний ризик ПМЛ може становити від 0,1 на 1000 до 10 на 1000 осіб, які отримували лікування (Plavina та ін., 2014; Хо та ін., 2017). Слід зазначити, що існують лише обмежені дані щодо тривалості терапії понад 72 місяці, тому оцінка ризику є незрозумілою, і що статистичний розрахунок ризику може містити недоліки (Schwab та співавт., 2017), які дозволяють недооцінити фактичний ризик ПМЛ. Особливе та послідовне клінічне спостереження щодо типових симптомів ПМЛ та інформування пацієнтів є важливими.

Іншим рідкісним інфекційним ускладненням є інфекції, пов'язані з герпесом, які, на відміну від інших методів лікування, не призвели до рекомендацій профілактичного противірусного лікування. Це також включає герпесвірусний менінгіт/енцефаліт, який у рідкісних випадках пов'язаний з гострим некрозом сітківки (ГНС).

Формування так званих антитіл до ліків (ADA), як ознака імуногенності наталізумабу, спостерігалось в дослідженнях III фази у 9 % і 12 % пацієнтів відповідно (Polman та співавт., 2006; Rudick та співавт., 2006). Тут має значення тест на стійкість антитіл більше шести тижнів, який надається з частотою 6 %. Постійне виявлення антитіл до наталізумабу пов'язане з втратою ефективності та збільшенням частоти інфузійних реакцій. Подібні результати також можна отримати в постмаркетингових умовах (Bachelet та співавт., 2016). Під час лікування наталізумабом COVID-19, інфекція не має важчого перебігу, ніж при застосуванні глатирамеру ацетату як базового стандарту (Simpson-Yar et al. 2022: дані про інфекції SARS-CoV-2 до вересня 2021 року).

Прихильність/Прийняття

Дослідження III фази показали хорошу прихильність до лікування наталізумабом (монотерапія: AFFIRM 92%; Доповнення до лікування інтерфероном: SENTINEL 88 %) (Polman та співавт., 2006; Rudick та співавт., 2006). Більш масштабні аналізи дотримання терапії поза клінічними дослідженнями недоступні. В аналізі реєстру MSBase було описано, що частота припинення лікування становить 21,2 %, але 45 % з них - це планове припинення терапії (Warrender-Sparkes та співавт., 2016). Менші дослідження вказують на позитивний вплив на якість життя пацієнтів, які отримували лікування (Svenningsson та співавт., 2013;

Foley та співавт., 2017). Щодо прийняття терапії пацієнтами та неврологами, які їх лікують, оцінки ризику ПМЛ, які вже обговорювалися, відіграють особливо важливу роль.

Деескалація терапії, вихід з терапії

Після закінчення терапії можливий синдром відміни. Рандомізовані контрольовані дослідження цього явища відсутні. У разі неоднорідності визначень терміну синдром відміни, інформація про частоту в різних публікаціях сильно відрізняється (від < 10 до ≥ 80 %). Початок радіологічної активності було описано приблизно через шість тижнів, більшість клінічних рецидивів – приблизно через чотири-сім місяців (Prosperini та співавт., 2019).

3 рекомендації A18: Наталізумаб віднесено до препаратів категорії ефективності 3 (зменшення частоти рецидивів на > 60 % порівняно з плацебо або > 40 % порівняно з речовинами категорії 1).

Докладніше про застосування наталізумабу див. Розділ А.3 і Розділ С.

²⁴ Повідомлення BIOGEN OOO

Рекомендація B5 (Консенсус): Наталізумаб не слід застосовувати у пацієнтів із прогресуючим РС.

Перевірено у 2022 р.

B.8 Окрелізумаб та інші антитіла до CD20

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Окрелізумаб та офатумумаб — це два антитіла до CD20, схвалені в Європі для лікування РС.

Окрелізумаб схвалено для лікування активного рецидивуюче-ремітуючого РС, що визначається клінічними даними або МРТ, а також для лікування первинно прогресуючого РС, що характеризується тривалістю захворювання та ступенем інвалідизації, а також ознаками на МРТ, типовими для активного запалення. Окрелізумаб не схвалений для будь-яких інших показань. При першому введенні окрелізумаб вводять з інтервалом у 14 днів у дозі 300 мг у вигляді в/в інфузії. Після цього кожні півроку проводять в/в інфузію по 600 мг. У цій дозі окрелізумаб приводить до тривалого та переважно повного виснаження В-лімфоцитів у крові. Не передбачено обмеження тривалості терапії. Однак досвід довгострокової терапії все ще обмежений і є результатом розширених фаз досліджень III фази.

Офатумумаб отримав схвалення в Німеччині в березні 2021 року для лікування активного рецидивуючого РС у дорослих. Активність захворювання визначається або клінічними рецидивами, або ознаками принаймні одного ураження, що накопичує контрастну речовину на МРТ. Офатумумаб вводять у дозі 20 мг п/ш один раз на місяць після індукції з введенням на 0, 7, 14 і 28 дні. Схвалення офатумумабу в/в для лікування хронічного лімфолейкозу (ХЛЛ) та деяких інших неходжкінських лімфом було відкликано виробником Novartis на початку 2019 року.

Ритуксимаб не схвалений для лікування РС, але доступний для застосування поза зареєстрованими показаннями. Ритуксимаб зазвичай призначають у дозі від 500 до 1000 мг в/в кожні шість місяців після індукції на початку лікування двічі по 1000 мг в/в з інтервалом у 14 днів.

Механізм дії

Окрелізумаб, офатумумаб і ритуксимаб є моноклональними антитілами, спрямованими проти антигену CD20, тоді як, на відміну від окрелізумабу та ритуксимабу, офатумумаб зв'язується з епітопом, який охоплює обидві позаклітинні петлі молекули CD20.

Застосування викликає виснаження CD20-позитивних клітин, що циркулюють у периферичній крові – головним чином В-клітин і лише невеликої частини Т-клітин. Ритуксимаб було розроблено та схвалено для лікування пацієнтів з ХЛЛ. Ритуксимаб також схвалений для лікування неходжкінської лімфоми, ревматоїдного артриту в комбінації з метотрексатом, гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічного поліангіїту.

Окрелізумаб є рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом, дія якого спрямована проти В-клітин, які експресують CD20. Після зв'язування з цим рецептором на клітинній поверхні В-лімфоцитів окрелізумаб призводить до антитілозалежного клітинного цитолізу і комплементопосередкованого лізису. Лікування окрелізумабом приводить до зменшення числа CD19+ В-клітин в крові через 14 днів після інфузії. В клінічному дослідженні за участю 51 пацієнта середня тривалість повернення числа В-клітин до початкового значення або НМН становила 72 тижні (діапазон 27–175 тижнів) після останньої інфузії окрелізумабу. Окрелізумаб був розроблений як гуманізоване антитіло як наступник ритуксимабу. Спочатку окрелізумаб був протестований у дослідженнях для лікування ревматоїдного артриту та розсіяного склерозу (Emery та співавт., 2014). Протягом 2010 року дослідження щодо ревматоїдного артриту були припинені через ризики з безпеки (серйозні, іноді смертельні інфекції), і речовина стала використовуватися лише для розсіяного склерозу (Emery та співавт., 2014).

Ефективність

PPPC

Окрелізумаб: у рандомізованому дослідженні II фази порівняння доз з інтерфероном бета-1a (в/м 1 раз на тиждень) і плацебо, значне зменшення кількості уражень, що накопичують контрастну речовину, спостерігали через 24 тижні (див. Таблицю B8) (Karros та співавт., 2011).

У ідентичних дослідженнях III фази OPERA I та II було показано значне зниження частоти рецидивів при застосуванні окрелізумабу порівняно з інтерфероном бета-1a (п/ш 3 рази на тиждень) у пацієнтів із РС, які мали ≥ 2 рецидивів за два роки до включення в дослідження або один рецидив за рік до цього (Hauser et al. 2017). Був також виявлений вплив щодо зменшення прогресування інвалідації. Початкові результати розширеного дослідження OPERA показують, що ефекти зберігаються після лікування окрелізумабом протягом п'яти років (Hauser та співавт., 2020b).

Офатумумаб: це моноклональне антитіло, яке також спрямоване проти CD20, було досліджено у двох дослідженнях II фази рецидивуючого РС (в/в та п/к; MIRROR) і показало ефективність щодо активності на МРТ (Sørensen та співавт., 2014; Var-Or та співавт., 2018). У двох наступних дослідженнях III фази ASCLEPIOS I та II введення 20 мг офатумумабу п/ш 1 раз на місяць показана перевага над терифлуномідом зі значним зниженням частоти рецидивів (Hauser та співавт., 2020a). Дослідження III фази будуть продовжені як відкриті розширені дослідження (ALITHIOS).

Ритуксимаб: у рандомізованому, плацебо-контрольованому, подвійному сліпому дослідженні II фази (HERMES) було продемонстровано ефективність ритуксимабу, яка проявлялася у зменшенні вогнищ, що накопичують контрастну речовину, на МРТ (Hauser та співавт., 2008). Виробник не проводив дослідження III фази ритуксимабу. Проте зараз у Швеції проводиться контрольоване, рандомізоване, просте сліпе, багатоцентрове дослідження фази III, яке порівнює клінічну ефективність ритуксимабу (1000 мг в/в спочатку, потім 500 мг в/в кожні 6 місяців) з диметилфумаратом у стандартній дозі (RIFUND-MS). Первинною кінцевою точкою є кількість пацієнтів, які зазнали принаймні одного рецидиву протягом 24 місяців. Це сталося лише у трьох із загальної кількості 100 пацієнтів, які отримували ритуксимаб, порівняно з 16 із 100, які отримували диметилфумарат (13 % абсолютне/81 % відносно зниження ризику; $p = 0,0060$). Не було суттєвих відмінностей щодо прогресування інвалідації (Svenningsson та співавт., 2022).

Ритуксимаб також часто застосовують у пацієнтів з РС поза зареєстрованими показаннями. Дослідження шведського реєстру зібрало дані 557 пацієнтів із PPPC, які

отримували ритуксимаб (Salzer та співавт., 2016). У тому ж реєстрі лікування пацієнтів ритуксимабом, які раніше не отримували лікування, порівнювали з лікуванням ін'єкційними імуномодулюючими засобами (диметилфумарат, фінголімод і наталізумаб). Терапія ритуксимабом показала найнижчу річну частоту рецидивів (Granqvist та співавт., 2018). Крім того, у шведському реєстрі не було жодних доказів синдрому відміни щодо активності захворювання протягом першого року, коли ті, хто отримував лікування, припинили або призупинили терапію ритуксимабом (Juto та співавт., 2019). Аналіз пацієнтів, які перейшли з наталізумабу на ритуксимаб або фінголімод, показав, що ритуксимаб був кращим щодо частоти рецидивів, прихильності до терапії та побічних ефектів (Alping та співавт., 2016).

ППРС

Окрелізумаб: ефективність окрелізумабу при ППРС досліджували у фазі III дослідження ORATORIO. Були включені пацієнти віком від 18 до 55 років, які мали ППРС не більше десяти років з EDSS \leq 5,0 і не більше 15 років з EDSS $>$ 5,0 (Montalban та співавт., 2017). Особливості МРТ не були визначені як критерій включення, а також не була вказана попередня швидкість прогресування; однак усі учасники мали продемонструвати інтратекальний синтез IgG у спинномозковій рідині (виявлення специфічних олігоклональних смуг у спинномозковій рідині або патологічний індекс IgG). У цьому дослідженні окрелізумаб продемонстрував позитивний вплив на прогресування інвалідизації і знизив активність захворювання в порівнянні з плацебо протягом 3-річного періоду спостереження. Відносна кількість пацієнтів з небажаними ефектами, в тому числі важкими, в групах окрелізумабу і плацебо також були подібними. Також аналіз підгруп показав, що молодші пацієнти ($<$ 45 років) з ураженнями, що накопичують контрастну речовину, отримали найкращу користь від терапії окрелізумабом (EMA, 2017). Розширена фаза дослідження ORATORIO також демонструє довгострокову користь терапії окрелізумабом протягом 6,5 років при ППРС (Wolinsky та співавт., 2020). Ще не було описано жодних відмінностей в ефективності при порівнянні окрелізумабу та ритуксимабу при лікуванні ППРС (Alcalá та ін. 2022).

Ще не було досліджень офатумумабу при ППРС.

Ритуксимаб: ефективність терапії з виснаженням В-клітин при ППРС була вперше вивчена в дослідженні OLYMPUS з ритуксимабом (Hawker та співавт., 2009). У цьому багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні фази II ритуксимаб досліджували протягом дворічного періоду часу, з інтервалом у шість місяців; кожен цикл складався з двох інфузій по 1000 мг кожна з інтервалом у 14 днів. Первинна кінцева точка не була досягнута після виявлення суттєвої різниці у прогресуванні інвалідизації у пацієнтів із ППРС, які отримували ритуксимаб, порівняно з плацебо. Аналіз підгрупи ритуксимабу показав значний вплив на прогресування інвалідизації у пацієнтів молодше 51 року, у пацієнтів із початковими ураженнями, що накопичують контрастну речовину, і найбільш значущі результати спостерігали, коли співпадали обидві характеристики. Результати дослідження OLYMPUS привели до фази III дослідження ORATORIO з окрелізумабом.

Побічні ефекти та ризику

З метою зниження ризику розвитку інфузійних реакцій, особливо при початковому введенні, метилпреднізолон вводили переважно в/в, але не в усіх дослідженнях; перед інфузією застосовують антигістамінні та жарознижуючі засоби. Інфузійні реакції для окрелізумабу становили від 35 % до 40 % при початковій дозі 300 мг і до 44 % при дозі 2000 мг (дослідження II фази), для ритуксимабу - від 54 % до 67 % і для офатумумабу п/ш - 52 % (при в/в введенні у 23 % спостерігали ін'єкційні реакції). Однак дані можна порівняти не у повній мірі, оскільки використовували різні супутні препарати. Більшість інфузійних реакцій були від легкого до середнього ступеня тяжкості. Інфузійні реакції також були найпоширенішим побічним ефектом у аналізі об'єднаних даних досліджень OPERA I, OPERA II та ORATORIO (1651 пацієнт із РППС та 725 пацієнтів із ППРС) (Maier та співавт., 2019).

У фазі III досліджень із застосуванням окрелізумабу при РРС частота герпетичних інфекцій була підвищеною, серйозні інфекції не виникали частіше. З іншого боку, у дослідженні ППРС було зареєстровано дві інфекції з летальним наслідком (легеневі) у тих, хто

отримував окрелізумаб. Повідомлень про опортуністичні інфекції під час терапії окрелізумабом у пацієнтів з РС на сьогоднішній день не надходило. Однак це траплялося в програмах дослідження окрелізумабу для лікування ревматоїдного артриту та червоного вовчачка (наприклад, пневмонія, викликана *Pneumocystis jirovecii* (пневмоцистоз) та інші атипичні пневмонії, гістоплазмоз, ЦМВ-ретиніт), де окрелізумаб досліджували у вищих дозах і на додаток до іншої імуносупресивної терапії (Emery et. до 2014 року). Довгострокові дані протягом семи років із первинного дослідження фази III та наступних постмаркетингових досліджень фази IIIb демонструють незмінно сприятливий профіль безпеки (Hauser та співавт., 2021).

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) на даний момент зафіксована (станом на: березень 2022 р.) у дванадцяти пацієнтів, які отримували окрелізумаб. Дев'ять із пацієнтів раніше проходили лікування наталізумабом, один – фінголімодом, а лікування окрелізумабом розпочалося незадовго до встановлення діагнозу ПМЛ, тож, ймовірно, це так зване перенесення випадків. У 78-річного пацієнта з тривалим перебігом РС, який раніше не отримував лікування РС, приблизно через два роки після початку терапії окрелізумабом розвинулася ПМЛ, і він помер. У другого пацієнта розвинулася ПМЛ після 4,5 років терапії окрелізумабом; тут теж результат був летальним²⁵.

Випадки ПМЛ, описані при застосуванні ритуксимабу, спостерігали переважно у пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями, а також у тих, хто отримував лікування аутоімунних захворювань, таких як, наприклад ревматоїдний артрит або інші (наприклад, червоний вовчак, гранулематоз із поліангітом, аутоімунна панцитопенія та тромбоцитопенічна пурпура). Більшість пацієнтів отримували в той момент або раніше комбіновані імуносупресивні препарати (Carson та співавт., 2009; Berger та співавт., 2018).

Синдром гіпогамаглобулінемії, який може бути пов'язаний з тяжкими інфекціями, може виникати під час тривалої терапії препаратами, що виснажують В-клітини (van Besada та співавт., 2014; Vollenhoven та співавт., 2015; Barmettler та співавт., 2018; Perriguet та співавт., 2021). В принципі, під час терапії, що виснажує CD20, повинен проводитись моніторинг щодо реактивації гепатиту В та опортуністичних інфекцій; слід заздалегідь виключити хронічні або приховані інфекції та імунодефіцити.

Новоутворення були описані в дослідженнях з окрелізумабом з незначною частотою (у дослідженні з пацієнтами з ППРС спостерігали незначне підвищення частоти ризику розвитку раку молочної залози). Однак загалом рівень захворюваності на злоякісні новоутворення (особливо рак молочної залози) під час терапії окрелізумабом не збільшився порівняно з показниками захворюваності з реєстрів РС, хоча довгострокові дані (більше десяти років) недоступні. У дослідженні реєстру ревматизму в Швеції (n = 3585) і дослідженні реєстру РС у Швеції (n = 4187) не виявлено доказів підвищення ризику розвитку злоякісних новоутворень для ритуксимабу (Wadstrom та співавт., 2017; Alping та співавт., 2020).

Що стосується COVID19, принаймні на початку, то лікування окрелізумабом або ритуксимабом призводило до погіршення перебігу (Sormani et al. 2021; Simpson-Yar et al. 2022: Daten / SARS-CoV-2 Infektionen bis September 2020 bzw. September 2021).

Прихильність/Прийняття

Дослідження II фази показали хорошу прихильність до лікування окрелізумабом (86-89%). У Шведському когортному дослідженні показана висока прихильність до терапії ритуксимабом (Spelman та співавт., 2018). Прийняття терапії тими, хто лікується, оцінюється як високе через лише два цикли терапії на рік (Baueg та співавт., 2020). Немає чітких даних щодо прихильності до лікування офатумумабом.

З рекомендації A18: Антитіла до CD20 (окрелізумаб, офатумумаб, ритуксимаб²⁶) віднесено до препаратів категорії ефективності 3 (зменшення частоти рецидивів на > 60 % порівняно з плацебо або > 40 % порівняно з речовинами категорії ефективності 1)

Детальніше про застосування окрелізумабу, офатумумабу та ритуксимабу див. розділ А.3. та розділ С.

В.9 Алемтузумаб

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Алемтузумаб схвалено для монотерапії дорослих із РРРС із високоактивним перебігом, незважаючи на відповідне лікування принаймні однією хворобо-модифікуючою терапією або тяжким захворюванням, що швидко розвивається, що визначається двома або більше інвалідизуючими рецидивами протягом одного року та принаймні одним ураженням, що

²⁵ Джерело: <https://www.ocrelizumabinfo.global> [останній доступ у листопаді 2022 р.]

²⁶ Застосування поза зареєстрованими показаннями

накопичує контрастну речовину на МРТ головного мозку або значним збільшенням ураження T2 порівняно з нещодавно проведеною МРТ.

Алемтузумаб протипоказаний пацієнтам з неконтрольованим підвищеним артеріальним тиском, станом після церебрального крововиливу/інсульту, інфаркту міокарда або стенокардії або розшарування судин, що живлять мозок, відомою коагулопатією, супутньою терапією інгібіторами агрегації тромбоцитів або антикоагулянтами або аутоімунними захворюваннями (крім РС).

Механізм дії

Алемтузумаб — це моноклональне антитіло, націлене на антиген CD52. Антитіло спочатку було розроблено для лікування лімфоми, але потім було оцінено у нижчій дозі при РС. У дозі 12 мг/добу в/в алемтузумаб вводять п'ять днів поспіль протягом першого року та три дні поспіль наступного року. При такому застосуванні алемтузумаб приводить до тривалого виснаження лімфоцитів. Тривале зниження спостерігають особливо для клітин Т-хелперів, тоді як В-клітини в крові повертаються до початкового рівня або навіть перевищують його через кілька місяців (Freedman та співавт., 2013). У разі необхідності до 2 додаткових курсів лікування алемтузумабом можна вводити протягом трьох днів поспіль у дозі 12 мг на добу в/в щонайменше через дванадцять місяців після попереднього введення.

Ефективність

Алемтузумаб спочатку оцінювався в невеликих пілотних дослідженнях при РС. У цих дослідженнях показано ефективність при РРРС; однак подальше прогресування інвалідизації при лікуванні спостерігали у пацієнтів із ВПРС. У рандомізованому контрольованому дослідженні II фази (CAMMS223) алемтузумаб досліджували у порівнянні з інтерфероном бета-1а п/ш. Тут алемтузумаб був кращим за двома основними кінцевими точками: частотою рецидивів і прогресуванням інвалідизації протягом шести місяців (CAMMS223 Trial Investigators 2008). У двох наступних дослідженнях III фази при РРРС ефективність алемтузумабу порівняно з інтерфероном бета-1а п/ш досліджували з однаковими кінцевими точками. Дослідження CARE-MS-II (Cohen та співавт., 2012) включало пацієнтів, які раніше отримували імунотерапію (інтерферону бета-1а та глатирамеру ацетат) щонайменше 6 місяців, тоді як дослідження CARE-MS-I (Cohen та співавт., 2012) включало лише пацієнтів, які раніше не отримували лікування. В обох дослідженнях спостерігали значне зниження частоти рецидивів порівняно з інтерфероном бета-1а. Що стосується зниження прогресування інвалідизації, значні ефекти були виявлені лише в дослідженні CARE-MS-II. Оцінюючи результати, слід зазначити, що призначення лікування проводили наосліп лише для так званого оцінюючого лікаря-дослідника (лікарі та пацієнти були проінформовані про терапію). Це пояснює високий рівень припинення лікування в групах інтерферону бета-1а (CARE-MS II 32 %, CARE-MS I 16 %). У двох Кокранівських оглядах наведено докази низької та середньої якості щодо переваги алемтузумабу порівняно з інтерфероном бета-1а щодо клінічних параметрів і параметрів МРТ (Riera та співавт., 2016; Zhang та співавт., 2017).

Реєстраційні дослідження, проведені після CARE-MS-I і -II, показали ефект, що тривав понад п'ять років у більш, ніж половини тих, хто отримував лікування, однак 32 % і 41 % потребували третього, 10 % і 12 % — четвертого та 1,5 % і 1,6 % – п'ятого циклу терапії (Coles та співавт., 2017; Havrdova та співавт., 2017). Повторне лікування після другого циклу не викликає жодних додаткових проблем з безпекою (Comi та співавт., 2020). У тих, хто проходив лікування в рамках дослідження CAMMS, ефект лікування все ще можна було продемонструвати через дванадцять років; 73 % пацієнтів отримали не більше трьох циклів лікування протягом цього періоду (Steingo та співавт., 2020). Для пацієнтів у дослідженнях CARE-MS-I та CARE-MS-II відповідні дані доступні за дев'ять років подальшого спостереження (Ziemssen та співавт., 2020). В іншому дослідженні реєстру у пацієнтів, які отримували алемтузумаб, показано нижчу частоту рецидивів, ніж у пацієнтів, які отримували інтерферон бета-1а або фінголімод; однак відмінностей порівняно з наталізумабом виявлено не було. Також не спостерігали істотних відмінностей між речовинами щодо прогресування інвалідації (Kalincik та співавт., 2017). В когортних дослідженнях показано, що аутологічна трансплантація стовбурових клітин перевершує терапію алемтузумабом з точки зору досягнення кінцевої точки, а саме відсутності доказів активності захворювання (NEDA) (Zhukovsky та співавт., 2021; Häußler та співавт., 2022).

Рандомізованих досліджень або систематичних досліджень реєстрів щодо застосування алемтузумабу при прогресуючому РС немає.

Побічні ефекти та ризику

Слід підкреслити типові побічні ефекти та ризику при лікуванні алемтузумабом (частота відповідно до інформації про лікарський засіб): дуже поширені ($\geq 1/10$) аутоімунні захворювання щитовидної залози, інфузійні реакції, інфекції; часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП), порушення з боку червоної та білої формули крові. Рідко зустрічаються аутоімунні захворювання нирок, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП). Також описані випадки аутоімунного гепатиту, хвороби Стілла у дорослих і аутоімунного енцефаліту. Відомі також випадки ПМЛ при застосуванні алемтузумабу, включаючи принаймні один випадок із РС (Sriwastava та співавт., 2021).

У дослідженнях II та III фаз інфузійні реакції виникали у 90-97 % пацієнтів, які отримували алемтузумаб. Основними симптомами були головний біль, шкірні реакції, лихоманка та блювання. Порівняно з групою інтерферону бета-1а, інфекції виникали частіше, особливо в початковий період після інфузії (Wray та співавт., 2019). Після застосування алемтузумабу часто спостерігали герпетичні інфекції, тому в перший місяць після прийому рекомендують профілактичне противірусне лікування. Крім того, дисфункцію щитоподібної залози внаслідок її аутоімунних захворювань спостерігали приблизно у 30 % пацієнтів. Вже під час дослідження спостерігали подальші вторинні аутоімунні захворювання протягом чотирьох років після введення алемтузумабу. До них належать тромбоцитопенія (близько 1 %) та захворювання нирок (близько 0,3 %), а частота вторинних аутоімунних явищ не зменшується стабільно протягом чотирьох років. Зокрема, ІТП і синдром Гудпасчера є серйозними ускладненнями терапії, які можуть бути летальними в окремих випадках (CAMMS223 Trial Investigators 2008; Cohen та співавт., 2012; Coles та співавт., 2012). За умови ретельного моніторингу ці ускладнення можна виявити та вилікувати на ранній стадії, але вони все одно можуть бути летальними (Holmøy та ін., 2019). Крім того, після терапії алемтузумабом спостерігали випадки лістеріозної інфекції (приблизно 0,25 %), деякі з яких мали летальні наслідки, та інші опортуністичні бактеріальні інфекції (Holmøy та співавт., 2017). Існують вказівки на те, що ризик розвитку тяжких інфекцій зростає з віком (Bass та співавт., 2021).

В окремих випадках також були описані тяжкі рецидиви захворювання, які виникали у зв'язку з відновленням В-клітин у периферичній крові (Haghikia та співавт., 2017).

У квітні 2019 року ЕМА ініціювала перегляд препарату алемтузумаб (так звана процедура за Статтею 20) після повідомлень про нові імуноопосередковані захворювання

(аутоімунний гепатит, гемофілія А, гемофагоцитарний синдром) та гострі судинні події (ішемія міокарда, включаючи інфаркти, крововиливи в мозок, легеневі кровотечі, розшарування судин, що живлять мозок, тромбоцитопенії), у тому числі з летальним наслідком. Серцево-судинні події виникали на 1-3-й день після інфузії алемтузумабу. В результаті цього перегляду було обмежено дозвіл на продаж препарату алемтузумаб та встановлено нові протипоказання (згадані вище) (European Medicines Agency 2019, Red Hand Letter Lemtrada® 2019). Лікування препаратом алемтузумаб слід проводити у спеціалізованих лікарнях з можливістю проведення інтенсивної терапії, щоб мати змогу лікувати потенційно серйозні побічні ефекти (Red Hand Brief Lemtrada® 2020).

Що стосується COVID19, то лікування алемтузумабом саме по собі не призводить до погіршення перебігу (Simpson-Yap та співавт., 2022: Дані / Інфекції SARS-CoV-2 до вересня 2021 року). Однак оцінок, які б пов'язували інфікування з фактичним прийомом препарату протягом певного часу, немає.

Прихильність/Прийняття

У дослідженнях III фази прихильність до лікування алемтузумабом була високою (91-94%). Детальний аналіз прихильності до терапії та лабораторний контроль поза клінічними дослідженнями недоступні. Що стосується прийняття терапії пацієнтами та лікуючими неврологами, то певну роль відіграють тривале застосування препарату в умовах стаціонару, висока частота іноді серйозних побічних ефектів, а також ретельний і тривалий моніторинг лабораторних показників.

З рекомендації A18: Алемтузумаб віднесено до препаратів категорії ефективності 3 (зниження частоти рецидивів > 60 % порівняно з плацебо або > 40 % порівняно з препаратами категорії ефективності 1).

Детальніше про застосування алемтузумабу див. у розділі А.3 та Розділі С.

В.10 Інші імунотерапевтичні препарати

В.10.1 Азатіоприн, Метотрексат, Циклофосфамід

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Терапевтичне застосування цих препаратів при РС все ще відбувається в рідкісних випадках, особливо при наявності інших аутоімунних захворювань, після міждисциплінарного розгляду або відсутності нових препаратів для лікування РС (країни, що не входять до ЄС). Лише азатіоприн був схвалений у Німеччині з 2000 року для лікування рецидивуючо-ремітуючого РС, незважаючи на відсутність досліджень III фази, оскільки азатіоприн вже регулярно застосовувався для лікування РС поза зареєстрованими показаннями за відсутності альтернатив ще до появи перших схвалених препаратів для лікування РС.

Механізм дії

Азатіоприн: Азатіоприн або його метаболіт 6-меркаптопурин є аналогом пурину, який призводить до розриву ланцюга ДНК та апоптозу після вбудовування в ДНК метаболічно активних клітин, таких як лімфоцити. Крім того, він призводить до пригнічення біосинтезу пуринів, важливого етапу синтезу ДНК/РНК de novo, і, таким чином, до пригнічення активації та диференціації лімфоцитів.

Відповідно до реєстраційного посвідчення, азатіоприн «показаний при рецидивуючо-ремітуючому розсіяному склерозі, коли показана імуномодуюча терапія, а терапія бета-інтерферонами неможлива, або стабільний перебіг був досягнутий за допомогою попередньої терапії азатіоприном». Це робить азатіоприн препаратом резерву в лікуванні розсіяного склерозу. Схвалення азатіоприну ґрунтувалося на мета-аналізі семи невеликих одиночних та подвійних сліпих досліджень, в яких брали участь 793 пацієнти з РС з різним перебігом, тобто також люди з прогресуючим перебігом. Мета-аналіз не показав достовірного зниження прогресування інвалідності (Yudkin та співавт., 1991). Однак, при застосуванні азатіоприну було виявлено достовірне зниження частоти рецидивів. Невелике одномоментне сліпе дослідження не виявило переваг азатіоприну порівняно з препаратами бета-інтерферону (Massacesi та співавт., 2014), додаткової користі від комбінації азатіоприну з препаратами бета-інтерферону не отримано (Gold 2008; Navrdova та співавт., 2009). Окрім

гепатотоксичності та лімфопенії, до побічних ефектів азатіоприну належить можливе підвищення ризику розвитку злоякісних новоутворень після більш ніж десяти років експозиції.

Після виключення хронічних інфекцій і злоякісних новоутворень вводять тестову дозу (50 мг), щоб перевірити переносимість шляхом перевірки показників печінки. Під час терапії обов'язкові регулярні аналізи крові та аналізи печінкових ферментів (цільова доза 2-3 мг/кг маси тіла).

Рекомендація В6 (Консенсус): Азатіоприн слід використовувати лише як допоміжний засіб при РС. У пацієнтів, які мають стабільний перебіг (клінічно та за даними МРТ) на тлі існуючої терапії азатіоприном, терапію можна продовжувати доти, доки тривалість терапії не перевищила десяти років.

Перевірено у 2022 р.

Метотрексат, Циклофосфамід: Для цих речовин немає достатніх даних про ефективність, отриманих в результаті досліджень, і за відсутності дозволу їх застосування обмежується лише особливими ситуаціями та індивідуальними випробуваннями на зцілення. Це може бути пов'язано з відсутністю альтернатив або з іншими наявними аутоімунними захворюваннями (наприклад, системний васкуліт). У таких випадках показання слід переглянути з урахуванням міждисциплінарного підходу, а застосування або випробування з безпеки та моніторинг повинні відповідати відповідним настановам.

Рекомендація В7 (Консенсус): Метотрексат і циклофосфамід слід застосовувати хворим на РС лише тоді, якщо вони мають інше захворювання, яке вимагає їх застосування.

Перевірено у 2022 р.

В.10.2 Мітоксантрон

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Використання мітоксантрон у було додатково обмежено у 2016 році в рамках стандартизації маркетингових дозволів. Зараз він схвалений лише для лікування пацієнтів із високоактивним рецидивуючим РС, пов'язаним із швидким розвитком інвалідності, для яких немає альтернативних варіантів терапії (Європейське агентство з лікарських засобів, 2016).

Механізм дії

Мітоксантрон є цитостатичним препаратом з групи антраценів і чинить цитотоксичну дію через різні механізми дії. Його імуносупресивна дія заснована на пригніченні росту В- і Т-лімфоцитів і макрофагів. Рекомендована доза становить 12 мг/м² площі поверхні тіла (ППТ) кожні три місяці. Мітоксантрон призводить до індивідуально змінної мієлосупресії, ступінь і тривалість якої необхідно враховувати при визначенні дозування. Тому після кожного циклу лікування в перші кілька тижнів необхідно перевірити аналіз крові, щоб зафіксувати найнижчий рівень лейкоцитів. Максимальна загальна доза протягом життя не повинна перевищувати 72 мг/м² площі тіла.

Ефективність

Дворічне дослідження MIMS із трьома групами, на якому базувалося схвалення, включало 194 пацієнтів із рецидивуючим або вторинним хронічним прогресуючим РС, визначеним початковим EDSS від 3,0 до 6,0 і підвищенням EDSS протягом останніх 18 місяців принаймні на один бал. Частка пацієнтів, які отримували високі дози (12 мг/м² КОФ) (n = 60) і не мали рецидивів, була вищою, ніж у групі плацебо (n = 64), і становила 57 % проти 36 %. Крім того, частка пацієнтів у групі 12 мг/м² ППТ, які мали підтвержене підвищення EDSS через три місяці, була нижчою (8 %), ніж у групах 5 мг/м² КОФ (14 %) або плацебо (22 %) (Hartung та співавт., 2002).

Побічні ефекти та ризику

Дуже поширені ($\geq 1/10$) побічні реакції на лікарський засіб включають: Інфекції (включаючи летальні), нудота, алопеція та аменорея. Зміни в аналізах крові та серцеві явища, такі як аритмія, зміни на електрокардіограмі або зниження фракції викиду лівого шлуночка, є поширеними (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$). Зрідка (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) виникають гепатотоксичність та шлунково-кишкові симптоми.

Терапія мітоксантроном суттєво обмежена кардіотоксичністю та довгостроковим ризиком розвитку лейкозів, пов'язаних з терапією, включаючи летальні випадки гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) (Martinelli та співавт., 2013). Кардіотоксичність може виникнути в будь-який час під час терапії мітоксантроном, але ризик зростає із збільшенням кумулятивної дози. Тому максимальна доза протягом життя обмежена. Кардіотоксичність потребує регулярного ехокардіографічного моніторингу протягом принаймні п'яти років після припинення лікування. Але навіть після цього періоду кардіотоксичність все ще може проявлятися; є певний ризик для життя.

Крім того, через генотоксичність мітоксантрону чоловікам і жінкам під час лікування та протягом чотирьох місяців (жінки) або шести місяців (чоловіки) після закінчення терапії необхідно вживати ефективні засоби контрацепції.

Рекомендація В8 (Консенсус): Пацієнтам, які раніше отримували мітоксантрон, слід забезпечити проведення ехокардіографічних та лабораторних (диференціальний аналіз крові) обстежень принаймні один раз на рік протягом щонайменше п'яти років спостереження.

Перевірено у 2022 р.

Докладніше про застосування мітоксантрон у див. у розділі А.3 та Розділ С.

В.11 Інші методи лікування

В.11.1 Аутологічна трансплантація стовбурових клітин (АТСК)

Ідея лікування розсіяного склерозу шляхом «перезавантаження» імунної системи не є новою, і її покладено в основу використання нових імунотерапевтичних засобів, що виснажують клітини. Аутологічна трансплантація стовбурових клітин (АТСК) вивчається з середини 1990-х років як наймасштабніша форма абляції та відновлення імунної системи. Станом на середину 2019 року в Європейській мережі трансплантації кісткового мозку задокументовано 1 444 випадки (Sharack та співавт., 2019), а також доступні десять ретроспективних серій випадків, шість проспективних одномоментних досліджень і два рандомізовані контрольовані дослідження. У більшому РКД, опублікованому в 2019 році (Burt та співавт., 2019), у 3 з 52 пацієнтів спостерігали прогресування EDSS принаймні на один бал після трансплантації протягом двох років - порівняно з 34 з 51 пацієнтами, які були переведені на препарат для лікування РС (включаючи наталізумаб ($n = 21$)). Проте алемтузумаб, окрелізумаб або кладрибін не використовували в контрольній групі. У найбільшій на сьогоднішній день серії випадків, опублікованій Burt (507 реципієнтів трансплантатів), також були отримані докази того, що пацієнти з прогресуючим РС також можуть отримати користь (Burt та співавт., 2022). Смертність, пов'язана з лікуванням, різко знизилася і становить менше 1 % серед задокументованих випадків лікування в останні роки (Munaga та співавт., 2017).

На основі сучасних доказів Європейське та Американське товариства з трансплантації кісткового мозку та стовбурових клітин у 2019 році прийняли консенсусні рекомендації щодо застосування АТСК при РС за участю неврологів (Cohen та співавт., 2019; Sharack та співавт., 2019). Обидві організації розглядають аутологічну трансплантацію кісткового мозку як варіант лікування високоактивного РС зі швидким прогресуванням інвалідизації та неефективністю принаймні одного препарату імунотерапії. Це очевидний варіант, особливо для рецидивуючого перебігу з високою активністю. Не можна виключати користь при хронічному перебігу, доки зберігається значна запальна активність. Європейський консенсус

рекомендує проводити подальші дослідження з високоефективними препаратами (з категорії ефективності 3 цієї настанови) в якості компаратора і продовжувати документування в реєстрах, щоб мати можливість краще оцінити цінність АТСК також у порівнянні з більш потужними новими препаратами. Проте існує загальний консенсус щодо того, що АТСК є високоефективною. Довгострокові побічні ефекти є критичними або лише помірно задокументовані.

Сьогодні в усьому світі проводяться кілька досліджень (Sharack та ін., 2019). Крім того, АТСК рекомендується проводити лише в центрах, які мають акредитацію JACIE²⁷ і де існує тісна співпраця між неврологами та реципієнтами трансплантатів.

Експертна група погоджується з цією оцінкою та рекомендацією.

Твердження В9 (сильний консенсус): Аутологічна трансплантація стовбурових клітин потенційно може стати терапевтичним варіантом для рецидивуючого розсіяного склерозу.
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація В10 (Консенсус): Оскільки в даний час немає чітких доказів переваги АТСК порівняно з препаратами категорії ефективності 3, особливо з точки зору безпеки, АТСК слід проводити в рамках клінічних досліджень (або національних/багатоцентрових реєстрових досліджень).

Змінено у 2022 р.

У Швейцарії АТСК для лікування РС дозволена за певних умов з 2018 року. Реєстрація у відповідному реєстрі є обов'язковою.

В.11.2 Біотин

Біотин є коферментом карбоксилаз, які відіграють важливу роль у клітинному енергетичному балансі (цикл Кребса) і в синтезі жирних кислот, необхідних, зокрема, для мієлінізації. Він схвалений для лікування захворювань, які називаються множинним дефіцитом карбоксилази.

Після обнадійливого дослідження фази II, масштабне дослідження фази III не виявило переваг біотину при прогресуючих формах РС; ні первинна, ні вторинна кінцеві точки не були досягнуті (Сгее та співавт., 2020). Тому використання біотину в терапії РС більше не є можливим.

Рекомендація В11 (сильний консенсус): Біотин не слід використовувати для терапії пацієнтів із РС.

Змінено у 2022 р.

В.11.3 Харчування та стимулюючі засоби

Окрім генетичної схильності, на розвиток і перебіг РС значною мірою впливають фактори навколишнього середовища (Rothhammer & Quintana 2016). Харчування як модифікований фактор навколишнього середовища наразі перебуває в центрі уваги, особливо у зв'язку з питанням про те, чи може певна дієта покращити перебіг захворювання.

Той факт, що харчування може мати фундаментальне значення, не в останню чергу підказує розуміння, отримане в останні роки, ролі мікробіому і кишківника як імунологічного органу. Однак, оскільки варіабельність кишкової флори між людьми дуже велика, спочатку необхідно провести порівняльні дослідження за участю великої кількості хворих на РС і здорових добровольців, щоб визначити, чи є характерні зміни в кишковій флорі при РС. Доказів цього стає все більше (Wekerle 2017; Pröbstel & Baranzini 2018; iMSMS Consortium 2022). Крім того, відомо, що мікронутрієнти (мінерали, мікроелементи та вітаміни), а також вторинні рослинні речовини з їжі (включаючи ізофлавоноїди) (Jensen та співавт., 2021) багато в чому беруть участь у процесах, які прямо чи опосередковано пов'язані з РС (Holton & Kirkland 2020). У зв'язку з цим очевидно, що як для первинної профілактики, так і для тих, хто вже

захворів, слід забезпечити адекватне надходження всіх мікронутрієнтів з раціоном харчування та компенсувати будь-який наявний дефіцит поживних речовин.

²⁷ <https://www.ebmt.org/jacie-accreditation>

Дослідження харчових добавок щодо впливу конкретних антиоксидантних речовин показують ефективність в експериментальних роботах - однак, до цього часу не вдалося довести жодних послідовних клінічних ефектів. Це також стосується дієтичних інгредієнтів, які підтримують клітинний енергетичний баланс і функцію/регенерацію нейронів (Holton та Kirkland 2020; Marx та співавт., 2020; Parks та співавт., 2020), модуляції споживання жирних кислот за допомогою добавок (Parks та співавт., 2020) і ролі коротколанцюгових жирних кислот, таких як пропіонова кислота (Duscha та співавт., 2020), щодо яких рандомізовані клінічні дослідження все ще очікуються.

Для конкретних видів дієт (наприклад, інтервального голодування, кетогенної дієти, дієти Сванка, дієти Валя (Wahl's Diet)) немає досліджень достатньо високої якості, які б могли підтвердити їх позитивний ефект (Evans та співавт., 2019; Parks та співавт., 2020; Tredinnick & Probst 2020).

З різних експериментальних досліджень відомо, що дієта з високим вмістом солі може сприяти і прискорювати запальні процеси у нервовій системі. Результати клітинних досліджень, досліджень на тваринах та невеликих оглядових обсерваційних досліджень на людях щодо впливу кухонної солі на РС поки що суперечливі (Koch-Henriksen & Lauer 2017; Probst та співавт., 2019). Також через важливість попередження появи супутніх захворювань серцево-судинної системи рекомендується зменшити споживання солі.

Також відомо, що ожиріння підвищує ризик розвитку РС (Rasul та співавт., 2018). Особливо це стосується надмірної ваги та ожиріння в підлітковому віці та у дівчаток. Початкові дослідження також припускають, що ожиріння може бути пов'язане з підвищеним ризиком переходу від КІС до підтвердженого РС (за критеріями McDonald) (Manuel Escobar та співавт., 2021), а також з менш сприятливим перебігом захворювання (Tettey та співавт., 2017). Надмірна вага та ожиріння пов'язані зі способом життя, що характеризується недостатньою фізичною активністю та так званою «західною дієтою». Це включає в себе часте вживання дуже калорійних і з високим ступенем обробки продуктів та напоїв (наприклад, фаст-фуд, солоні закуски, м'ясні та ковбасні вироби, вироби з білого борошна, безалкогольні напої), що разом з низьким ефектом насичення від цих продуктів, призводить до надмірного споживання енергії по відношенню до її витрати, а отже, і до збільшення ваги в довгостроковій перспективі (Mozaffarian та співавт., 2016). Молекулярні механізми, які призводять до збільшення ризику через надмірну вагу та ожиріння, все ще залишаються незрозумілими.

Наявність серцево-судинних факторів ризику (наприклад, куріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія) та серцево-судинних супутніх захворювань (наприклад, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця) асоціюється у пацієнтів з РС з вищим ризиком гіршого результату (Tettey та співавт., 2017; Maric та співавт., 2022), більш раннім початком появи розладів ходи (Marrig та співавт., 2010) та більшої кількості уражень і атрофії головного мозку (Karrus та співавт., 2016).

Систематичний аналіз когортних досліджень показує, що здорове харчування, яке характеризується рослинною їжею (овочі, фрукти, бобові, цільні зерна), перевагою жирів з рослинних олій, горіхів і риби та помірною кількістю переважно нежирного молока або нежирних молочних продуктів, пов'язане зі значним зниженням ризику розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу, смертності від усіх причин, а також нейродегенеративних захворювань (наприклад, хвороби Паркінсона, деменції). У рандомізованих контрольованих дослідженнях дотримання здорової дієти приводило до значного зниження таких ризиків, як артеріальна гіпертензія та дисліпідемія (Schwingshackl та співавт., 2018). На цьому тлі особливо цінним видається заохочення хворих на РС до збалансованого харчування, яке позитивно впливає на серцево-судинне здоров'я, і

підтримувати їх у її дотриманні (Mozaffarian 2016; Dietary Guidelines Advisory Committee 2020).

Незрозуміло, чи впливає алкоголь конкретно на ризик і перебіг РС негативно чи позитивно, окрім загального ризику для здоров'я (Hempel та співавт., 2017). «Звичайне» споживання алкоголю не є фактором ризику розвитку РС (Hedström та співавт., 2014). З іншого боку, куріння підвищує ризик розвитку РС (Degelman та співавт., 2017; Hedström 2019), а також погіршує перебіг хвороби (Hempel та співавт., 2017; Ivashynka та співавт., 2019).

Рекомендація В12 (сильний консенсус): Пацієнтам із РС слід рекомендувати збалансовану дієту, яка відповідає сучасним стандартам харчування і має профілактичний вплив на стан серцево-судинної системи. Це має ґрунтуватися на рекомендаціях німецького товариства харчування.

Змінено у 2022 р.

10 правил здорового харчування від німецького товариства харчування (DGE) слугують гарним орієнтиром у цьому питанні²⁸. За необхідності слід призначати консультації з питань харчування для підтримки пацієнтів при зміні несприятливих харчових звичок.

Рекомендація В13 (сильний консенсус): Пацієнти із РС повинні бути проінформовані про негативний вплив куріння та ожиріння. Пацієнтів слід поінформувати про варіанти лікування ожиріння та зловживання нікотинном.

Перевірено у 2022 р.

В.11.4 Вітамін D

Вітамін D відноситься до групи жиророзчинних стероїдів, кальциферолів. Фізіологічно холекальциферол (кальціол, вітамін D3) утворюється в шкірі за допомогою фотолітичних процесів і в основному перетворюється в нирках в активний гормон кальцитріол, який головним чином бере участь у регуляції кісткового метаболізму. Індивідуальний рівень вітаміну D можна перевірити за рівнем кальцидіолу (25-гідрокси-холекальциферолу) в крові, який у здорових дорослих повинен бути >30 нмоль/л.

Рекомендація В14 (сильний консенсус): У пацієнтів із РС необхідно перевірити рівень вітаміну D у крові. Якщо є дефіцит, його слід компенсувати, наприклад, за допомогою медикаментозних добавок.

Перевірено у 2022 р.

Приєм вітаміну D у високих дозах може бути гостро токсичним (гіперкальціємія) і шкідливим для здоров'я в довгостроковій перспективі (конкременти в нирках, кальцифікація нирок і, зрештою, зниження функції нирок). Існують також дані великих когортних досліджень та клінічних випробувань, які свідчать про те, що тривале споживання вітаміну D понад рекомендовані норми у формі харчових добавок пов'язане зі збільшенням смертності від усіх причин та серцево-судинних захворювань (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2020). Тривале споживання до 4000 МО вітаміну D3 щодня (з усіх джерел) вважається безпечним для дорослих (EFSA Panel 2012). На противагу цьому, не можна виключати ризики, пов'язані з «Коїмбрським протоколом», який пропагується протягом кількох років - попри відсутність досліджень щодо його ефективності - в якому вітамін D3 титрується до добових доз до 60 000 МО на основі рівня паратиреоїдного гормону. Є також докази того, що дози вітаміну D, які призводять до гіперкальціємії, можуть мати прозапальний і, отже, негативний вплив на аутоімунні захворювання (Häusler та співавт., 2019).

Епідеміологічні дослідження свідчать про більшу поширеність РС у географічних широтах з меншим впливом сонячного світла (Simpson та співавт., 2019), і це явище принаймні частково опосередковане вітаміном D (Hedström та співавт., 2019; Smolders та

²⁸ <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/10-regeln-der-dge/>

співавт., 2019). Принаймні серед представників європеїдної раси ризик розвитку РС підвищується при низьких рівнях вітаміну D (Munger та співавт., 2006 і 2017; Salzer та співавт., 2012; Langer-Gould та співавт., 2018), хоча незрозуміло, чи обмежується це вразливими етапами життя (наприклад, підлітковий вік). У ретроспективному аналізі великої когорти КІС також було показано, що рівень вітаміну D також впливає на тяжкість та прогресування захворювання при РС (Ascherio та співавт., 2014). Однак початкові невеликі дослідження не змогли довести, що добавки вітаміну D можуть позитивно впливати на перебіг захворювання в перспективі (Jagannath та співавт., 2018), так само як і нещодавно опубліковані дослідження SOLAR (Hupperts та співавт., 2019) та CHOLINE (Samu та співавт., 2019):

В обох дослідженнях пацієнти отримували вітамін D3 як доповнення до терапії інтерфероном-бета. У дослідженні SOLAR увійшло 229 пацієнтів, що були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групи для терапії високими дозами вітаміну D3 - до 350 мкг (14 007 МО) щодня порівняно з плацебо. Частка пацієнтів, які досягли так званого статусу NEDA-3 (відсутність рецидивів, відсутність прогресування, відсутність МРТ-активності) як первинної кінцевої точки через 48 тижнів лікування, суттєво не відрізнялася, але спостерігалися значні позитивні ефекти щодо МРТ-активності.

Те саме стосується дослідження CHOLINE, у якому 129 хворих на РС з імовірно низьким рівнем вітаміну D на початку отримували 100 000 МО вітаміну D3 кожні два тижні або плацебо (рандомізація 1:1). Знову ж таки, первинна кінцева точка (щорічна частота рецидивів через 96 тижнів) не відрізнялася між двома групами, але параметри МРТ виявляли позитивний вплив. Слід зазначити дуже високу частоту припинення дослідження в обох дослідженнях, що, однак, не було пов'язано з вітаміном D - переносимість і безпека добавки були добрими.

Рекомендація В15 (Консенсус): У пацієнтів з РС і нормальним рівнем вітаміну D можна розглянути можливість призначення добавок вітаміну D. У цьому випадку пацієнта слід поінформувати про те, що позитивний ефект такого лікування не доведений. Тривале щоденне споживання у формі добавки має становити менше 4000 МО (<100 нг).

Змінено у 2022 р.

Рекомендація В16 (сильний консенсус): Терапію вітаміном D у надвисоких дозах не слід застосовувати, оскільки не можна виключити ризик для здоров'я.

Перевірено у 2022 р.

В.11.5 Фізична активність

Фізична активність включає активність у повсякденному житті, а також заняття спортом як систематично сплановану діяльність. Всього лише 7 500 кроків на день знижують загальну смертність (Lee та співавт., 2019). Кілька досліджень змогли показати, що спорт також може призвести до поліпшення симптомів при нейродегенеративних захворюваннях (наприклад, van der Kolk та ін., 2019), хоча у метааналізах показано лише незначне поліпшення загальних когнітивних здібностей (Ludyga та ін., 2020). Систематичний огляд поки що не зміг виявити чіткого зв'язку між когнітивними здібностями та фізичними вправами при РС (Gharakhanlou та співавт., 2021).

ЛФК вже давно займає ключову позицію у сфері симптоматичної терапії РС (див. розділ D). Однак з'являється все більше доказів того, що тренування сили або витривалості та рівень фізичної підготовки також можуть впливати на перебіг захворювання. У найбільшому на сьогоднішній день систематичному огляді Latimer-Cheung та співавт. (2013) наведено переконливі докази того, що аеробні тренування підвищують фізичну працездатність. Аналогічно, силові тренування можуть покращити м'язову силу. Поки що докази

модифікуючого впливу на хворобу слабкі, але це також значною мірою пов'язано з якістю досліджень (Proschinger та співавт., 2022).

З огляду на прогностичну важливість супутніх захворювань, таких як ожиріння, цукровий діабет і артеріальна гіпертензія при РС, фізична активність має вплив на перебіг захворювання, принаймні, таким чином (Marrie 2017).

Рекомендується мінімум 150 хвилин спорту та/або 150 хвилин загальної фізичної активності на тиждень (20-30 хвилин на день). Якщо тренування є інтенсивним, 75 хвилин може бути достатньо. В ідеалі тренування складається з тренувань на витривалість, силу та рівновагу. Оптимальне тренування для людей з РС до 6,5 балів за шкалою EDSS, які не мають помірних порушень, включає поєднання силових тренувань, тренувань на витривалість, тренувань на рівновагу та розтяжку. Дані свідчать про користь силових тренувань: 2-3 тренування на тиждень по 4-8 вправ (8-15 повторень, помірна інтенсивність), 1-3 серії, а також тренувань на витривалість: 2-3 тренування на тиждень по 10-40 хвилин з помірною інтенсивністю (50-70 % від максимального поглинання кисню або 60-80 % від максимальної частоти серцевих скорочень) (Kalb та співавт., 2020). Нові дані також свідчать про користь високоінтенсивних інтервальних тренувань (ВІТ) без особливих ризиків (Campbell та співавт., 2018). Однак обсяг навчання повинен бути адаптований до порушення.

Враховуючи численні бар'єри на шляху до початку та дотримання фізично активного способу життя, необхідні структури та програми підтримки.

Рекомендація В17 (сильний консенсус): З моменту встановлення діагнозу кожен пацієнт з РС повинен бути проінформований про переваги тренувань на силу і витривалість. Обсяг фізичної активності слід переглядати знову і знову, щоб мати змогу бути ефективним з точки зору мотивації.

Оновлено у 2022 р.

В.12 Таблиця клінічних досліджень

Таблиця В1: Інтерферон бета

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пацієнтів)	Характеристика пацієнтів	Кінцеві точки	Примітки
IFNB MS Study group ¹⁻³	Фаза III 3 роки (++)	- IFNβ 1b: 1,6 млн МО кожні 2 дні (111) - IFNβ 1b: 8,0 млн МО кожні 2 дні(124) - Плацебо (123)	PPPC: - 2 рецидиви за 2 роки - EDSS < 5,5	<u>Рецидив:</u> через 3 роки: - Плацебо 14 % - IFNβ 1,6 млн МО 18 % - IFNβ 8,0 млн МО 22 % - 8,0 млн МО проти плацебо, p = 0,0001 - 1,6 млн МО проти плацебо, p = 0,0101 - 8,0 млн МО проти 1,6 млн МО, p = 0,0086 <u>Прогресування:</u> 3 роки: незначно	- 16 років: немає даних про прогресування EDSS; відсутність різниці у частці пацієнтів з балом EDSS 6, перетворення на ВІРС - 21 рік: немає даних EDSS
MSCRG ⁴⁻⁶	Фаза III 104 тиж (++)	- IFNβ 1a: 22 мкг 1 раз на тиж (158) - Плацебо (143)	PPPC: - 2 рецидиви за 3 роки - EDSS 1-3,5	<u>Рецидив:</u> через 104 тиж для n = 172: - Плацебо 26 % - IFNβ 38 % - АЗР 11,2 % (ДІ: -2,6 до 25,0; н/з) <u>Прогресування:</u> через 104 тиж для n = 301: - Плацебо 65 % - IFNβ 78 % - АЗР 12,8 % (ДІ: 2,7-22,96)	- Дострокове припинення участі у дослідженні, тому кількість рецидивів нижча
PRISMS ⁷⁻¹⁰	Фаза III 2 роки (+)	- IFNβ1a: 22 мкг 3 рази на тиж (189) - IFNβ: 44 мкг 3 рази на тиж (184) - Плацебо (187)	PPPC - 2 рецидиви за 2 роки	<u>Рецидив:</u> - Плацебо 16 % - IFNβ 22 мкг 27 %, IFNβ 44 мкг 32 % - АЗР 22 мкг 10,9 % (ДІ: 2,7-19,2) - АЗР 44 мкг 16 % (ДІ: 7,5-24,6) <u>Прогресування:</u> - Плацебо 36,4 %; IFNβ 44 мкг 26,6 % АЗР 9,7 % (ДІ: 0,33-19,13)	<u>Прогресування:</u> 4 роки: Плацебо 54 %, IFNβ 44 % 8 років: Плацебо 67 %, IFNβ 60 % 15 років: немає даних по групах
EUSPMS ¹¹	Фаза III 3 роки (++)	- IFNβ 1b: 250 мкг кожні 2 дні (360) - Плацебо (358)	ВІРС - 2 рецидиви або прогресування за EDSS протягом 2 років	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 міс) - Плацебо 49 % - IFNβ 41 % - АЗР 8,6 % (ДІ: 1,3-15,9)	

SPECTRIMS ¹²	Фаза III 3 роки (++)	- IFNβ 1a: 22 мкг 3 рази на тиж (209) - IFNβ 1a: 44 мкг 3 рази на тиж (204) - Плацебо (205)	ВПС - Погіршення на 1 бал за EDSS протягом 2 років	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 3 міс) - Плацебо 37 % - IFNβ 41 % - АЗР -4,2 % (ДІ: 17,5 до -7,04; н/з) <u>Річна частота рецидивів:</u> - Плацебо 0,71 - IFNβ 22/44 мг 3 рази на тиж 0,50***	
IMPACT ¹³	Фаза III 3 роки (++)	- IFNβ 1a: 30 мкг 1 раз на тиж (217) - Плацебо (219)	ВПС - Прогресування захворювання протягом попереднього року	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 3 міс) - Плацебо 27 % - IFNβ 26 % - АЗР 1,7 % (ДІ: -6,7-9,8; н/з)	
USPMS ¹⁴	Фаза III 3 роки (++)	- IFNβ 1b: 250 мкг або 160 мкг/м ² ППТ кожні 2 дні (631) - Плацебо (308)	ВПС - Прогресування за EDSS за 2 роки	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 міс) - Плацебо 34 % - IFNβ 36 % - АЗР 1,6 % (ДІ: -8,0-4,9; н/з)	
CHAMPS ¹⁵⁻¹⁷	Фаза III Дизайн: час до виникнення події (+)	- IFNβ 1a: 30 мкг/тиж (193) - Плацебо (190)	КІС Наявність 2-х вогнищ протягом < 27 днів	<u>КДРС:</u> (через 3 роки) - Плацебо 50 % - IFNβ 35 % - АЗР 14,8 % (ДІ: 4,97-24,6) - ВЗР 29,5 % (ДІ: 10,6-44,5)	<u>Прогресування:</u> 5 років: немає жодної публікації 10 років: повідомили лише про групи EDSS
ETOMS ¹⁸	Фаза III 2 роки (++)	- IFNβ 1a: 22 мкг 1 раз на тиж (154) - Плацебо (155)	КІС Наявність 3-х вогнищ протягом < 2 місяців	<u>КДРС:</u> - Плацебо 45 % - IFNβ 34 % - АЗР 11 % (ДІ: 0,2-21,9), ВЗР 24,6 % (ДІ: 0,1-43,2) <u>Прогресування:</u> - Плацебо 20 % - IFNβ 15 % - АЗР 5,2 % (ДІ: -3,3-13,7)	
BENEFIT ¹⁹⁻²²	Фаза III 2 роки (++)	- IFNβ 1b: 250 мкг кожні 2 дні (305) - Плацебо (182)	КІС Наявність 2-х вогнищ протягом < 2 місяців	<u>КДРС:</u> - Плацебо 44 % - IFNβ 26 % - АЗР 18,1 % (ДІ: 9,2-26,94), ВЗР 41,3 % (ДІ: 24,1-54,6)	<u>Прогресування:</u> 3 роки: IFNβ 14 % проти Плацебо 23 % 5 років: IFNβ 27 % проти Плацебо 38 %

					8 років IFNβ 24,5 % проти Плацебо 22,5 % 11 років: IFNβ 18,6 % проти Плацебо 24,3 %
REFLEX ²³	Фаза III 2 роки (++)	- IFNβ 1a: 44 мкг 1 раз на ти (171) - IFNβ 1a: 44 мкг 3 рази на тиж (175) - Плацебо (171)	КІС	<u>КДРС:</u> - Плацебо 38 % - IFNβ 1 раз на тиж 22 %, (ВР 0,53 [0,35-0,79]) - IFNβ 3 рази на тиж 21 % (ВР 0,48 [0,31-0,73])	
ADVANCE ²⁴	Фаза III 48 тиж (++)	- PEG-IFNβ 1a: 125 мкг 2 рази на міс (512) - PEG-IFNβ 1a: 125 мкг 1 раз на міс (500) - Плацебо (500)	ППРС	<u>Рецидив:</u> - Плацебо 72 % - IFNβ 2 рази на міс 82 % - IFNβ 1 раз на міс 79 % - АЗР 2 рази на міс 10,8 % (ДІ: 5,7-15,97), 1 раз на міс 7,4 % (ДІ: 2,1-12,7) <u>Прогресування:</u> - Плацебо 90 % - IFNβ 2 рази на міс 94 % - IFNβ 1 раз на міс 94 % - АЗР 2 рази на міс 3,9 % (ДІ: 0,6-7,3), 1 раз на міс 3,8 (ДІ: 0,4-7,2)	

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, КДРС – клінічно достовірний РС, ДІ 95 % – довірчий інтервал, ВР – відношення ризиків, ППТ – площа поверхні тіла, ВЗР – відносне зниження ризику; IFNβ – інтерферон бета; PEG-IFNβ - пегінтерферон бета

Посилання

1. IFNβ Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 1993. 43(4):655-61.
2. Ebers G C et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNβ-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(8):907-12.
3. Goodin, D S et al. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β-1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(3):282-87.
4. Jacobs, L D et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1996. 39(3):285-94.

5. Rudick R A et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*, 1997. 49(2):358-63.
 6. Bermel R A et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A 15-year follow-up study. *Mult Scler*, 2010. 16(5):588-96.
 7. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 1998. 352(9139):1498-504.
 8. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*, 2001. 56(12):1628-36. Erratum in: *Neurology*, 2001. 57(6):1146.
 9. Kappos L et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*, 2006. 67(6):944-53.
 10. Kappos L et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(11):1202-07.
 11. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*, 1998. 352(9139):1491-97.
 12. SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology*, 2001. 56:1496-504.
 13. Cohen J A et al. Benefit of interferon β -1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*, 2002. 59(5):679-87.
 14. Panitch H et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. *Neurology*, 2004. 63(10):1788-95.
 15. Jacobs L D et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*, 2000. 343(13):898-904.
 16. Kinkel R P et al. IM interferon β -1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*, 2006. 66(5):678-84.
 17. Kinkel R P et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol*, 2012. 69(2):183-90.
 18. Comi G et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*, 2001. 357(9268):1576-82.
 19. Kappos L et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 2006. 67(7):1242-49.
 20. Kappos L et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*, 2009. 8(11):987-97.
 21. Edan G et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-Year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. 85(11):1183-89.
 22. Kappos L et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology*, 2006. 87(10):978-87.
 23. Comi G et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2012. 11(1):33-41.
- Calabresi P A et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*, 2014. 13(7):657-65.

Таблиця В2: Глатирамеру ацетат

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пацієнтів)	Характеристика пацієнтів	Кінцеві точки	Примітки
Copolymer 1 MS Study Group ¹	Фаза III 24 міс (+++)	- Глатирамеру ацетат 20 мг/добу (125) - Плацебо (126)	PPPC - Без попередньої терапії - 18-45 років - EDSS ≤ 5	<u>Річна частота рецидивів:</u> - GLAT 0,59 - Плацебо 0,84 - АЗР 0,25, ВЗР 29 %;** <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 міс) - GLAT 21,6 % - Плацебо 24,6 % - АЗР 3 %, ВЗР 12 %; н/з	
Copolymer 1 MS Study Group. Розширене дослідження ²	Фаза III відкрите розширене дослідження 36 міс (+)	Глатирамеру ацетат 20 мг/добу - раннє застосування: 101 - пізніше застосування: 107		<u>Річна частота рецидивів:</u> - GLAT 0,26 - Плацебо 0,28 - АЗР 0,02, ВЗР 7 %; н/з	
REGARD ³	Рандомізоване, незасліплене дослідження з активним контролем 24 міс (+)	- Глатирамеру ацетат: 20 мг/добу п/ш (378) - IFNβ1a: 44 мкг 3 рази на тиж (386)	PPPC - Неліковані та раніше ліковані пацієнти - 18-60 років - EDSS ≤ 5	<u>Річна частота рецидивів:</u> - GLAT 0,29 - IFNβ 0,30 - АЗР 0,01, ВЗР 3 %; н/з	Вогнища, що накопичують контрастну речовину на МРТ: - GLAT 0,41 - IFNβ 0,24
BECOME ⁴	Рандомізоване дослідження з активним контролем 12 міс (+)	- Глатирамеру ацетат: 20 мг/добу (39) - IFNβ 1b: 250 мкг кожні 2 дні (36)	КІС або PPPC - Без попередньої терапії - 18-55 років - EDSS ≤ 5,5	<u>Річна частота рецидивів:</u> - GLAT 0,33 - IFNβ 0,37 - АЗР 0,04, ВЗР 11 %; н/з	Відсутність активності захворювання на МРТ через 24 міс - GLAT 21 % - IFNβ 21 %; н/з - АЗР 0, ВЗР 0 %; н/з
BEYOND ⁵	Рандомізоване дослідження з активним контролем	- Глатирамеру ацетат 20 мг/добу (448) - IFNβ 1b 500 мкг п/ш кожні 2 дні (899)	PPPC - Без попередньої терапії - 18-55 років	<u>Річна частота рецидивів:</u> - GLAT: 0,34 - IFNβ 1b 500 мкг: 0,33 - IFNβ 1b 250 мкг: 0,36; н/з	

	тривалістю принаймні 24 міс (++)	- IFNβ 1b 250 мкг п/ш кожні 2 дні (897)	- EDSS ≤ 5	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 міс) - GLAT: 20 % - IFNβ 1b 500 мкг: 22 % - IFNβ 1b 250 мкг: 21 %; н/з	
Calabrese 2012 ⁶	Рандомізоване дослідження 24 міс (+)	- Глатирамеру ацетат 20 мг/добу (48) - IFNβ 1a 44 мкг 3 рази на тиж п/ш (46) - IFNβ 1a 30 мкг/тиж в/м (47) - Плацебо (50)	PPPC - Без попередньої терапії - 18-55 років - EDSS ≤ 5	<u>Річна частота рецидивів:</u> - GLAT: 0,5 - IFNβ 1a 44 мкг: 0,4 - IFNβ 1a 30 мкг: 1,3**	Зміна EDSS: - GLAT: 0,3 - IFNβ 1a 44 мкг: 0,2 - IFNβ 1a 30 мкг: 0,5
GALA ⁷	Фаза III 12 міс (+++)	- Глатирамеру ацетат 40 мг п/ш 3 рази на тиж (943) - Плацебо (461)	PPPC - Неліковані та раніше ліковані особи - 18-55 років - EDSS ≤ 5,5	<u>Річна частота рецидивів:</u> - GLAT: 0,33 - плацебо: 0,51 - АЗР 0,18, ВЗР 34 %*** <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 3 міс) - GLAT: 4,5 % - Плацебо: 3,7 %; н/з	
GALA-Розширене дослідження ⁸	Фаза III відкрите розширене дослідження до 6 років (+)	- Глатирамеру ацетат 40 мг п/ш 3 рази на тиж (943) - раннє застосування (943) - пізніше застосування (461)	PPPC	<u>Річна частота рецидивів (рік 6):</u> - раннє застосування: 0,14 - пізніше: 0,1; н/з <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 місяців) - раннє застосування: 17 % - пізніше: 15 %; н/з	
PreCISe ⁹	Фаза III до 36 міс (+++)	- Глатирамеру ацетат 20 мг/добу (243) - Плацебо (238)	КІС - 3 монофокальним дебютом - Без попередньої терапії - 18-45 років	<u>КДРС:</u> - GLAT: 0,24 - Плацебо: 0,43 - АЗР 0,19, ВЗР 45 %***	
PreCISe - розширене дослідження ¹⁰	Фаза III відкрите розширене дослідження 24 міс (+)	Глатирамеру ацетат 20 мг/добу - раннє застосування (198)		<u>КДРС:</u> - GLAT раннє застосування: 0,34 - GLAT пізніше: 0,56 - АЗР 0,22, ВЗР 41 %***	

		- Пізніше (211)		
PROMiSe ¹¹	Фаза III 36 міс (+++)	- Глатирамеру ацетат 20 мг/добу (627) - Плацебо (316)	ППРС - Неліковані та раніше ліковані особи - 30-65 років - EDSS 3-6,5	<u>Прогресування</u> : (підтверджено через 6 міс) - GLAT: 39,6 % - Плацебо: 45,2 % - АЗР 5,6 %, ВЗР 12 %; н/з
GATE ¹²	Фаза III Не нижча ефективність за 9 міс (+++)	Глатирамеру ацетат 20 мг/добу - Оригінальний препарат (357) - Біосиміляр (353) - Плацебо (84)	РППС - Без попередньої терапії - 18-55 років - EDSS ≤ 5,5	<u>Вогнища, що накопичують контрастну речовину</u> (між 7 і 9 міс) - Оригінальний препарат: 0,38 - Біосиміляр: 0,42 - Плацебо: 0,82
Cheshmavar 2021 ¹³	Рандомізоване, відкрите, активне контрольоване дослідження тривалістю 24 міс (+)	- Глатирамеру ацетат 40 мг п/ш 3 рази на тиж (36) - Ритуксимаб 1 г 1 раз кожні 6 міс (37)	ВППС - Річна частота рецидивів ≥1 - 18-55 років - EDSS 0-5	<u>EDSS через 12 міс</u> : - GLAT: 4,6 - RTX: 4,14; н/з <u>Річна частота рецидивів</u> (12 міс): - GLAT: 0,22 - RTX: 0,41; н/з

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, КДРС – клінічно достовірний РС, GLAT – глатирамеру ацетат, RTX – ритуксимаб, ВЗР – відносне зниження ризику

Посилання

1. Johnson K P et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 1995. 45:1268-76.
2. Johnson K P et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler J*, 2000. 6:255-66.
3. Mikol D D et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD) study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008. 7:903-14.
4. Cadavid D et al. Efficacy of treatment of MS with IFNβ-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*, 2009. 72:1976-83.
5. O'Connor P et al. 250 u.g or 500 u.g interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*, 2009. 8:889-97.
6. Calabrese M et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *MultScier J*, 2012. 18:418-24.
7. Kahn O A et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2013. 73:705-13.
8. Rieckmann P et al. Long-term efficacy and safety of three times weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients: Seven-year results of the GALA open-label extension study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2021. 7:20552173211061550

9. Comi G et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2009. 374:1503-11.
10. Comi G et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler J*, 2013. 19:1074-83.
11. Wolinsky J S et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*, 2007. 61:14-24.
12. Cohen J et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 2015. 72:1433-41.
13. Cheshmavar M et al. Rituximab and glatiramer acetate in secondary progressive multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Acta Neurol Scand*, 2021. 143:178-187.

Таблиця В3: Диметилфумарат/дироксимелю фумарат

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пацієнтів)	Характеристика пацієнтів	Кінцеві точки	Примітки
Диметилфумарат (DMF)					
Каррос, 2008 ¹	Фаза II 24 тиж (+++)	- DMF 1x 120 мг/добу (64) - DMF 3x 120 мг/добу (64) - DMF 3x 240 мг/добу (64) - Плацебо (65)	PPPC - EDSS ≤ 5 - ≥ 1 рецидиву за останні 12 міс або ≥ 1 ураження, що накопичує контрастну речовину на МРТ ≤ 6 тиж	<u>Кількість нових уражень, що накопичують контрастну речовину:</u> (тиж 12-24) - DMF 3x 240 мг/добу 1,4 ± 3,8 (середнє ± СВ) - Плацебо 4,5 ± 7,4 - ВЗР 69 %, p < 0,0001. Інші дозування DMF - статистично не значущі. <u>Частота рецидивів:</u> немає істотних відмінностей <u>Прогресування:</u> немає оцінки	Дослідження з двох частин: Частина 1 Тижні 0-24: Ефективність Частина 2 Тижні 25-48: Безпека (група плацебо переводилася на DMF 3x 240 мг/добу)
CONFIRM ²	Фаза III 96 тиж (+++)	DMF 2x 240 мг/добу (359) - DMF 3x 240 мг/добу (345) - Плацебо (363)	PPPC - EDSS ≤ 5 - ≥ 1 рецидиву за останні 12 міс або ≥ 1 ураження, що накопичують контрастну речовину на МРТ ≤ 6 тиж	<u>Річна частота рецидивів:</u> - DMF 2x 240 мг/добу: 0,22; ВЗР (порівняно з плацебо) 44 %*** - DMF 3x 240 мг/добу: 0,20; ВЗР (порівняно з плацебо) 51 %*** - Плацебо: 0,40 <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 12 тиж) немає істотних відмінностей	- Глатирамеру ацетат (20 мг/добу п/ш; n = 350) як еталон (відкрита фаза) Відкрите розширене дослідження: ENDORSE
DEFINE ³	Фаза III 2 роки (+++)	DMF 2x 240 мг/добу (410) DMF 3x 240 мг/добу (416) - Плацебо (408)	PPPC - EDSS ≤ 5 - ≥ 1 рецидиву за останні 12 міс або ≥ 1 ураження, що накопичують контрастну речовину на МРТ ≤ 6 тиж	<u>Річна частота рецидивів:</u> - DMF 2x 240 мг/добу: 0,17; ВЗР (порівняно з плацебо) 53 %*** DMF 3x 240 мг/добу: 0,19; ВЗР (порівняно з плацебо) 48 %*** - Плацебо: 0,36 <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 12 тиж) - DMF 2x 240 мг/добу: 16 %; ВЗР (порівняно з плацебо) 38 %** - DMF 3x 240 мг/добу: 18 %, ВЗР (порівняно з плацебо) 34 %* - Плацебо: 27 %	Відкрите розширене дослідження: ENDORSE
Дироксимелю фумарат (DRF)					

EVOLVE-MS-1 ⁴	Фаза III відкрите дослідження 96 тиж (++)	Проміжний аналіз 2018 р.: - DRF 2x 462 мг/добу (696)	PPPC - Відсутність рецидивів протягом попередніх 30 днів - EDSS ≤ 6	<u>Первинна кінцева точка:</u> Безпека <u>Річна частота рецидивів:</u> 0,16 (ДІ: 0,13-0,20) <u>Прогресування:</u> Не застосовно	DMF допускається як попереднє лікування
EVOLVE-MS-2 ⁵	Фаза III 5 тиж (++)	- DRF 2x 462 мг/добу (253) - DMF 2x 240 мг/добу (251)	PPPC - Відсутність рецидивів протягом попередніх 30 днів	<u>Первинна кінцева точка:</u> Переносимість <u>Прогресування:</u> Не застосовно	

*p<0,01, **p<0,005, ***p<0,001, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне маскування, повне засліплення, КГ – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, DMF – диметилфумарат, DRF – диросимелю фумарат, КДРС – клінічно достовірний РС, ДІ 95 % – довірчий інтервал, Н/З – не застосовується, Р – група плацебо, ВЗР – відносне зниження ризику

Посилання

1. Kappos L et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo- controlled phase IIb study. Lancet, 2008. 372(9648):1463-72.
2. Fox R J et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med, 2012. 367:1087-97. Erratum in: N Engl J Med, 2012. 367:1673.
3. Gold R et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2012. 367(12):1098-107. Erratum in: N Engl J Med, 2012. 367:1098-107.
4. Naismith R T et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. Mult Scler, 2020. 26(13):1729-39.
5. Naismith R T et al. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. CNS Drugs, 2020. 34(2):185-96.

Таблиця В4: Терифлуномід

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пацієнтів)	Характеристика пацієнтів	Кінцеві точки	Примітки
TEMISO ¹	Фаза III 108 тиж (+++)	- Терифлуномід 14 мг (358) - Плацебо (363)	PPPC - 18-55 років - EDSS < 5,5 - ≥ 1 рецидиву за попередній рік або ≥ 2 рецидиви за попередні 2 роки	<u>Річна частота рецидивів:</u> - Терифлуномід: 0,37 - Плацебо: 0,54 - АЗР 17 %, ВЗР 31 %*** <u>Прогресування:</u> - Терифлуномід: 20,2 % - Плацебо: 27,3 %* - АЗР 7,1 %, ВЗР 26,0 %*	Кінцева точка <i>прогресування</i> не досягнута для дозування 7 мг, яке також було протестовано
TOWER ²	Фаза III 108 тиж (+++)	- Терифлуномід 14 мг (370) - П- Плацебо (388)	PPPC - 18-55 років - медіана EDSS ≤ 5,5 - ≥ 1 рецидиву за попередній рік або ≥ 2 рецидивів за 2 попередні роки	<u>Рецидив:</u> - Терифлуномід: 0,32 - Плацебо: 0,50 - АЗР 18 %, ВЗР 36 %*** <u>Прогресування:</u> - Терифлуномід: 15,8 % - Плацебо: 19,7 %* - АЗР 3,9 %, ВЗР 19,8 %*	Кінцева точка <i>прогресування</i> не досягнута для дозування 7 мг, яке також було протестовано
TOPIC ³	Фаза III 108 тиж (+++)	- Терифлуномід 14 мг (216) - Плацебо (197)	KIC - 18-55 років - EDSS ≤ 3,5	<u>КДРС:</u> - Терифлуномід: 24,0 % - Плацебо: 35,9 %** - ВР 0,574 (ДІ: 0,379-0,869) <u>Річна частота рецидивів:</u> - Терифлуномід: 0,19 - Плацебо: 0,28; н/з <u>Прогресування:</u> - Терифлуномід: 16 % - Плацебо: 19 %; н/з	
TENERE ⁴	Фаза III 48-114 тижневий дизайн часу до події (++)	- Терифлуномід 14 мг (111) - IFNβ 1a (101)	PPPC - 18 років - EDSS ≤ 5,5	<u>Терапевтична невдача:</u> н/з <u>Рецидив:</u> - Терифлуномід: 0,26 - IFNβ: 0,22; н/з	Незвичайна первинна кінцева точка: Час до терапевтичної невдачі (сукупність рецидиву та припинення лікування)

ASCLEPIOS I та II ⁵	Фаза III до 30 міс (+++)	- Офатумумаб 20 мг п/ш (946) - Терифлуномід 14 мг (936)	PPPC або ВПРС з рецидивами - 18-55 років - 1 рецидив за попередній рік, або 2 рецидиви за попередні 2 роки, або ураження, що накопичує контрастну речовину на МРТ за попередній рік	<u>Річна частота рецидивів:</u> ASCLEPIOS I: - Офатумумаб: 0,11 - Терифлуномід: 0,22 - АЗР 0,11, ВЗР 50 %*** ASCLEPIOS II: - Офатумумаб: 0,10 - Терифлуномід: 0,25 - АЗР 0,15, ВЗР 60 %*** <u>Прогресування:</u> (підтверджено після 12/24 тиж): ASCLEPIOS I: - Офатумумаб: 11,3 %/8,2 % Терифлуномід: 15,4 %/13 %**/** ASCLEPIOS II: - Офатумумаб: 10,5 %/8 % - Терифлуномід: 14,6 %/10,9 %**/**	В обох дослідженнях > 90 % пацієнтів із PPPC, приблизно 40 % пацієнтів не отримували попередньої терапії.
TERIKIDS ⁶	Фаза III до 48 тиж, дизайн час до події (+++)	- Терифлуномід 3,5 мг/добу для МТ ≤ 40 кг або 7 мг/добу для МТ > 40 кг (109) - Плацебо (57)	PPC† - 10-17 років - EDSS ≤ 5,5 - 1 рецидив за попередній рік, або 2 рецидиви за попередні 2 роки, або ураження, що накопичує контрастну речовину на МРТ за попередній рік	<u>Час до першого рецидиву</u> (первинна точка) - ВШ 0,66, ДІ 0,39-1,11, н/з нові/збільшення Т2 ураження (вторинні) - ВЗР 0,45, ДІ 0,29-0,79 *** <u>Ураження, що накопичує контрастну речовину</u> (вторинні) - ВЗР 0,25, ДІ 0,13-0,51****	- Адапована до маси тіла еквівалентна доза 14 мг/добу для дорослих - Аналіз чутливості (за протоколом): Комбінована кінцева точка - перший рецидив та висока ⁶ активність за МРТ: ВШ 0,57, ДІ 0,37-0,87*

$p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$, н/з незначний, †згідно з Kupp та співавт., 2013 рік

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, КДРС – клінічно достовірний РС, ДІ 95 % – довірчий інтервал, ВШ – відношення шансів, IFN β – бета-інтерферон, МТ – маса тіла, КІС – клінічно ізольований синдром ВЗР – відносне зниження ризику, Т2 – метод Т2-зважених зображень МРТ.

Посилання

- O'Connor P et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2011. 365(14):1293-303.
- Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2014. 13(3):247-56.

3. Miller A E et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo- controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(10):977-86.
4. Vermersch P et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*, 2014. 20(6):705-16.
5. Hauser S L et al. ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2020. 383:546-57.
6. Chitnis T et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo- controlled trial. *Lancet Neurol*, 2021. 20(12):1001-11.

Таблиця В5: Модулятори рецепторів S1P

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пацієнтів)	Характеристика пацієнтів	Кінцеві точки	Примітки
Фінголімод					
FTY720 D2201 (1)	Фаза II 6 місяців основного дослідження, 6 місяців продовження (++)	Фінголімод 1,25 мг/добу: 94 Фінголімод 5 мг/добу: 94 плацебо: 93	PPPC 18-60 років EDSS \leq 6,5 2 рецидиви за останні 2 роки або 1 рецидив за останній рік ТА щонайменше 1 вогнище, що накопичує контраст	Річна частота рецидивів: Фінголімод 1,25 мг: 0,35 Фінголімод 5 мг: 0,36 плацебо: 0,77 Фінголімод 1,25 мг: АЗР 0,42, ВЗР 55 %;** Фінголімод 5 мг: АЗР 0,41, ВЗР 53 %;* Прогресування: Н/З	<ul style="list-style-type: none"> ■ Клінічні кінцеві точки були вторинними кінцевими точками. Первинною кінцевою точкою була кількість уражень, що накопичують контрастну речовину через 6 місяців. ■ Дослідження з остаточно незатвердженими дозами. Висока частота виключення з дослідження 18 % у групі фінголімоду 5 мг
FREEDOMS (2)	Фаза III 24 місяці (+++)	Фінголімод 1,25 мг/добу: 429 Фінголімод 0,5 мг/добу: 425 плацебо: 418	PPPC 18-55 років EDSS \leq 5,5 2 рецидиви за останні 2 роки або 1 рецидив за останній рік	Річна частота рецидивів: Фінголімод 0,5 мг: 0,18 плацебо: 0,40 АЗР 0,22, ВЗР 55 %;*** Прогресування: Фінголімод 0,5 мг: 17,7 % плацебо: 24,1 % АЗР 6,4 %, ВЗР 27 %;*	
FREEDOMS II (3)	Фаза III 24 місяці (+++)	Фінголімод 1,25 мг/добу: 370 Фінголімод 0,5 мг/добу: 358 плацебо: 355	PPPC 18-55 років EDSS \leq 5,5 2 рецидиви за останні 2 роки або 1 рецидив за останній рік	Річна частота рецидивів: Фінголімод 0,5 мг: 0,21 плацебо: 0,40 АЗР 0,19, ВЗР 48 %;*** Прогресування: Фінголімод 0,5 мг: 25,3 % плацебо: 29,0 %; н/з	
TRANS-FORMS (4)	Фаза III 12 місяців (+++)	Фінголімод 1,25 мг/добу: 420	PPPC 18-55 років EDSS \leq 5,5	Річна частота рецидивів: Фінголімод 0,5 мг: 0,16 IFN β 1a в/м: 0,33	<ul style="list-style-type: none"> ■ Трохи більше 40 % тих, хто отримувал лікування в усіх групах, раніше не отримували лікування .

		Фінголімод 0,5 мг/добу: 429 IFNβ1a в/м: 431	2 рецидиви за останні 2 роки або 1 рецидив за останній рік	АЗР 0,17, ВЗР 52 %;*** Прогресування: Фінголімод 0,5 мг: 5,9 % IFNβ1a в/м: 7,9 %; н/з	
PARADIGMS (5)	Фаза III 24 місяці (+++)	Фінголімод 0,5 мг/добу: 107 IFNβ 1a в/м: 108	Діти (10-17 років) з PPPC EDSS ≤ 5,5 Принаймні 1 рецидив за попередній рік або принаймні 2 рецидиви за останні два роки, або 1 ураження, що накопичує контраст на МРТ за останні 6 місяців.	Річна частота рецидивів: Фінголімод: 0,12 IFNβ 1a: 0,67 АЗР 0,55, ВЗР 82 %;*** Прогресування: Н/з	■ Висока частота побічних ефектів у групі фінголімоду: 6 – з судомами; по одній людині з агранулоцитозом, аутоімунним увеїтом, гіперчутливим васкулітом
INFORMS (6)	Фаза III щонайменше 36 місяців до макс. 5 років (+++)	Фінголімод 0,5 мг/добу: 336 плацебо: 487	ППРС Тривалість захворювання 2-10 років EDSS 3,5-6,0 Збільшення EDSS щонайменше на 0,5 за останні 2 роки	Прогресування: (підтверджено через 3 місяці) Фінголімод: 69 % плацебо: 69 %; н/з	■ 147 пацієнтів отримували 1,25 мг фінголімоду і не були включені в оцінку ефективності.
Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пацієнтів)	Характеристика пацієнтів	Кінцеві точки	Примітки
Озанімод					
RADIANCE Фаза II/III (7)	Фаза II (+++)	Озанімод -0,46 мг/добу: 87 Озанімод -0,92 мг/добу: 83 плацебо: 88	PPC EDSS ≤ 5	Річна частота рецидивів: (вторинна кінцева точка) Озанімод -0,46 мг/добу: 0,35; н/з Озанімод -0,92 мг/добу: 0,24;* Прогресування: Н/з	Первинна кінцева точка: Кількість нових уражень, що накопичують контрастну речовину на тижнях 12-24 Озанімод -0,46 мг/добу: 1,5 (ВШ 0,16, ДІ 0,08-0,30;***) Озанімод -0,92 мг/добу: 1,5 (ВШ 0,11, ДІ 0,06-0,21;***) плацебо: 11,1

RADIANCE Фаза III (8)	Фаза III 24 місяці (+++)	Озанімод -0,46 мг/добу: 439 Озанімод -0,92 мг/добу: 433 IFNβ 1a в/м: 441	PPC EDSS ≤ 5	Річна частота рецидивів: Озанімод -0,46 мг/добу: 0,22 Озанімод -0,92 мг/добу: 0,17 IFNβ 1a: 0,28 ВЗР 21/38 %; */***	Прогресування: (підтверджено через 3 місяці; зведений аналіз) Озанімод -0,46 мг/добу: 6,5 % Озанімод -0,92 мг/добу: 7,6 % IFNβ 7,8 %; н/з
SUNBEAM (9)	Фаза III мін. 12 місяців (+++)	Озанімод -0,46 мг/добу: 451 Озанімод -0,92 мг/добу: 447 IFNβ 1a в/м: 448	PPC EDSS ≤ 5	Річна частота рецидивів: Озанімод -0,46 мг/добу: 0,24 Озанімод -0,92 мг/добу: 0,18 IFNβ 1a: 0,35 ВЗР 31/48 %; **/***	
Понесімод					
OPTIMUM (10)	Фаза III 2 роки (+++)	Понесімод 20 мг/добу: 567 Терифлуномід 14 мг/добу: 566	PPC EDSS ≤ 5,5	Річна частота рецидивів: Понесімод: 0,202 Терифлуномід: 0,290 ВЗР 30,5 %; *** Прогресування: (підтверджено через 12 тижнів) н/з	Перше пряме дослідження пероральної імунотерапії
Сипонімод					
BOLD (11)	Фаза II 6 місяців (+++)	Сипонімод 2 мг/добу: 49 плацебо: 45	PPPC EDSS ≤ 5	Річна частота рецидивів: (вторинна кінцева точка) Сипонімод: 0,20 плацебо: 0,58;* Прогресування: Не застосовується	Дослідження з визначення дози, 5 доз у 2 когортах.
EXPAND (12)	Фаза III Дизайн часу до події; Лікування максимум до 3 років (+++)	Сипонімод 2 мг/добу: 1105 плацебо: 546	ВППC EDSS 3,0-6,5	Прогресування: (підтверджено через 3 місяці) сипонімод 26 % плацебо: 32 %;* Річна частота рецидивів: Сипонімод: 0,07 плацебо: 0,16;***	

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, ДІ 95 % – довірчий інтервал, IFNβ – бета-інтерферон, Н/З – не застосовується, ВШ – відношення шансів, ВЗР – відносно зниження ризику

Посилання

1. Kappos L et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006. 355(II):1124-40.

2. Kappos L et al. A Placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):387-401.
3. Calabresi P A et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13:545-56.
4. Cohen J A et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):402-15.
5. Chitnis T et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 379(11):1017-27.
6. Lublin F et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2016. 387(10023):1075-84.
7. Cohen J A et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2016. 15(4):373-81.
8. Cohen J A et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019. 18(11):1021-33.
9. Comi G et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2019. 18(11):1009-20.
10. Kappos L et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2021. 78(5):558-67.
11. Selmaj K et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*, 2013. 12(8):756-67.
12. Kappos L et al. Siponimod versus Placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 2018. 391(10127):1263-73

Таблиця В6: Кладрибін

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пацієнтів)	Характеристика пацієнтів	Кінцеві точки	Примітки
CLARITY ¹	Фаза III 96 тиж (+++)	- Кладрибін 3,5 мг/кг МТ (433) - Кладрибін 5,25 мг/кг МТ (456) - Плацебо (437)	PPPC - Відсутність терапії протягом попередніх 3-х міс - 18-65 років - EDSS ≤ 5,5	<u>Річна частота рецидивів:</u> - Кладрибін 3,5 мг/кг МТ: 0,14*** - Кладрибін 5,25 мг/кг МТ: 0,15*** - Плацебо: 0,33 <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 3 міс) - Кладрибін 3,5 мг/кг МТ: 14,3 % (коефіцієнт ризику 0,67, ДІ 0,48-0,93) - Кладрибін 5,25 мг/кг МТ: 15,1 (ВШ 0,69, ДІ 0,49-0,96) - Плацебо: 21,6 %	Низька частота рецидивів у групі плацебо порівняно з іншими дослідженнями ХМТ
ORACLE-MS ^{a,2}	Фаза III 96 тиж (+++)	- Кладрибін 3,5 мг/кг МТ (206) - Кладрибін 5,25 мг/кг МТ (204) - Плацебо (206)	KIC - 18-55 років - EDSS ≤ 5,5	<u>КДРС:</u> - Кладрибін 3,5 мг/кг МТ: 14,0 % - Кладрибін 5,25 мг/кг МТ: 15,9 % - Плацебо: 38,0 % ВР (кладрибін 5,25 мг/кг МТ) 0,38, ДІ 0,25-0,58 ВР (кладрибін 3,5 мг/кг МТ) 0,33, ДІ 0,21-0,51	Відмінності між оригінальною публікацією та оцінкою ЕМА. Через передчасне припинення в дослідженні було задокументовано лише 122 замість запланованих 127 перетворень КДРС, і час спостереження скоротився. ЕМА вважала негативний вплив на результати малоймовірним.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване, сліпе; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД, когортне дослідження. Скорочення: КДРС - клінічно достовірний РС, ДІ 95 % - довірчий інтервал, ВШ - відношення шансів, ВР - відношення ризиків, МТ - маса тіла

^a Як було оголошено в жовтні 2011 року, дослідження проводилося лише до квітня 2012 року, включаючи 24-тижневє спостереження після отримання останнього досліджуваного препарату, оскільки розробку перорального кладрибіну було перервано спонсором.

Посилання

1. Giovannoni G et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2010. 362(5):416-26.
2. Leist T P et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. Lancet Neurol, 2014. 13(3):257-67.

Таблиця В7: Наталізумаб

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пацієнтів)	Характеристика пацієнтів	Кінцеві точки	Примітки
Miller 2003 ¹	Фаза II 6 міс (+++)	- Наталізумаб 3 мг/кг МТ в/м (68) - Наталізумаб 6 мг/кг МТ в/в (74) - Плацебо (71) кожні 4 тижні	PPPC, ВППС з рецидивами - 18-65 років - ≥ 2 рецидиви за 2 роки або ≥ 3 ураження T2 на сМРТ - EDSS 2-6,5	<u>Рецидиви:</u> (вторинна кінцева точка) - Наталізумаб: 13 або 14 осіб з рецидивами (19 %)* - Плацебо: 27 осіб з рецидивами (38 %) <u>Прогресування:</u> (третинна кінцева точка) - відсутність суттєвих змін EDSS у жодній з груп дослідження	Первинною кінцевою точкою була середня кількість посиленних уражень: 9,6 у групі плацебо проти 0,7 у групі 3 мг/кг наталізумабу та 1,1 у групі 6 мг/кг наталізумабу (***) проти плацебо, відповідно)
GLANCE ²	Фаза II 24 тиж (+++)	- Наталізумаб 300 мг в/в (55) - Плацебо (55) кожні 4 тижні додавали до Глатирамеру ацетат 20 мг п/ш щодня	PPC - 18-55 років - Попередня терапія глатирамеру ацетатом протягом ≥ 12 міс із ≥ 1 загостренням - EDSS ≤ 5	<u>Річна частота рецидивів:</u> (дослідний) - Наталізумаб Глатирамеру ацетат: 0,4; н/з - Глатирамеру ацетат: 0,67 <u>Прогресування:</u> (дослідницький) Стабільний EDSS протягом 24 тижнів без різниці між двома групами	Первинною кінцевою точкою була середня частота нових активних уражень (Gd+, нові/збільшення T2 уражень на сМРТ: 0,03 у групі наталізумабу глатирамеру ацетату проти 0,11 у групі глатирамеру ацетату*
AFFIRM ³	Фаза III 2 роки (+++)	- Наталізумаб 300 мг в/в (627) - Плацебо (315) кожні 4 тиж	PPPC - 18-50 років - ≥ 1 епізод за 2 міс - EDSS ≤ 5	<u>Річна частота рецидивів:</u> - Наталізумаб: 0,26 - Плацебо: 0,81 - АЗР 0,55, ВЗР 68 %*** через 1 рік Стойка різниця навіть через 2 роки <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 12 тиж) - Наталізумаб: 17 % - Плацебо: 29 % ВШ 0,58 через 2 роки (***)	
SENTINEL ⁴	Фаза III 2 роки (+++)	- Наталізумаб 300 мг в/в кожні 4 тиж плюс IFN β 1a в/м раз на тиж (589)	PPPC - 18-55 років	<u>Річна частота рецидивів:</u> - Наталізумаб плюс IFN β : 0,38 - IFN β : 0,82 Через 1 рік (АЗР 0,44, ВЗР 54 %***)	- Зупинено за 1 місяць до закінчення дослідження через 2 випадки ПМЛІ

		- Плацебо плюс IFN β 1a в/м (582)	- Попередня терапія IFN β 1a в/м протягом \geq 12 міс, \geq 1 вогнища за 12 міс - EDSS \leq 5	Стійка різниця навіть через 2 роки (0,34 проти 0,75) <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 12 тиж) - Наталізумаб плюс IFN β : 23 % - IFN β : 29 % ВШ 0,76 через 2 роки (*)	- Прогресування інвалідації підтверджено на 24 тиж: н/з Наталізумаб плюс IFN β 15 % IFN β 18 %
ASCEND ⁵	Фаза III 2 роки (+++)	- Наталізумаб 300 мг в/в кожні 4 тиж (439) - Плацебо (449)	ВПРС не менше 2 років - 18-58 років - відсутність попередньої терапії наталізумабом - незалежне від рецидиву прогресування протягом попереднього року, відсутність рецидиву < 3 місяців до включення - EDSS 3,0-6,5	<u>Прогресування:</u> Первинна кінцева точка (прогресування інвалідації за EDSS, T25FW і 9НРТ) не досягнуто	Зменшення прогресування при лікуванні наталізумабом при 9НРТ (ВШ 0,56, 95 % ДІ 0,40-0,80), ВЗР 44 %; АЗР 8 % (15 % наталізумаб проти 23 % плацебо)
NOVA ⁶	Фаза IIIb До 102тиж (++)	- Наталізумаб 300 мг в/в кожні 6 тиж (247) - Наталізумаб 300 мг в/в кожні 4 тиж (242)	PPPC - 18-60 років - Принаймні 12 міс попереднього лікування наталізумабом, у тому числі стабільність клінічно та на МРТ - EDSS \leq 5,5	<u>МРТ:</u> Кількість нових/збільшених уражень T2 як скориговане середнє значення у 2 статистичних моделях: Модель а) 4-тижневий інтервал: 0,05 проти 6-тижневого інтервалу: 0,20; p=0.076 Модель б) 4-тижневий інтервал: 0,06 проти 0,31 (6-тижневий інтервал: 0,31; p=0,044	- Дизайн лише відкрите з маскуванням вибору методу лікування - Немає первинної клінічної кінцевої точки - БЕЗ дизайну не меншої ефективності 1 випадок ПМЛ у групі наталізумабу - БЕЗ дизайну не меншої ефективності

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, ДІ – довірчий інтервал, ВР - відношення ризиків, IFN β - бета-інтерферон, МТ – маса тіла, ВШ – відношення шансів, ПМЛ – прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, ВЗР – відносне зниження ризику, T25-FW – тест оцінки часу проходження 7,62 метра, 9НРТ – тест з дев'ятьма отворами та стрижнями

Посилання

1. Miller et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2003. 348:15-23.
2. Goodman et al. GLANCE Results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*, 2009. 72:806-12.
3. Polman et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354:899-910.
4. Rudick et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354:911-23.
5. Kapoor et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*, 2018. 17:405-15.
6. Foley et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol*, 2022. 21(7):608-19.

Таблиця В8: антитіла до CD20

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пацієнтів)	Характеристика пацієнтів	Кінцеві точки	Примітки
Ритуксимаб					
HERMES ¹	Фаза II 48 тиж (++)	- Ритуксимаб (69) - Плацебо (35)	PPPC - Принаймні 1 рецидив за попередній рік, неліковані та раніше ліковані пацієнти - 18-55 років - EDSS ≤ 5	<u>Пацієнти з рецидивом:</u> (вторинна кінцева точка) 24 тиж: - Ритуксимаб: 14,5 %* - Плацебо: 34,3 % 48 тижнів: - Ритуксимаб: 20,3 %* - Плацебо: 40,0 %	Коротка тривалість дослідження
OLYMPUS ²	Фаза II 96/122 тиж (++)	- Ритуксимаб (292) - Плацебо (147)	ППРС - 18-65 років - EDSS 2,0-6,5	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 12 тижнів) - Ритуксимаб: 30,2 %; н/з - Плацебо: 38,5 %	Аналіз підгруп показує позитивний ефект для молодих пацієнтів (до 51 року) та тих, хто має ураження, що накопичують контрастну речовину
Шведський реєстр РС ³	дослідження реєстру до 88 міс (КД)	Ритуксимаб - РППС (557) - ВППС (198) - РППС (67)		<u>Річна частота рецидивів:</u> - РППС: 0,044 - ВППС: 0,038 - РППС: 0,015	Дослідження реєстру
Шведський реєстр РС ⁴	Дослідження реєстру (КД)	- Ритуксимаб (120) - Ін'єкційна ХМТ (215) - Диметилфумарат (86) - Фінголімод (17) - Наталізумаб (50)	PPPC - Раніше не отримували лікування	<u>Річна частота рецидивів:</u> - Ритуксимаб: 0,03 - Ін'єкційна ХМТ: 0,21 - Диметилфумарат: 0,12 - Фінголімод: 0,16 - Наталізумаб: 0,14	

RIFUND-MS ⁵	Фаза III 24 міс (++)	- Ритуксимаб в/в 1000 мг на місяць 0,500 мг кожні 6 міс Після цього: 100 диметилфумарат 240 мг 2 рази/добу (100)	PPPC або KIC - 18-50 років - «Активне захворювання» за останній рік - Тривалість захворювання менше 10 років - Раніше не отримували лікування або IFN/GLAT - EDSS \leq 5,5	Частота \geq 1 рецидивів за 24 міс: - Ритуксимаб: 3 % - Диметилфумарат: 16 % ВР 0,19 (ДІ 0,06-0,62, p = 0,0060) Зниження ризику 13 % абсолютне / 81 % <u>Прогресування інвалідизації:</u> Немає істотної різниці Зниження ризику 13 % абсолютне / 81 %	Лише оцінювач засліплений
Окрелізумаб					
NCT00676715 ⁶	Фаза II 48 тиж (++)	- Окрелізумаб 600 мг (55) - Окрелізумаб 2000 мг (55) IFN β 1a 30 мкг в/м (54) - Плацебо (54)	PPPC - \geq 2 рецидивів за 3 роки, нелікувані/раніше ліковані особи - 18-55 років - EDSS 1-6	<u>Річна частота рецидивів:</u> (вторинна кінцева точка) - Окрелізумаб 600 мг: 0,13 - Окрелізумаб 2000 мг: 0,17 - IFN β 1a: 0,36 - Плацебо: 0,64 - Окрелізумаб 600 мг порівняно з плацебо: АЗР 0,51, ВЗР 80 %***	Коротка тривалість дослідження
OPERA I ⁷	Фаза III 96 тиж (+++)	- Окрелізумаб 600 мг кожні 24 тиж (410) - IFN β 1a 44 мкг п/ш (411)	PPPC - 18-55 років - Захворювання \leq 10 років при EDSS \leq 2,0 - EDSS 0-5,5 - \geq 2 рецидивів за останні 2 роки або 1 рецидив за останній рік	<u>Річна частота рецидивів:</u> - Окрелізумаб: 0,16 - IFN β : 0,29 - АЗР 0,13, ВЗР 45 %*** <u>Прогресування:</u> підтверджено через 12 тиж: - Окрелізумаб: 7,6 %** - IFN β : 12,2 % підтверджено через 24 тиж: - Окрелізумаб: 5,9 %** - IFN β : 9,5 %	Приблизно 30 % пацієнтів раніше отримували ХМТ, а 70 % раніше не отримували лікування. Частота виключення з дослідження трохи вища у групі IFN β (10,7 % проти 17,3 %)

OPERA II ⁷	Фаза III 96 тиж (+++)	- Окрелізумаб 600 мг кожні 24 тиж (417) - IFNβ 1a 44 мкг п/ш (418)	PPPC - 18-55 років - Захворювання ≤ 10 років при EDSS ≤ 2,0 - EDSS 0-5,5 - ≥ 2 рецидивів за останні 2 роки або 1 рецидив за останній рік	<u>Річна частота рецидивів:</u> - Окрелізумаб: 0,16 - IFNβ: 0,29 АЗР 0,13, ВЗР 45 %*** <u>Прогресування:</u> підтверджено через 12 тиж: - Окрелізумаб: 10,6 %** - IFNβ: 15,1 % підтверджено через 24 тиж: - Окрелізумаб: 7,9 %** - IFNβ: 11,5 %	Приблизно 30 % людей раніше отримували ХМТ, а 70 % раніше не отримували лікування; частота виключення з дослідження трохи вища у групі IFN (13,7 % проти 23,4 %)
ORATORIO ⁸	Фаза III 120 тиж (++)	- Окрелізумаб 600 мг кожні 24 тиж (188) - Плацебо (244)	ППРС - 18-55 років - EDSS 3,0-6,5 - Захворювання ≤ 10 років для EDSS ≤ 5,0 або ≤ 15 років для EDSS > 5,0	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 12 тиж) - Окрелізумаб: 32,9 %* - Плацебо: 39,3 %	82 % у групі окрелізумабу та 71 % у групі плацебо залишилися в дослідженні через 120 тиж; 79 % у групі окрелізумабу та 66 % у групі плацебо все ще були засліпленими на момент граничного значення дослідження; оцінка для < та > 45 років та для осіб з ураженнями, що накопичують контрастну речовину та без них недостатньо надійна.
Офатумумаб					
NCT00640328 ⁹	Фаза II 48 тиж (++)	- Офатумумаб 100 мг в/в (12) - Офатумумаб 300 мг в/в (15) - Офатумумаб 700 мг в/в (11)- Плацебо (38), перехресний	PPPC - 18-55 років - EDSS (0-5)		Коротка тривалість дослідження, невелика кількість пацієнтів, перехресний дизайн

MIRROR ¹⁰	Фаза II 24 тиж лікування, до 48 тижн спостереження (++)	- Офатумумаб 3 мг п/ш (34) - Офатумумаб 30 мг п/ш (32) - Офатумумаб 60 мг п/ш (34) Кожні 12 тижнів - Офатумумаб 60 мг п/ш кожні 4 тиж (64) - Плацебо (з тижня 12 перехресного дослідження, 3 мг) (67)	PPPC - ≥ 1 рецидиву за рік до включення або 2 рецидиви за останні 2 роки або 1 рецидив за останні 2 роки та 1 ураження, що накопичує контрастну речовину за останній рік - Неліковані та раніше ліковані пацієнти - 18-55 років - EDSS ≤ 5	<u>Кількість нових уражень, що накопичують контрастну речовину на тижні 12:</u> (первинна кінцева точка) - Офатумумаб (в усіх дозах): 65 % зниження порівняно з плацебо (***) - ≥ 90 % зниження для всіх доз офатумумабу ≥ 30 мг/12 тижнів	- Коротка тривалість дослідження - Ступінь виснаження В-клітин залежав від дози; повне виснаження не було необхідною умовою для відповідного терапевтичного ефекту.
ASCLEPIOS I та II ¹¹	Фаза III до 30 міс (+++)	- Офатумумаб 20 мг п/ш (946) - Терифлуномід 14 мг (936)	PPPC або ВПРС з рецидивами - 18-55 років - Один рецидив за рік до цього або 2 рецидиви за 2 роки до цього, або ураження, що накопичують контрастну речовину на МРТ за рік до цього.	<u>Річна частота рецидивів:</u> ASCLEPIOS I: - Офатумумаб: 0,11 - Терифлуномід: 0,22 АЗР 0,11, ВЗР 50 %*** ASCLEPIOS II: - Офатумумаб: 0,10 - Терифлуномід: 0,25 АЗР 0,15, ВЗР 60 %*** <u>Прогресування:</u> (підтверджено після 12/24 тиж): ASCLEPIOS I: - Офатумумаб: 11,3 %/8,2 % - Терифлуномід: 15,4 %/13 %**/** ASCLEPIOS II: - Офатумумаб: 10,5 %/8 % - Терифлуномід: 14,6 %/10,9 %**/**	В обох дослідженнях > 90 % пацієнтів із PPPC, приблизно 40 % пацієнтів не отримували попередньої терапії.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне маскування, повне засліплення, КГ – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, ДІ – довірчий інтервал, ХМТ – хворобо-модифікуюча терапія, IFN/GLAT – інтерферон-бета або глатирамеру ацетат, ВЗР – відносне зниження ризику

Посилання

1. Hauser S L et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med, 2008. 358(7):676-88.
2. Hawker K et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol, 2009. 66(4):460-71.
3. Salzer J et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. Neurology, 2016. 87(20):2074-81.

4. M et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2018. 75(3):320-27.
5. Svenningsson A et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2022. 21(8):693-703.
6. Kappos L et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2011. 378(9805):1779-87.
7. Hauser S L et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):221-34.
8. Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):209-20.
9. Sørensen P S et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014. 82(7):573-81.
10. Bar-Or A et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study. *Neurology*, 2018. 90(20):e1805-e1814.
- Hauser S L et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2020. 383(6):546-57.

Таблиця В9: Алемтузумаб

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пацієнтів)	Характеристика пацієнтів	Кінцеві точки	Примітки
SAM MS 223 ¹	Фаза II 36 міс (++)	- Алемтузумаб (222) - IFNβ 1a п/ш (111)	PPPC без попередньої терапії - 18-60 років - EDSS ≤ 3,5	<u>Річна частота рецидивів:</u> - Алемтузумаб: 0,10 - IFNβ: 0,36 *** АЗР 0,26, ВЗР 72 %;*** <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 міс) - Алемтузумаб: 9,0 % - IFNβ: 26,2 % АЗР 17 %, ВЗР 66 %***	- 110 осіб спочатку отримували дозу 24 мг, а потім перейшли на 12 мг.- Дуже висока частота виключення з дослідження в контрольній групі (41 % проти 17 %)
Care-MS I ²	Фаза III 24 міс (++)	- Алемтузумаб (376) - IFNβ 1a п/ш (187)	PPPC без попередньої терапії - 18-55 років - EDSS ≤ 4	<u>Річна частота рецидивів:</u> - Алемтузумаб: 0,26 - IFNβ: 0,52 АЗР 0,26, ВЗР 50 %*** <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 міс) - Алемтузумаб: 8,0 % - IFNβ: 11,1 % АЗР 3 %, ВЗР 28 %; н/з	- Висока частота виключення з дослідження в контрольній групі (16 % проти 6 %)
Care-MS II ³	Фаза III 24 міс (++)	- Алемтузумаб (426+170) - IFNβ 1a п/ш (202)	PPPC, раніше ліковані пацієнти - 18-55 років - EDSS < 6,5	<u>Річна частота рецидивів:</u> - Алемтузумаб: 0,18 - IFNβ: 0,29 АЗР 0,21, ВЗР 46 %*** <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 міс) - Алемтузумаб: 12,7 % - IFNβ: 21,1 % АЗР 8 %, ВЗР 40 %**	- 170 пацієнтів отримували дозу 24 мг і не були включені в аналіз. - Дуже висока частота виключення з дослідження в контрольній групі, спричинена відсутністю засліплення тих, хто отримував лікування, та рандомізацією невдач терапії IFNβ у контрольній групі IFNβ (32 % проти 9 %)
Kalincik ⁴	Когортне дослідження 24-60 місяців ⁵ (КД)	- Алемтузумаб (189) - IFNβ (2155) - Фінголімод(823) - Наталізумаб (1160)	PPPC, неліковані та раніше ліковані пацієнти - < 65 років - EDSS 1,5-4,5	<u>Річна частота рецидивів:</u> - Алемтузумаб проти IFNβ: 0,19/0,53;*** - Алемтузумаб проти фінголімоду: 0,15/0,34;*** - Алемтузумаб проти наталізумабу: 0,2/0,19; н/з <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 міс) - Алемтузумаб проти IFNβ: 7 %/12 %; н/з	- Когортне дослідження- Частота рецидивів та прогресування порівнювали через 24 міс

				- Алемтузумаб проти фінголімоду: 10 %/8 %; н/з - Алемтузумаб проти наталізумабу: 8 %/10 %; н/з	
--	--	--	--	---	--

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, ВЗР – відносне зниження ризику

Посилання

1. CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008. 359(17):1786-801.
2. Cohen J A et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A Randomised Controlled Phase 3 Trial. *Lancet Neurol*, 2012. 380(9856):1819-28.
3. Coles A J et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2012. 380(9856):1829-39.
4. Kalincik T et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*, 2017. 16(4):271-81.

С. Особливі ситуації

С.1 РС та вагітність

С.1.1 РС та вагітність в цілому

Поки що в літературі немає доказів того, що вагітність має принципово негативний вплив на РС (D'Hooghe та співавт., 2010; Lamaita та співавт., 2022). Однак у дослідженні, проведеному в Італії, активність захворювання (рецидиви) за рік до вагітності, більш молодий вік, а також менша тривалість імунотерапії до вагітності були пов'язані з вищим ризиком прогресування інвалідизації з часом (Portaccio та співавт., 2022). І, навпаки, РС не має негативного впливу на вагітність з точки зору спонтанного абортів, перебігу вагітності, пологів та раннього розвитку дитини (Dahl та співавт., 2008; MacDonald та співавт., 2019; Zuluaga та співавт., 2019; Mahlanza та співавт., 2021). Дані датського реєстру РС показали більшу кількість пологів шляхом планового кесаревого розтину та дітей з низькою вагою (маловаговий новонароджений, МВН) у пацієнтів із РС (Andersen та співавт., 2021). Дослідження за участю 3875 вагітних жінок з РС показало вищий ризик виникнення інфекцій порівняно з жінками без РС і трохи вищий ризик передчасних пологів (MacDonald та співавт., 2019).

У жінок, які не отримували лікування під час вагітності, частота рецидивів постійно знижується до останнього триместру, а потім значно зростає до рівня до вагітності в перші три місяці після пологів. Здається, це залежить від активності захворювання та лікування до та під час вагітності (Vukusic та співавт., 2004; Portaccio та співавт., 2014; Bsteh та співавт., 2020; Langer-Gould та співавт., 2020; Anderson та співавт., 2021; Hellwig та співавт., 2021b; Yeh та інші 2021). До 30 % жінок мають рецидив у перші три місяці після пологів, і з часом частота рецидивів після пологів повертається до передпологового (без лікування) рівня (Confavreux та співавт., 1998; Hellwig та співавт., 2008b; Langer-Gould та співавт., 2020).

Рекомендація С1 (сильний консенсус): Жінки із РС, які бажають мати дітей, повинні отримати консультації щодо перебігу РС під час і після вагітності. По можливості вагітність слід планувати під час стабільної фази захворювання.

Перевірено у 2022 р.

Що стосується конкретних аспектів вагітності, пологів і пологів у жінок з параплегією, посилення зроблено на відповідну настанову DMGP (Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie - німецькомовне медичне товариство параплегіології) і DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe - німецьке товариство акушерів та гінекологів) (Kurze та співавт., 2018).

С.1.2 Терапія рецидиву під час вагітності

Високі дози глюкокортикостероїдів (ГКС) можна призначати після першого триместру, якщо захворювання протікає з вираженими симптомами під час вагітності. При застосуванні стероїдів у перший триместр у дитини підвищується ризик розщеплення щелепи, губи та піднебіння; це може залежати від вибору стероїдів (фторовані проти нефторованих) (de Steenwinkel та співавт., 2017; Park-Wyllie та співавт., 2000). ГКС вибору у вагітних – метилпреднізолон або преднізолон.

У меншій серії випадків із 20 пацієнтів із РС приблизно 80 % мали позитивну відповідь на імунну адсорбцію, причому більшість отримували лікування від важкого рецидиву захворювання, яке було стійким до лікування стероїдами, та у другий триместр (Hoffmann та співавт., 2018).

Рекомендація С2 (Консенсус): ГКС у високих дозах можна використовувати для лікування загострень після першого триместру вагітності.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С3 (сильний консенсус): У виняткових випадках (наприклад, дуже важкий рецидив) терапію ГКС у високих дозах також можна розглянути в першій триместр вагітності після чіткого інформування пацієнтки про специфічні ризики такого лікування.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С4 (сильний консенсус): Імунну адсорбцію під час вагітності можна розглянути у випадку важкого загострення, яке не піддається терапії, або при наявності протипоказань для стероїдів

Перевірено у 2022 р

С.1.3 Терапія РС і вагітність

Відповідно до рекомендацій ЕМА, чи безпечно використовувати препарат під час вагітності, можна адекватно оцінити лише за наявності проспективних даних щонайменше 1000 вагітностей із впливом у першій триместр (ЕМА, 2008). Це не стосується більшості лікарських засобів, що використовують для лікування пацієнтів з РС. Оскільки прийом препаратів зазвичай припиняють, коли настає вагітність, також є дуже мало даних про результати прийому препаратів протягом усієї вагітності. Поточні дані французької бази даних медичного страхування (n = 46 294 пацієнтки з РС) показують, що загальна кількість вагітностей, які відбулися під час ХМТ, зросла в 2010-2015 роках, найчастіше під час лікування інтерферонами або глатирамеру ацетатом (Tillaut та співавт., 2022).

У Німеччині вплив лікарських засобів під час вагітності можна реєструвати через DMSKW (Deutschsprachigen Multiple Sklerose und Kinderwunsch Register - німецький реєстр розсіяного склерозу та фертильності)²⁹.

Рекомендація С5 (Консенсус): Обираючи імунотерапію для хворих на РС, слід враховувати планування сім'ї та надавати поради щодо варіантів лікування під час і після вагітності. Перед початком імунотерапії слід обговорити можливу вагітність і проведення тесту на вагітність у жінки з урахуванням бажаної терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С6 (Консенсус): Залежно від попередньої чи поточної імунотерапії перед зачаттям має відбутися міждисциплінарна консультація та консультація лікуючого невролога та лікуючого гінеколога.

Перевірено у 2022 р.

Окремі методи імунотерапії РС та їх особливості щодо вагітності представлені нижче. При певній терапії тест на вагітність є обов'язковим перед кожним застосуванням.

С.1.3.1 Бета-інтерферони та глатирамеру ацетат

Бета-інтерферони та глатирамеру ацетат не виявляють ні тератогенного, ні абортного потенціалу у людей (Herbstritt та співавт., 2016; Sandberg-Wollheim та співавт., 2018; Thiel та співавт., 2016). Поточні та міжнародні дані та дані з Німецького реєстру вагітних показують, що призначення бета-інтерферонів (n > 2000) або глатирамеру ацетату (n > 2000) на ранніх термінах вагітності не мають негативного впливу на частоту викиднів, вагу дитини при народженні, передчасні пологи або інші ускладнення вагітності (Coyle та співавт., 2014; Thiel та співавт., 2016; Nakkarainen та співавт., 2020; Hellwig та співавт., 2020; Kaplan та співавт., 2022). Відповідно, у 2019 році бета-інтерферони отримали дозвіл на застосування при вагітності. Існує значно менше даних щодо лікування інтерферонами та глатирамеру ацетатом після першого триместру або протягом всієї вагітності (Hellwig & Gold, 2011; Fragoso та співавт., 2013).

Рекомендація С7 (сильний консенсус): Терапію бета-інтерферонами та глатирамеру ацетатом слід продовжувати до підтвердження вагітності. Застосування бета-інтерферонів та глатирамеру ацетату можна продовжувати під час вагітності жінкам із високою активністю захворювання після зважування ризиків і користі.

Перевірено у 2022 р.

С.1.3.2 Диметилфумарат і диросимелю фумарат

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність диметилфумарату (DMF). Поки що не було жодних ознак зниження фертильності у людей. На тваринних моделях диметилфумарат проникав через плаценту. Період напіврозпаду DMF короткий, і DMF швидко виводиться з організму. У клінічних дослідженнях і спостереженнях після схвалення не було жодних ознак збільшення частоти викиднів або підвищеного ризику вад розвитку після впливу диметилфумарату під час вагітності (Gold та співавт., 2015; Everage та співавт., 2018; Hellwig та співавт., 2021a);, при цьому кількість проспективно задокументованих вагітностей з відомим результатом все ще обмежена (< 500). Існує мало даних щодо лікування диметилфумаратом після першого триместру або під час вагітності. Даних щодо диросимелю фумарату (DRF) і вагітності ще немає, але ризики можна оцінити як схожі.

Рекомендація С8 (сильний консенсус): Терапію DMF або DRF можна розглядати до настання вагітності. Терапію DMF або DRF не слід продовжувати під час вагітності.

Перевірено у 2022 р.

С.1.3.3 Терифлуномід

Терифлуномід виявляє тератогенний і мутагенний потенціал у тварин у дозах, що знаходяться в терапевтичному діапазоні для людини, тому суворо протипоказаний під час вагітності. Перед початком терапії терифлуномідом необхідний негативний тест на вагітність, а перед плануванням вагітності – підтверджений рівень терифлуноміду в плазмі крові менше 0,02 мг/л.

Рекомендація С9 (Консенсус): Жінкам, які хочуть мати дітей у коротко- та середньостроковій перспективі, не слід починати терапію терифлуномідом.

Перевірено у 2022 р.

У французькій когорті та в датському реєстрі немає доказів підвищення рівня виникнення вад розвитку плоду після застосування терифлуноміду. Однак спостерігали більше спонтанних абортів, і аборти часто проводилися через потенційну тератогенність (Kieseier & Benamor 2014; Andersen та співавт., 2018; Vukusic та співавт., 2019; Barataud-Reilhac та співавт., 2020). У більшості зареєстрованих випадків вагітності виведення терифлуноміду відбувалося після встановлення вагітності, і терифлуномід не застосовувався після першого триместру.

Ризик опосередкованої чоловіками ембріофетальної токсичності внаслідок лікування терифлуномідом вважається низьким. В одному дослідженні низькі рівні терифлуноміду в крові були виявлені у жінок, чії партнери отримували лікування терифлуномідом (Guagnaccia та співавт., 2022). FDA, але не EMA, рекомендує вимивати терифлуномід для чоловіків, які планують батьківство, прагнучи досягти концентрації в плазмі нижче 0,02 мг/л.

Рекомендація С10 (сильний консенсус): Чоловіків, які приймають терифлуномід, слід попередити про потенційний токсичний вплив на ембріон та плід та можливість прискороного виведення препарату.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С11 (сильний консенсус): Через тривалий період напіввиведення жінки, які приймають терифлуномід і активно намагаються зачати дитину, повинні пройти процедуру прискороного виведення лікарського засобу до настання вагітності.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С12 (Консенсус): У разі випадкового прийому терифлуноміду під час вагітності необхідно провести пренатальну діагностику та обстеження.

Перевірено у 2022 р.

С.1.3.4 Фінголімод та інші модулятори рецепторів S1P

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність фінголімоду, включаючи викидні та дефекти органів. Дослідження на тваринах також показали репродуктивну токсичність сипонімоду та озанімоду. Повідомлялося про п'ять випадків вад розвитку під час 66 вагітностей, які отримували фінголімод (вплив у першому триместрі) (Karlsson та співавт., 2014). В іншому багатоцентровому дослідженні спостерігався показник 4,8% (n = 2/42) серйозних вад розвитку після впливу фінголімоду до першого триместру у 63 жінок порівняно з 2,3% під час лікування інтерфероном (Pauliat та співавт., 2021). Додаткові дані про наслідки вагітності, зібрані в реєстрі побічних ефектів Novartis, спочатку не надали чітких доказів збільшення частоти вад розвитку порівняно з даними загальної популяції, але було більше випадків серцево-судинних аномалій (Geissbühler та співавт., 2018). Проте постмаркетингові дані підтверджують, що існує вдвічі підвищений ризик вроджених вад розвитку при застосуванні фінголімоду під час вагітності порівняно зі спостережуваним рівнем у загальній популяції (2-3 % за даними EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies - Європейська організація нагляду за вродженими аномаліями ³⁰) (Red Hand Letter 2019).

Тому фінголімод та інші модулятори рецепторів S1P протипоказані під час вагітності, і перед початком терапії необхідно отримати негативний тест на вагітність. Жінки дітородного віку повинні бути чітко проінформовані про ризик для плода, який виникає внаслідок лікування модуляторами рецепторів S1P, і повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування. Контрацепцію також слід продовжувати після закінчення терапії - у випадку фінголімоду принаймні два місяці, три місяці для озанімоду, один тиждень для понесімоду і десять днів для сипонімоду.

Рекомендація С13 (сильний консенсус): У разі випадкового прийому фінголімоду або інших модуляторів S1P під час вагітності необхідно провести пренатальну діагностику та обстеження.

Перевірено у 2022 р.

³⁰ www.eurocat-network.eu

Серія випадків і ретроспективне когортне дослідження в Італії (n=27 пацієнтів) повідомляли про значне відновлення активності захворювання після припинення прийому фінголімоду через планування вагітності. У деяких випадках під час вагітності виникали важкі загострення (Meinl та співавт., 2017; Alroughani та співавт., 2018; Sepúlveda та співавт., 2020; Bianco та співавт., 2021). Це, можливо, ефект класу, який також слід враховувати з іншими модуляторами S1P.

Рекомендація С14 (сильний консенсус): Слід враховувати ризик відновлення активності захворювання після припинення застосування фінголімоду або інших модуляторів S1P, навіть після настання вагітності.

Перевірено у 2022 р.

С.1.3.5 Кладрибін

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність кладрибіну з ембріотоксичністю та тератогенністю (Lau та співавт., 2002), а також вплив на яєчка у вигляді зменшення ваги яєчок і збільшення кількості нерухомих сперматозоїдів. Через механізм дії кладрибіну слід очікувати генотоксичність. Тому кладрибін суворо протипоказаний під час вагітності. Необхідно отримати негативний тест на вагітність перед початком лікування кладрибіном у 1 та 2 роки.

Об'єднаний аналіз вагітностей у програмі РС із кладрибіном та інших дослідженнях кладрибіну включав 70 вагітностей (кладрибін: n=49, плацебо n=21). З них 16 вагітностей відбулися в період ризику (під час прийому кладрибіну або через 6 місяців після). З 70 вагітностей 28 закінчилися народженням живих дітей; двадцять п'ять було перервано за бажанням, а 16 призвели до спонтанного аборту (11 у групі кладрибіну, у тому числі два у період ризику). Було виявлено дві вади розвитку (одна під дією кладрибіну (без впливу у період ризику), одна під плацебо) (Giovannoni та співавт., 2020).

Рекомендація С15 (сильний консенсус): Слід уникати вагітності, використовуючи ефективні засоби контрацепції під час лікування кладрибіном і протягом принаймні 6 місяців після останньої дози (стосується як жінок, так і чоловіків).

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С16 (сильний консенсус): Жінки репродуктивного віку та чоловіки дітородного віку повинні використовувати додатковий бар'єрний метод протягом щонайменше чотирьох тижнів після останньої дози кладрибіну протягом кожного року лікування. Перед початком лікування кладрибіном чоловіків слід поінформувати про можливість криоконсервації сперми.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С17 (сильний консенсус): У разі випадкового прийому кладрибіну під час вагітності необхідно провести пренатальну діагностику та обстеження.

Перевірено у 2022 р.

С.1.3.6 Моноклональні антитіла: наталізумаб, алетмузумаб, окрелізумаб, ритуксимаб, офатумумаб

Моноклональні антитіла можуть розвиватися як антитіла IgG під час вагітності - все частіше з 20-го тижня вагітності – долають плацентарний бар'єр і таким чином потрапляють у кровообіг плода. У перший триместр не очікують проникнення антитіл через плацентарний бар'єр (Galati та співавт., 2022).

Наталізумаб

Наталізумаб не виявив доклінічних ознак мутагенності чи тератогенності. Одне дослідження виявило збільшення частоти абортів під час експериментів на тваринах, а також у потомства були виявлені гематологічні аномалії. Загалом опубліковані дані наразі не дають жодних чітких ознак збільшення частоти вад розвитку та/або збільшення частоти викиднів при застосуванні наталізумабу порівняно з показниками в загальній популяції (Ebrahimi та співавт., 2014; Friend та співавт., 2016; Portaccio та співавт., 2018a). В одному дослідженні (n = 376) частота вад розвитку становила 5,05 %, що перевищувало 2,67 % у групі порівняння; не було виявлено чітко вираженої мальформації (Friend та співавт., 2016). У кількох серіях випадків та звітах пацієнтів, які отримували наталізумаб протягом усієї вагітності, описано окремі гематологічні порушення з тромбоцитопенією та анемією у новонароджених (Haghikia та співавт., 2014; De Giglio та співавт., 2015; Triplett та співавт., 2020).

Згідно з даними, активність захворювання знову з'явилася після припинення прийому наталізумабу, важкі рецидиви спостерігалися під час вагітності або після пологів при припиненні терапії наталізумабом на початку або під час вагітності (Haghikia та співавт., 2014; Portaccio та співавт., 2018b; Razaz та співавт., 2020; Yeh та співавт., 2021; Hellwig та співавт., 2022). У кількох серіях випадків, когортних дослідженнях та реєстрах вагітності пацієнтки, які продовжували приймати наталізумаб під час вагітності або відновили терапію наталізумабом незабаром після пологів, мали менше рецидивів під час вагітності та менше післяпологових рецидивів або менше рецидивів протягом року після пологів (Vukusic та співавт., 2015; Portaccio та співавт., 2018b; Demortiere та співавт., 2021; Yeh та співавт., 2021; Hellwig та співавт., 2022).

Існує також можливість іншої терапії, наприклад терапії виснаження В-клітин, для якої зараз є досвід у контексті вагітності (див. нижче).

Рекомендація С18 (Консенсус): Перед початком терапії наталізумабом слід виключити вагітність. Якщо жінки, які приймають наталізумаб, бажають мати дітей та/або завагітніти, їх слід проінформувати про можливий ризик рецидивів, деякі з яких є серйозними, приблизно через чотири-шість місяців після закінчення терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С19 (Консенсус): Після ретельного аналізу ризику та користі прийом наталізумабу можна продовжувати в окремих випадках до настання вагітності, а також під час вагітності.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С20 (Консенсус): Під час вагітності можна розглянути можливість збільшення інтервалу інфузії наталізумабу до шести тижнів, а прийом можна обмежити максимум до 34-го тижня вагітності, щоб зменшити загальний вплив на плід. У новонароджених, чії матері отримували лікування наталізумабом під час вагітності, після пологів слід перевіряти показники крові, особливо рівень тромбоцитів.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С21 (Консенсус): Особливо у жінок з рецидивами під час вагітності після припинення прийому наталізумабу терапію наталізумабом або еквівалентну імунотерапію слід відновити одразу після пологів, щоб зменшити ризик післяпологових рецидивів

Перевірено у 2022 р.

Алемтузумаб

Немає доказів тератогенності алемтузумабу в експериментах на тваринах, але більш високі дози алемтузумабу призводили до збільшення кількості викиднів і зниження кількості лімфоцитів. Перед застосуванням алемтузумабу слід виключити вагітність.

Є небагато даних щодо лікування алемтузумабом під час вагітності. Попередні дані з реєстрів вагітностей та з клінічних досліджень не вказують на будь-які вади розвитку або

підвищення частоти викиднів під час лікування алемтузумабом (Tuohy та співавт., 2015; Rog та співавт., 2017; Celius та співавт., 2018; Oh та співавт., 2020).

Рекомендація C22 (Консенсус): Вагітність повинна настати не раніше ніж через чотири місяці після лікування алемтузумабом, в ідеалі після завершення всього циклу лікування. Беручи до уваги функціональний період напіввиведення алемтузумабу, випадковий вплив під час вагітності, особливо після 20-го тижня вагітності, у новонародженого слід провести аналіз крові з, за необхідності, визначенням В- і Т-клітин.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C23 (Консенсус): У жінок, які завагітніли після лікування алемтузумабом, слід продовжити всі необхідні оцінки безпеки та провести скринінг щодо вторинних аутоімунних захворювань (особливо аутоімунних захворювань щитоподібної залози, аномалій щитоподібної залози).

Перевірено у 2022 р.

Окрелізумаб, ритуксимаб і офатумумаб

Немає доказів тератогенності в експериментах на тваринах для окрелізумабу, ритуксимабу та офатумумабу; однак було виявлено, що всі вони визивають деплецію В-клітин внутрішньоутробно та у дітей після їх використання під час вагітності. Є мало даних (< 500 випадків) щодо лікування окрелізумабом/ритуксимабом протягом 6 місяців до вагітності або під час вагітності. На сьогоднішній день дані щодо офатумумабу не опубліковані.

Попередні дані з реєстрів вагітностей та серії випадків не вказують на будь-які вади розвитку або збільшення частоти викиднів для окрелізумабу (Oreja-Guevara та співавт., 2019; Kämpfel та співавт., 2020; Chey та Kermode 2022; Gitman та співавт., 2022). Навіть при застосуванні ритуксимабу досі не спостерігалось збільшення частоти вад розвитку при застосуванні протягом 6 місяців до настання вагітності або в першому триместрі. Дослідження (n = 74 вагітності) виявило дещо підвищений ризик спонтанних абортів (Chakravarty та співавт., 2011; Das та співавт., 2018; Kämpfel та співавт., 2020; Smith та співавт., 2020). У двох новонароджених, чії матері отримували анти-CD20 антитіла під час вагітності (1 x окрелізумаб, 1 x ритуксимаб), повідомлялося про виникнення інсультів (Rolfes та співавт., 2020; Smith та співавт., 2020), причина яких невідома. FDA рекомендує ефективну контрацепцію для окрелізумабу протягом шести місяців після останньої дози, ЕМА - для окрелізумабу та ритуксимабу протягом дванадцяти місяців після останньої дози. Не рекомендується застосовувати окрелізумаб або ритуксимаб під час вагітності.

У випадку з офатумумабом існує проблема коротшого (біологічного) періоду напіввиведення під час вагітності. В принципі, прийом під час вагітності також не рекомендується; проте застосування офатумумабу до настання вагітності, а в окремих випадках також під час вагітності є можливим. Обов'язковою умовою є ретельний аналіз ризику та користі та пояснення. В принципі, ЕМА рекомендує припинити прийом офатумумабу за 6 місяців до вагітності.

У ретроспективному дослідженні припинення терапії ритуксимабом через вагітність (n = 27) не виявило ознак синдрому відміни або відновлення активності захворювання під час перерви в терапії (Juto та співавт., 2020). Передбачається довготривалий вплив на В-клітини, що позитивно впливає на рецидиви активності захворювання під час вагітності та після пологів. Виходячи з періодів напіввиведення окрелізумабу та ритуксимабу (26 та 29 днів відповідно), можна припустити, що ці препарати виводяться приблизно через 4-5 місяців після останнього прийому. Період напіввиведення офатумумабу (16 днів) значно коротший (виведення через 2-3 місяці).

Вплив анти-CD20 терапії внутрішньоутробно може призвести до деплеції (вичерпання) В-клітин у новонародженого.

Рекомендація С24 (Консенсус): Перед кожним застосуванням окрелізумабу/ритуксимабу та перед початком терапії офатумумабом слід виключити вагітність. Відповідно до експертної думки, вагітність можна планувати не раніше ніж через два-чотири місяці після лікування окрелізумабом/ритуксимабом.

У разі високої активності захворювання протягом року до настання вагітності прийом офатумумабу можна продовжити після оцінки ризику та користі до настання вагітності або навіть під час вагітності.

Якщо анти-CD20 терапія використовується під час вагітності, особливо після 20-го тижня вагітності, слід провести аналіз крові з визначенням рівня В-клітин та рівня імуноглобулінів у сироватці крові новонародженого, а також враховувати деплецію В-клітин при вакцинації новонародженого.

Змінено у 2022 р.

С.1.3.7 Мітоксантрон

Мітоксантрон більше не слід використовувати для лікування РС (див. рекомендацію А19); також категорично протипоказаний під час вагітності. Мітоксантрон генотоксичний і потенційно тератогенний. Перед кожним застосуванням мітоксантрону необхідно виключити вагітність, а під час терапії (пацієнтам) необхідно використовувати надійні засоби контрацепції.

Після лікування мітоксантроном можуть виникати порушення менструального циклу та/або тимчасова або стійка аменорея, а у чоловіків може спостерігатися зниження кількості сперматозоїдів (Сосо та співавт., 2008). В італійській когорті не було виявлено негативного впливу на вагітність після лікування мітоксантроном у 40 пацієнтів (n = 24 жінки) (Frau та співавт., 2018). Тим не менш, чоловіки і жінки, які хочуть мати дітей, повинні знати про ризик зниження фертильності після терапії мітоксантрон ом і можливість кріоконсервації яйцеклітин і сперми.

Рекомендація С25 (Консенсус): Під час лікування мітоксантроном чоловіки не повинні планувати дітей протягом шести місяців після останнього лікування, а жінки не повинні вагітніти раніше чотирьох місяців після останньої дози. У разі випадкового застосування під час вагітності слід провести пренатальну діагностику та обстеження.

Перевірено у 2022 р.

С.1.4 Специфіка післяпологового періоду та грудного вигодовування

У кількох дослідженнях грудне вигодовування з догодовуванням і без нього мало позитивний вплив на частоту рецидивів в післяпологовий період; воно було найбільш вираженим при виключно грудному вигодовуванні (Langer-Gould та співавт., 2009, 2017 та 2020; Lorefice та співавт., 2022). Жінки, які годували грудьми більше 15 місяців, мали менший ризик розвитку РС після клінічно ізольованого синдрому (KIC) (Hellwig та співавт., 2009a; Langer-Gould та співавт., 2009, 2017 та 2020; Lorefice та співавт., 2022). Однак це не вдалося підтвердити в дослідженні, проведеному в Іспанії (Zuluaga та співавт., 2019).

Проникнення ліків у грудне молоко залежить від різних факторів, включаючи молекулярний розмір, ліпофільність, транспортні механізми та час виділення грудного молока. Проникнення ліків на початку періоду грудного вигодовування безпосередньо після пологів (тобто в молозиво) вище (Wang та співавт., 2017).

За винятком бета-інтерферонів і глатирамеру ацетату, жодна зі специфічних терапій РС не схвалена для застосування у період годування грудьми, і більшість препаратів можна виявити в грудному молоці. Перехід інтерферонів у грудне молоко дуже низький; це не було досліджено у глатирамеру ацетату. Фармакологічна доза бета-інтерферонів і глатирамеру ацетату, яка стає ефективною у дитини, вважається дуже низькою. Досвід застосування бета-інтерферонів і глатирамеру ацетату під час грудного вигодовування поки що не виявив

жодного негативного впливу на дитину, і згідно з дослідженням за участю 60 жінок, які годували грудьми, жодного негативного впливу глатирамеру ацетату на новонародженого не спостерігалось, глатирамеру ацетат схвалений під час годування грудьми (Ciplea та співавт., 2020b; Ciplea та співавт., 2022).

У дослідженнях на тваринах фінголімод виявлявся в грудному молоці. Моноклональні антитіла також можуть проникати в грудне молоко в низьких дозах. Однак пероральна біодоступність у немовлят є низькою, і в окремих випадках та серіях випадків не було виявлено негативного впливу на здоров'я та розвиток дитини у жінок, що годують грудьми, які отримували наталізумаб або ритуксимаб або окрелізумаб (Krysko та співавт., 2019; Ciplea та співавт., 2020a; LaHue та співавт., 2020; Proschmann та співавт., 2021). Дані щодо офатумумабу поки що відсутні. У дослідженні пацієнтів із хворобою Крона лікування моноклональними антитілами не виявило жодного впливу на частоту інфікування та ранній розвиток дітей раннього віку.

Дані щодо ефективності внутрішньовенних імуноглобулінів (IV Ig) під час вагітності та післяпологового періоду досі невідомі. У деяких неконтрольованих, переважно ретроспективних дослідженнях лікування IV Ig під час вагітності та після пологів можна було продемонструвати позитивний вплив на частоту післяпологових рецидивів, в інших – ні (Brandt-Wouters та співавт., 2016; Horvat Ledinek та співавт., 2019; Winkelmann та співавт., 2019). Грудне вигодовування можливе при терапії IV Ig (Haas & Hommes 2007; Hellwig та співавт., 2009a). З точки зору ефективності, не можна надати жодних рекомендацій за або проти терапії IV Ig поза зареєстрованими показаннями під час вагітності (експертна група з неврології/психіатрії 2018).

Короткочасне лікування високими дозами преднізолону/метилпреднізолону не становить істотного ризику для немовляти, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, оскільки воно отримує лише частину дози з грудним молоком, що відповідає менше ніж 10 % власної продукції кортизолу в організмі³¹.

Рекомендація C26 (сильний консенсус): Показання для поновлення імунотерапії після пологів повинні бути зроблені залежно від активності захворювання до та під час вагітності. Виключно грудне вигодовування слід заохочувати у жінок, які не отримували післяпологову імунотерапію.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C27 (Консенсус): Бета-інтерферони та глатирамеру ацетат можна використовувати під час годування грудьми після оцінки ризику/користі. Якщо РС активний за рік до вагітності або під час вагітності, під час годування грудьми можна вводити моноклональні антитіла (наталізумаб, окрелізумаб, ритуксимаб, офатумумаб)³²; терапію в ідеалі не слід починати раніше ніж через 1-2 тижні після пологів (після надходження молока/молозива).

Змінено у 2022 р.

³¹ www.embryotox.de

³² Застосування поза зареєстрованими показаннями

Рекомендація С28 (Консенсус): Рецидиви можна лікувати ГКС у високих дозах під час грудного вигодовування, після ГКС можна зробити перерву в грудному вигодовуванні на кілька годин (1-4 год) для зниження концентрації в молоці. Тому грудне вигодовування не слід припиняти.

Перевірено у 2022 р.

С.1.5 Репродуктивна медицина та розсіяний склероз

Зібрані випадки та метааналіз показали збільшення частоти рецидивів після лікування з використанням методів репродуктивної медицини (Laplaud та співавт., 2006; Hellwig та співавт., 2008a та 2009b; Correale та співавт., 2012; Vove та співавт., 2020).

Нещодавнє дослідження, проведене у Франції (n=225 жінок), не змогло це підтвердити і не виявило підвищеного ризику рецидивів після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Жінки, які отримували імунотерапію до ЕКЗ, мали нижчу частоту рецидивів (до і після ЕКЗ) (Mainguay та співавт., 2022). У датському когортному дослідженні ймовірність народження дитини після репродуктивної медицини (перенесення ембріонів) не зменшилася у пацієнтів з РС (Jølving та співавт., 2020).

Рекомендація С29 (Консенсус): Жінки з РС повинні продовжувати імунотерапію, беручи до уваги активність захворювання, протипоказання до конкретної речовини та період напіввиведення (див. препарати вище), доки не буде проведено лікування за допомогою методів репродуктивної медицини.

Змінено у 2022 р.

С.2 Розсіяний склероз у людей похилого віку, дітей та підлітків

С.2.1 Розсіяний склероз у похилому віці

Розсіяний склероз проявляється у дорослому віці у 5-10 % пацієнтів (розсіяний склероз з пізнім початком, РСПП), і, як правило, для РСПП встановлено вікове обмеження > 50 років. Епідеміологічні дослідження показують, що поширеність РС зростає серед людей похилого віку (Polliack та співавт., 2001; Martinelli та співавт., 2004; Vove та співавт., 2012; Vaughn та співавт., 2019). Крім того, люди, які страждають на РС, загалом старіють завдяки кращому догляду, отже, становлять зростаючу кількість населення цієї категорії (Vaughn та співавт., 2019). Відрізнити його від інших захворювань, особливо серцево-судинних та цереброваскулярних, може бути важко, оскільки ризик розвитку уражень мозку на МРТ зростає з віком при всіх цих захворюваннях (Haves та співавт., 2018).

Рекомендація С30 (сильний консенсус): Коли РС діагностують у людей похилого віку, слід розглянути можливість проведення диференціальної діагностики, особливо у тих, хто має судинні фактори ризику або нетипову клінічну картину, а можливі судинні зміни слід брати до уваги під час оцінки уражень на МРТ.

Перевірено у 2022 р.

Хворі на РС із пізнім початком РС частіше є чоловіками (співвідношення жінок: чоловіків при РСПП становить 2:1, замість 3:1 у загальній популяції РС), частіше мають первинно прогресуючий РС, частіше виявляють моторні симптоми та швидше досягають EDSS 6,0 балів (Tremlett та Devonshire 2006; Kis та співавт., 2008; Shirani та співавт., 2015; Alroughani та співавт., 2016; Guillemin та співавт., 2017; Mirmosayyeb та співавт., 2020; Andersen та співавт., 2021). Пацієнти з РСПП демонструють більш виражену атрофію мозку та порушення когнітивних функцій (Jakimovski та співавт., 2020; Butler Pagnotti та співавт., 2021). Що стосується «старіння», одне дослідження виявило більш швидке зниження (15-30 років) фізичної працездатності у жінок з РС порівняно з людьми без РС, і це було більш

вираженим у жінок з прогресуючим РС, ніж при рецидивуюче-ремітуючому РС (Cortese та співавт., 2022).

Оскільки багато схвалених досліджень не включали пацієнтів старше 55 років або лише невелику їх частину, існує лише небагато даних про лікування та вплив ХМТ у людей з РС, які старші 55 років або відсутні у пацієнтів старших 65 років. Аналіз підгруп у схвалених дослідженнях показує відсутність впливу на прогресування інвалідизації у віковій групі старше 40 років і менший вплив у цій віковій групі на зниження частоти рецидивів (Buscarinu та ін., 2022). Два метааналізи показали, що імунотерапія є більш ефективною для молодих хворих на РС (у віці < 40 років), ніж для хворих у віці > 40 років, і що середньостатистичний хворий на РС у віці > 53 років майже не отримує користі від імунотерапії (Signori та співавт., 2015; Weidemann та співавт., 2017). Однак слід мати на увазі, що кількість пацієнтів старше 50 років, які отримували лікування, була невеликою в розглянутих дослідженнях. Італійське обсерваційне дослідження виявило докази того, що пацієнти з РСПП (n = 374) також можуть отримати користь від імунотерапії, та що лікування може зменшити ризик прогресування інвалідизації (Amato та співавт., 2020).

Що стосується припинення імунотерапії у пацієнтів літнього віку, є докази того, що рецидиви рідко повторюються після припинення лікування (Hua та співавт., 2018; Monschein та співавт., 2021; McFaul та співавт., 2021).

Рекомендація С31 (Консенсус): Простий факт старшого віку на момент початкового прояву (> 55 років) не означає, що імунотерапію не потрібно розпочинати при активному РС.

Перевірено у 2022 р.

Крім того, пацієнти з РСПП також можуть мати супутні захворювання (артеріальна гіпертензія/серцеві захворювання, ожиріння, депресія, остеопороз, дисліпідемія, цукровий діабет, схильність до інфекцій), які можуть бути пов'язані з гіршим перебігом (Karrus та співавт., 2016; Weinstock-Guttman та співавт., 2019; Hua та співавт., 2020).

Рекомендація С32 (сильний консенсус): Особливу увагу слід приділити додатковим серцево-судинним факторам ризику, які, можливо, потребують лікування у людей з РСПП.

Перевірено у 2022 р.

Зміни в імунній системі з віком (імунодефіцит), а також зміни фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів у літньому віці можуть призвести до непереносимості, додаткових ризиків та побічних ефектів, які потребують більш ретельного контролю та моніторингу (Grebenciucova та співавт., 2017; Vollmer та співавт., 2022). Метарегресійний аналіз із оцінкою даних 45 рандомізованих і контрольованих досліджень виявив підвищений ризик неоплазії при застосуванні препаратів, що спричиняють деплецію імунних клітин (алемтузумаб, кладрибін, окрелізумаб) у віці > 45 років (Prosperini та співавт., 2021).

Рекомендація С33 (сильний консенсус): Коли імунотерапія розпочинається у літніх людей (> 55 років), через зміни в імунній системі та зміну фармакокінетики та фармакодинаміки препарату, особливу увагу слід приділяти непереносимості, ризикам і побічним ефектам, а також проводити більш ретельний моніторинг.

Перевірено у 2022 р.

C.2.2 Розсіяний склероз у дитинстві/підлітковому віці

Щодо рекомендацій щодо терапії розсіяного склерозу у дітей та підлітків та поточної інтерпретації з точки зору лікування дорослих пацієнтів з РС, перегляд настанови S1 «Дитячий розсіяний склероз»³³, оголошений на 2023 рік, ще належить побачити.

C.3 Особливості при зміні терапії

C.3.1 Загальна інформація про зміну терапії

Немає контрольованих досліджень з питання безпеки переходу з імунотерапії, тому існуючі рекомендації засновані на відомому механізмі дії або імунологічних ефектах, які базуються на фармакокінетиці, відомих ризиках і побічних ефектах з клінічних досліджень або окремих казуїстичних випадках. Рекомендації щодо часу очікування перед переходом на іншу імунотерапію можна знайти в поточному чинному виданні посібника з якості KKNMS (мережі компетенцій із захворюваннями для розсіяного склерозу 2022) (докладніше див. Додаток 6).

Рекомендації, наведені в цьому посібнику щодо особливостей при зміні терапії, базуються на консенсусі, а не на доказах.

Зміна терапії здійснюється з різних причин і включає: недотримання прихильності, недостатня переносимість/побічні ефекти, (запланована) вагітність, активність захворювання та зниження ризиків, пов'язаних з терапією.

Зміна препарату є індивідуальним рішенням у кожному конкретному випадку, при якому необхідно враховувати переносимість, побічні ефекти, активність захворювання та ризики терапії, також з огляду на попередні терапії або супутні захворювання. Окрім уподобань пацієнта, необхідно враховувати наступні фактори, пов'язані з прийомом препарату: механізм дії, період напіврозпаду, тривалість і ступінь імунологічних ефектів, які впливають на очікуваний час відновлення активності захворювання - можливо, також у сенсі підбирання (див. Розділ А) - мають, а також побічні ефекти та ризики.

Рекомендація C34 (сильний консенсус): При заміні терапії слід співставити ризики, пов'язані з власне захворюванням, та переносимість терапії, побічні ефекти, прихильність до терапії, вподобання пацієнта щодо лікування, активність захворювання та ризики терапії, включно по відношенню до попереднього лікування та супутніх захворювань, а також послідовність ХМТ.

Перевірено у 2022 р.

Імунотерапія має різні, часто численні механізми дії, які часто ще не повністю з'ясовані в окремих випадках. Тривалість дії ХМТ, дуже різна і також може відрізнятися індивідуально. У разі запланованих змін, крім фармакологічного періоду напіврозпаду, особливо важливу роль відіграють біологічні та імунологічні віддалені ефекти. Вони можуть значно перевищувати фармакологічний період напіввиведення і в окремих випадках не можуть бути точно обмежені за часом.

Основною проблемною зоною є лімфопенія. Диметилфумарат може спричинити лімфопенію, яка може сповільнити перехід. Лімфопенія терапевтично індукується кладрибіном, модуляторами рецептора S1P, алетмузумабом, препаратами, що спричиняють вичерпання В-клітин, і мітоксантроном, і особливо за допомогою модуляторів рецептора S1P. Відновлення від лімфопенії після припинення прийому препарату може бути дуже тривалим.

³³ <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/022-014>

У зв'язку з поганою ситуацією в дослідженні та його токсичністю пацієнтам з РС більше не слід знову вводити мітоксантрон або переводити його на мітоксантрон (див. Розділ А.3 і рекомендацію А19), тому це не обговорюється тут детально. Оскільки кардіотоксичність і гематологічні та онкологічні захворювання (особливо гострий мієлоїдний лейкоз) також можуть виникнути через роки після закінчення терапії, кардіологічні перевірки, включаючи ехокардіографію та перевірку диференціального аналізу крові, слід проводити щорічно протягом п'яти років після закінчення терапії (див. рекомендацію В8).

Рекомендація С35 (Консенсус): Побічні ефекти, які призводять до зміни терапії, як правило, повинні зникнути до початку наступної терапії. Це також стосується лабораторних показників. Залежно від активності захворювання слід індивідуально вирішити, чи можна дочекатися повного зникнення побічних ефектів перед початком подальшої терапії. Це рішення також має враховувати механізм дії та можливість побічних ефектів наступної речовини. У цих випадках разом з особою, якій призначається терапія, слід провести індивідуальну оцінку ризику та користі, у якій детально обговорюються можливі ризики додаткової терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С36 (Консенсус): При внесенні змін слід враховувати можливість додаткових терапевтичних ризиків через послідовну імунотерапію та враховувати їх при кожному виборі методу лікування.

Перевірено у 2022 р.

С.3.2 Індивідуальні речовини

З огляду на сприятливий профіль безпеки, перехід з/або на бета-інтерферони або глатирамеру ацетат слід розглядати як безпроблемний.

Рекомендація С37 (Консенсус): При переході з бета-інтерферонів і глатирамеру ацетату на іншу ХМТ потрібно дочекатися зменшення вираженості побічних явищ та покращення лабораторних параметрів (наприклад, лімфопенії).

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С38 (Консенсус): При переході з диметилфумарату або дироксимелю фумарату на інші імунотерапевтичні засоби потрібно дочекатися зникнення лімфопенії.

Перевірено у 2022 р.

Через тривалий середній період напіввиведення терифлуноміду для досягнення концентрації в плазмі крові нижче 0,02 мг/л потрібно в середньому вісім місяців після повторних доз 14 мг, а також до двох років через різницю в кліренсі речовини в окремих випадках. Проте дослідження II фази не показали жодних доказів додаткових побічних ефектів або ризиків при поєднанні терифлуноміду з глатирамеру ацетатом (Freedman та співавт., 2015) або бета-інтерферонами (Freedman та співавт., 2012).

Рекомендація С39 (сильний консенсус): При переході з терифлуноміду на іншу імунотерапію, за винятком бета-інтерферонів та глатирамеру ацетату слід застосовувати процедуру прискореного виведення холестираміном або активованим вугіллям.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С40 (Консенсус): При переході з кладрибіну на іншу імунотерапію слід враховувати тривалу лімфопенію. Перед переходом загальний аналіз крові з формулою повинен нормалізуватися. Визначення субпопуляцій лімфоцитів (CD4 Т-клітин, CD8 Т-клітин і CD19/CD20 В-клітин) можна розглянути для оцінки імункомпетентності.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С41 (Консенсус): При переході від модуляторів рецепторів S1P до інших імунотерапій, потрібно дочекатися зменшення лімфопенії.

Перевірено у 2022 р.

Період напіввиведення окремих речовин або їхніх біоактивних метаболітів (профіль безпеки) для фінголімоду та озанімоду має становити принаймні чотири тижні після припинення терапі, а для понесімоду та сипонімоду він може бути коротшим – від одного до двох тижнів.

Рекомендація С42 (Консенсус): Перед переходом від модуляторів рецепторів S1P до інших видів імунотерапії слід виключити ПМЛ за допомогою МРТ через потенційний ризик.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С43 (сильний консенсус): У разі прямого переходу з наталізумабу на високоактивну терапію (алемтузумаб, В-клітинну терапію, кладрибін, модулятори рецепторів S1P) пацієнти з позитивним результатом на антитіла до JCV із тривалістю терапії > 20 місяців також повинні пройти дослідження спинномозкової рідини (включаючи JCV-ПЛР).

Змінено у 2022 р.

Однак слід взяти до уваги, що JCV-ПЛР із спинномозкової рідини також може бути хибно негативним і тому не може замінити клінічні та МРТ обстеження.

Рекомендація С44 (Консенсус): Перед переходом з алемтузумабу має бути доступний диференціальний аналіз крові, і лімфопенія має зникнути. Визначення клітинного імунного статусу (CD4 Т-клітини, CD8 Т-клітини та CD19/CD20 В-клітини) можна розглядати для оцінки імунної компетентності.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С45 (Консенсус): Перед переходом від терапії, що призводить до вичерпання В-клітин (окрелізумаб, офатумумаб, ритуксимаб), на алемтузумаб, кладрибін, модулятори рецепторів S1P або наталізумаб, необхідно визначити статус В-клітин CD19/CD20) Визначають диференціальний аналіз крові та імуноглобуліни сироватки крові. Ризик наявного вичерпання В-клітин, особливо щодо інфекцій, слід порівняти з користю від наступної терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С46 (Консенсус): При переході з окрелізумабу та ритуксимабу на офатумумаб слід дотримуватися інтервалу щонайменше шість місяців після останньої інфузії. Можна розглядати скорочення цього часу, якщо циркулюючі В-клітини виявлені шляхом типування лімфоцитів, що вказує на початкову репопуляцію В-клітин. Якщо терапія змінюється з окрелізумабу на офатумумаб, а кількість В-клітин все ще суттєво знижена, офатумумаб можна починати з щомісячних ін'єкцій замість початкових доз, рекомендованих на початку терапії відповідно до схвалення на тижнях 0-4.

При переході з мітоксантрону на іншу імунотерапію слід брати до уваги довготривалі імунологічні ефекти, особливо при переході на препарати, що викликають деплецію імунних клітин або ті, що мають ризик розвитку опортуністичних інфекцій. Перед переключенням диференціальна формула крові повинна нормалізуватися; визначення стану клітинного імунітету (CD4 Т-клітини, CD8 Т-клітини та CD19/CD20 В-клітини) можна розглянути для оцінки імунної компетентності. Оскільки кардіотоксичність і гематологічні та онкологічні захворювання (особливо гострий мієлоїдний лейкоз) також можуть виникнути через роки після закінчення терапії, кардіологічний контроль, включаючи ехокардіографію та перевірку диференціального аналізу крові, слід проводити щорічно протягом п'яти років після закінчення терапії.

Змінено у 2022 р.

Рекомендація С47 (Консенсус): Перед переходом з алемтузумабу, кладрибіну або препаратів, що вичерпують В-клітини, до інших імунодепресантів необхідно провести дослідження клітинного імунного статусу (CD4 -Т-клітини, CD8 -Т-клітини та CD19/CD20 -В-клітини) для оцінки імунної компетентності.

Змінено у 2022 р.

D. Симптоматичне лікування

D.1 Вступ

Симптоматичне лікування є важливою частиною догляду за людьми з РС. Тут доступні не тільки медикаментозні, але й немедикаментозні методи, такі як фізична терапія, ерготерапія, логопедія, психотерапія, нейропсихологічна терапія та психосоціальна допомога (включаючи самодопомогу), а також нейромодуляція та надання допоміжних засобів, мультимодальна реабілітація та паліативна допомога.

Рекомендація D1 (сильний консенсус): Симптоматична терапія, є важливою та незамінною основою лікування хворих на РС і включає медикаментозні та немедикаментозні процедури.

Перевірено у 2022 р.

Оскільки пацієнти не завжди повідомляють про погіршення симптомів спонтанно, важливо конкретно запитати про них, бажано використовувати стандартизований контрольний список (див. рис. D1). Метою лікування є відновлення, покращення або уповільнення погіршення функціональних можливостей пацієнтів, які обмежені одним або кількома симптомами. Це служить для підтримки професійної діяльності, наскільки це можливо, і в ідеалі для усунення або принаймні зменшення порушень у повсякденному житті (домогосподарство, сім'я, дозвілля, соціальна інтеграція) – відповідно до Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я (ICF) (Coenen та співавт., 2011), а також беручи до уваги модель прав людини з обмеженими можливостями, запроваджену Конвенцією ООН про права людей з обмеженими можливостями (Degener 2015). Крім того, слід уникати вторинних ускладнень і покращувати загальну якість життя хворих на РС (Holper та співавт., 2010).

Рекомендація D2 (Консенсус): Слід регулярно запитувати про симптоми РС, бажано використовувати стандартизований контрольний список. У разі функціонального порушення слід запропонувати відповідне лікування з урахуванням профілю побічних ефектів.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D3 (Консенсус): Реальні цілі терапії слід узгодити перед початком лікування та регулярно переглядати протягом курсу лікування, якщо можливо, використовуючи Міжнародну класифікацію функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я (ICF).

Перевірено у 2022 р.

Рисунок D1: Стандартизований контрольний список для запитань щодо симптомів РС

Симптом	Так/Ні	Терапія	Коментар
Обмеження рухливості / парези			
Спастичність/нічні спазми			
Атаксія/тремор			
Порушення дрібної моторики			
Порушення рівноваги			
Втома			
Порушення сну			
Феномен Утхоффа			
Когнітивні розлади			
Депресія			
Порушення випорожнення сечового міхура			
Імперативні позиви до сечовипускання/нетримання			
Дисфункція кишківника			
Статева дисфункція			
Інші вегетативні розлади			
Порушення чутливості			
Біль/парестезії			
Порушення зору			
Окорухові розлади			
Дизартрія			

Дисфагія			
Епілептичні напади			
Інші пароксизми			
Різне			

Через велике значення та зростаючу кількість досліджень, оглядів і метааналізів докази ефективності симптоматичної терапії постійно зростають. Однак з методологічних причин якість доступних досліджень часто значно нижча, ніж для імунотерапії. Останні характеризуються високим ступенем стандартизації (що не в останню чергу визначено регулюючими органами) як щодо дизайну дослідження, так і параметрів результату, і вони дуже підтримуються фармацевтичною промисловістю. Як результат, доступні достатні фінансові та людські ресурси для збору даних, моніторингу та статистичної оцінки, а також гарантується достатня кількість учасників для статистичної оцінки. Навпаки, дослідження симптоматичної терапії часто починаються лише окремими дослідниками, проводяться моноцентрично та з порівняно невеликою кількістю пацієнтів. Часто вони включають лише короткі періоди втручання від чотирьох до 16 тижнів. Через різноманітність варіантів лікування, невелику кількість стандартизованих втручань і неоднорідні параметри результатів доступні дослідження часто не можна порівняти одне з одним, і тому докази ефективності конкретних втручань можуть бути оцінені не в повній мірі. Крім того, засліплене дослідження важко провести, особливо для немедикаментозних заходів (наприклад, в іпотерапії). Тому обмежені дані, наявні щодо окремих втручань, не дозволяють зробити чітких висновків щодо їх ефективності чи неефективності, а також щодо вираженості ефекту.

Незважаючи на ці методологічні перешкоди, за останні роки було опубліковано все більше результатів рандомізованих контрольованих досліджень, систематичних оглядів і метааналізів багатьох симптомів РС (Henze та співавт., 2017a, b та 2018a-d). У поєднанні з висновками експертів тепер доступна широка база даних. Виходячи з цього, у наступних розділах наведено рекомендації стосовно дій щодо частих та функціонально обмежуючих симптомів. Симптоматична терапія в основному проводиться амбулаторно медичними спеціалістами, терапевтами, включає реабілітацію та функціональні тренування. Однак у складних ситуаціях може виникнути потреба в невідкладному стаціонарному лікуванні або (можливо, повторних) стаціонарних реабілітаційних заходах.

Організації самопоміги, особливо DMSG (Німецьке товариство розсіяного склерозу³⁴) пропонують обширну інформацію на своїх веб-сайтах, а також індивідуальні консультації із соціально-медичних та інших питань щодо РС. Регулярно проводяться

³⁴ www.dmsg.de

консультації груп пацієнтів, які вперше зіткнулися із захворюванням, і консультації давно хворіючих пацієнтів.

Рекомендація D4 (сильний консенсус): Пацієнтів із РС слід якомога раніше поінформувати про підтримку шляхом самопоміги.

Перевірено у 2022 р.

D.2 Спастичність

Визначення та функціональне значення

Спастичність є наслідком ураження низхідних рухових шляхів і призводить до підвищення м'язового тону, уповільнення рухів, посилення м'язових рефлексів і

патологічно розгальмованих синергізмів, що часто супроводжується парезом. Залежно від тяжкості можуть виникати біль (особливо болісний стріляючий спазм при згинанні кінцівки), контрактури, труднощі з інтимною гігієною (аддукторна спастичність) і розлади випорожнення сечового міхура (Flachenecker та співавт., 2014). У 80 % хворих на РС розвивається спастичність (Hugos та співавт., 2020). У загальнонімецькому багатоцентровому дослідженні MOVE приблизно дві третини пацієнтів із РС страждали від постійної спастичності, 25 % — від пароксизмальної (прострілюючої) спастичності, а 6 % — від обох форм (Flachenecker та співавт., 2014).

Необхідна діагностика

Спастичність виявляють під час неврологічного обстеження та класифікують клінічно за ступенями тяжкості: «легка», «помірна» та «тяжка». Шкалу Ешворта переважно використовують для кількісного визначення, хоча вона не дуже надійна та валідна (Fleuren та співавт., 2010). Оскільки спастичне підвищення тону піддається коливанням залежно від режиму дня, для оцінки результатів, повідомлених самим пацієнтом, використовують такі шкали як NRS (числова двоступенева шкала для самооцінки) (Farag та співавт., 2008) та/ або MSSS-88 (шкала спастичності при РС). Остання тепер також доступна у валідній німецькій версії (Henze та співавт., 2014).

Рекомендація D5 (сильний консенсус): Спастичність слід зафіксувати під час неврологічного огляду. Пацієнт повинен регулярно оцінювати симптом за допомогою числової оціночної шкали (NRS).

Змінено у 2022 р.

Цілі терапії

Метою антиспастичної терапії є покращення рухових функцій, враховуючи можливу опорну функцію спастичності, зменшення болю, пов'язаного зі спазмом, збільшення рухливості та повсякденної активності, полегшення заходів по догляду, запобігання ускладнень (контрактур, пролежнів) і покращення якості життя пацієнта (Henze та співавт., 2017).

Терапія

На додаток до уникнення факторів, що провокують спастичність, таких як інфекції, біль, пролежні та неправильна постава, фізіотерапія є центральним елементом немедикаментозної терапії. Систематичний огляд дев'яти статей, що включали 341 пацієнта з різними втручаннями (фізіотерапія, комплексні програми фізичних вправ, скелелазіння, транскраніальна магнітна стимуляція (TMS), електромагнітна терапія, черезшкірна електростимуляція (TENS) і вібрація всього тіла (WBV)) виявив низький рівень доказовості для комплексних програм фізичних вправ та TMS, але не для TENS, WBV та скелелазіння (Amatya та співавт., 2013). Крім того, немає доступних якісних досліджень щодо немедикаментозної терапії спастичності, пов'язаної з РС. У дослідженнях за участю пацієнтів з інсультом показано, що заходи для покращення активних рухових функцій (тренування сили/витривалості) не підвищують спастичний тонус (Fleuren та співавт., 2010).

Рекомендація D6 (Консенсус): На додаток до уникнення причин, що викликають спастичність, слід проводити регулярну фізичну терапію (залежно від індивідуальної ситуації 2-3 рази на тиждень, за необхідності, як подвійну процедуру протягом 60 хвилин), що супроводжується самостійними щоденними вправами.

Перевірено у 2022 р.

Для медикаментозної терапії часто використовуються пероральні спазмолітики (баклофен, тизанідин), навіть якщо даних про це мало (Otero-Romero та співавт., 2016). Обидва препарати послаблюють спастичний тонус м'язів, але не призводять до функціонального посилення (Paisley та співавт., 2002). Бензодіазепіни, дантролен і мемантин використовуються

лише в окремих випадках, головним чином через профіль побічних ефектів і відсутність схвалення для застосування при РС (Henze та співавт., 2017).

Незважаючи на те, що вплив канабіноїдів на спастичність протягом тривалого часу викликає суперечки, кілька нещодавніх досліджень (включно з метааналізом за участю 666 осіб (Wade та співавт., 2010) і два рандомізованих, подвійних сліпих дослідження рівня доказовості I (Colin та співавт., 2010; Novotna та співавт., 2011) показують, що комбінований препарат набіксимолс (1:1 тетрагідроканабінолу (ТГК) і каннабідіолу), що вводиться через слизову оболонку ротової порожнини, може зменшити спастичність приблизно у 40 % пацієнтів, у яких попереднє лікування виявилось неефективним, та більш ніж на 30 % за шкалою NRS («респонденти») (огляд у Zettl та співавт., 2016; Henze та співавт., 2017). Набіксимолс був схвалений як спрей для додаткової терапії середньої вираженості та тяжкої спастичності з 2011 року у Європі і може бути призначений за рецептом VtM (Betäubungsmittelrezept, жовтий бланк, призначений для отримання лікарських засобів, які підпадають під дію Закону про наркотики), якщо звичайний антиспастичний препарат не має достатнього ефекту. У дослідженні SAVANT ефективність набіксимолсу була підтверджена порівняно з пероральними антиспастичними лікарськими засобами (Markova та співавт., 2018). Синтетичний ТГК, такий як дронабінол або набілон, як і квіти коноплі, заборонені.

У двох контрольованих дослідженнях показано, що дози габапентину 1200 або 2700 мг/добу зменшують (пароксизмальну) спастичність і біль, пов'язаний зі спастичністю (Cutter та співавт., 2000; Mills та співавт., 2016). У разі вогнищевої спастичності (наприклад, вираженої аддукторної спастичності) ботулінічний токсин А є ефективним у поєднанні з фізіотерапією (Giovannelli та співавт., 2007; Моссія та співавт., 2020). При тяжкій спастичності баклофен можна вводити інтратекально за допомогою імплантованого насоса (Erwin та співавт., 2011; Skoog та Hedman 2019); інтратекальне введення тріамцінолону може бути корисним в окремих випадках (Henze та співавт., 2017).

Рекомендація D7 (Консенсус): У разі виникнення спастичності слід запропонувати підтримуючу медикаментозну терапію пероральними або оромукозними (додатковими) антиспастичними препаратами з обережним дозуванням (застереження: врахуйте підтримуючу функцію спастичності, втомлюваність), бажано після консультації з лікуючим лікарем фізичним терапевтом. Лікування слід починати з баклофену або тизанідину і при необхідності комбінувати. У разі недостатньої ефективності та спастичності, яка продовжує порушувати функціональні можливості, терапію слід доповнити набіксимолсом.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D8 (Консенсус): Габапентин може розглядатися при пароксизмальній спастичності.³⁵

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D9 (Сильний консенсус): У разі непереносимості або недостатньої ефективності пероральних або оромукозних антиспастичних препаратів можна розглянути інші канабіноїди.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D10 (Консенсус): Якщо реакція на фізичну терапію є недостатньою або наявні серйозні побічні ефекти пероральних або оральномукозних препаратів слід розглянути інвазивні процедури, такі як ботулінічний токсин А (вогнищева спастичність) або інтратекальне введення баклофену.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D11 (Консенсус): Інтратекальний триамцинолон³⁶ можна розглядати в окремих випадках.

Перевірено у 2022 р.

Повторні внутрішньовенні курси пульс-терапії стероїдів застосовуються і використовуються для полегшення спастичності та болю, а також з метою досягнення тимчасового поліпшення рухливості. Немає надійних контрольованих досліджень з цього приводу, і психотропні ефекти стероїдів також можуть відігравати важливу роль у індивідуальних позитивних ефектах. У разі недостатніх доказів щодо ефективності та можливих значних побічних ефектах показання до цієї терапії слід оцінювати дуже критично.

D.3 Порухнення ходьби та обмеження рухливості

Визначення та функціональне значення

Порушення ходьби та обмеження рухливості спричиняють обмеження повсякденної діяльності, знижують працездатність пацієнтів, що є актуальною проблемою при РС (Heesen та співавт., 2008).

Необхідна діагностика

Використовуються кількісні параметри, такі як тест ходьби 6 або 2 хвилини та тест ходьби на 7,62 м, для оцінки здатності ходити (визначення часу, необхідного для того, щоб пройти 7,62 м (25 футів)), а також Шкала ходьби для розсіяного склерозу-12 (MSWS-12) (Baert та співавт., 2014).

Цілі терапії

Збільшення здатності до ходьби та швидкості ходьби, витривалості, безпеки ходьби та рівноваги, зниження ризику падіння та покращення повсякденної діяльності та якості життя пацієнта (Tholen та співавт., 2019).

Існують рекомендації DGNR (німецьке товариство нейрореабілітації) (Tholen та співавт., 2019) щодо немедикаментозної терапії. Це узагальнення 21 систематичного огляду та 39 додаткових окремих досліджень, присвячених різним заходам.

³⁵ Дозволене застосування поза зареєстрованими показаннями згідно з Додатком VI (частина А) Директиви про лікарські засоби (AM-RL)

³⁶ Застосування поза зареєстрованими показаннями

Рекомендація D12 (Сильний консенсус): Немедикаментозну терапію слід проводити відповідно до рекомендацій DGNR (Tholen та співавт., 2019).

Перевірено у 2022 р.

Фампридин (4-амінопіридин уповільненої дії) схвалено для медикаментозної терапії розладів ходьби з липня 2011 року (Henze та співавт., 2017). У плацебо-контрольованих реєстраційних дослідженнях через 14 і 9 тижнів прийому фампридину 10 мг 2 рази на добу у 35 % і 43 % тих, хто отримував лікування, виявлено позитивну динаміку (збільшення швидкості ходьби на 25 %) (Goodman та співавт., 2009 та 2010). У подальшому дослідженні порівняння доз фампридину 5 мг 2 рази на добу проти фампридину 10 мг 2 рази на добу протягом 4-х тижнів швидкість ходьби, усереднена за всіма доступними вимірюваннями, значно збільшилася лише при застосуванні фампридину у дозі 10 мг 2 рази на добу порівняно з плацебо (Yarundich та співавт., 2015). Ці результати були підтверджені в двох інших

рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях (MOBILE (Hupperts та співавт., 2016) і ENHANCE (Hobart та співавт., 2019), зведений аналіз: Hupperts та співавт., 2022). У цих двох дослідженнях позитивний вплив на рухливість і рівновагу також було визначено після 24-тижневого періоду терапії.

Однак покращення швидкості ходьби за допомогою фампридину не є вищим за тренування ходьби (Plummer та співавт., 2016). У наступних дослідженнях стояння (тест із встанням зі стільця та ходьбою з відліком часу), рівновага (шкала рівноваги Берга, див. також D.4.) та показники MSWS-12 значно покращилися після шести місяців прийому фампридину порівняно з плацебо (Gasperini та співавт., 2016).

Рекомендація D13 (Консенсус):

Крім того, слід запропонувати спробу лікування фампридином, особливо якщо здатність ходити обмежена, але все ще зберігається (EDSS 4.0-7.0 балів; застосування поза зареєстрованими показаннями). Це має бути стандартизовано протягом принаймні двох тижнів із документальним підтвердженням ефективності лікування (швидкість ходьби на основі стандартизованої дистанції ходьби, наприклад, 7,62 м (ходьба на час 25-футів) або 10 м. Спроба лікування фампридином також може бути розглянута для покращення стабільності або функції руки.³⁷

Перевірено у 2022 р

Частою причиною порушення ходьби є звисання стопи, що впливає на надійність і швидкість ходьби. Для функціональної компенсації (зовнішня стимуляція малогомілкових м'язів під час контакту з п'ятою (дорсіфлексія)) доступні жорсткі або динамічні ортопедичні протези або системи стимуляції з функціональною електростимуляцією (FES).

З 2014 року було проведено 13 клінічних досліджень (n = 20-39), у яких зафіксовано покращення у MSWS-12 і ходьби на 25 футів на час. У серії випадків із 187 пацієнтів з РС склерозом із звисаючою стопою у 95 % пацієнтів було зафіксовано стабілізацію або покращення безпеки ходьби через 20 тижнів, а у 25 % пацієнтів - покращення швидкості ходьби (Street та співавт., 2015).

У рандомізованому дослідженні порівнювали ефекти класичних ортопедичних протезів і FES у 85 людей з РС. Люди в групі ортопедичних протезів показали значно повільнішу ходьбу у тесті оцінки часу проходження 7,62 м та тесті безбольової ходьби протягом 5 хвилин, як у порівнянні з FES, так і в порівнянні з ходьбою без ортопедичного протезу. Пацієнти з FES, з іншого боку, були значно швидшими порівняно з тими, хто ходив без FES (Miller Renfrew та співавт., 2018).

Однак через часті супутні парези проксимального відділу гомілки запланована допомога повинна бути випробувана пацієнтами перед призначенням.

³⁷ Застосування поза зареєстрованими показаннями

Рекомендація D14 (Консенсус): З огляду на часто супутній проксимальний парез при звисаючій стопі, яка знаходиться на передньому плані, функціональну електричну стимуляцію (FES) слід спробувати перед лікуванням класичним ортезом.

Оновлено у 2022 р.

D.4 Атаксія і тремор

Визначення та функціональне значення

При розсіяному склерозі до 80 % хворих відчувають порушення рівноваги: атаксія при ході та стоянні, кінетична атаксія кінцівок із дистальним тремором, постуральним тремором та/або дисметрією. Разом зі спастичним парезом це часто призводить до значних порушень повсякденної активності (одягання та роздягання, взяття предметів та їх утримання, письмо тощо) і рухливості (здатність до вільної ходьби, зменшення дистанції ходьби, нестійкість ходи,

ризик падіння). Тяжкість атактичних симптомів також залежить від витривалості, навантажень протягом дня і тому може сильно відрізнятись.

Необхідна діагностика

Діагностика проводиться в рамках неврологічного обстеження та може використовуватися для визначення функцій руки та кисті, наприклад завдяки тесту з дев'ятьма отворами (9-НРТ) (Feys та співавт., 2017), функцій ніг, наприклад за шкалою рівноваги Берга (Berg та співавт., 1995). Крім того, бали використовуються для вимірювання щоденних навичок (Індекс Бартеля) (Коллін та співавт., 1988).

Цілі терапії

Удосконалення повсякденних навичок рук/кистей (незалежність), а також ходи та стійкості.

Терапія

Зокрема, застосовують немедикаментозні заходи (фізична терапія та ерготерапія).

Немедикаментозне лікування

Основною задачею фізіотерапії та ерготерапії є сприяння координації з цілеспрямованим щоденним захватом і координаційним тренуванням ходи/вставання, зменшення фіксованих компенсаційних механізмів, стабілізація тулуба, тренування чутливості, розвиток координаційних рухових послідовностей та адекватне використання допоміжних засобів (Henze та співавт., 2017).

У дослідженні за участю 40 пацієнтів з РС, 16 сеансів фізичної терапії в стаціонарі (група 1) або вдома (група 2) в порівнянні з відсутністю терапії (група 3), час на перевірку рівноваги та індекс мобільності Ріверміда значно покращилися, а виконання тесту 9-НРТ покращилося незначною мірою ($p < 0,0001$) (Wiles та співавт., 2001).

У контрольованому дослідженні за участю 42 пацієнтів із РС (група 1: лише тренування рівноваги (BT - balance training); група 2: BT + фізична терапія для стабілізації постави; група 3: BT + цілеспрямоване навчання) було показано, що позитивний ефект BT шляхом стабілізації хребта та тренування, пов'язаного з конкретними завданнями, призводять до значного покращення ($p < 0,005$) кількох тестів на атаксію порівняно з лише BT (Salci та співавт., 2017).

У проспективному перехресному дослідженні за участю 36 хворих на РС з атаксією ходи або нестійкістю в позі Ромберга, тренування на рівновагу, які проводилися вдома протягом 24 тижнів із використанням системи для тренування балансу Nintendo Wii Balance Board System (WBBS), показали покращення, особливо у T25FW та за Опитувальником впливу розсіяного склерозу 29 (MSIS-29, Multiple Sclerosis Impact Scale 29) (Prosperini та співавт., 2013). Однак наслідки такого навчання, пов'язаного з конкретними завданнями, є лише тимчасовими; навчання має бути постійним (Edwards та співавт., 2022).

У двох дослідженнях ($n = 21$ (Albrecht та співавт., 1998) та $n = 34$ (Feys та співавт., 2005)), місцеве застосування холоду (1-15 хв.) призвело до тривалого ефекту протягом 30-60 хв. у пацієнтів, які отримували терапію для зменшення інтенційного тремору, і показало, що пацієнти могли б використовувати цю терапію спеціально перед, наприклад письмом або прийом їжі (Albrecht та співавт., 1998; Feys та співавт., 2005).

Деякі з пацієнтів отримують користь від використання обтяжувачів (наприклад, обтяжувачів для зап'ястя, ходунків з обтяженнями, жилетів з обтяженнями), які можна запозичувати з фізичної терапії та ерготерапії (висновок експерта).

Додатковий парез може мати несприятливий ефект. Також фізична терапія в поєднанні з використанням компресійних шин не є більш ефективною, ніж сама по собі фізична терапія; однак згідно даних всіх проведених клінічних досліджень, значне покращення настає після обох видів лікування ($p < 0,05$) (Armutlu та співавт., 2001). Загалом докази ефективності функціональної терапії все ще низькі (Henze та співавт., 2017).

Рекомендація D15 (Консенсус): У разі порушення рівноваги необхідно проводити регулярну та тривалу координаційну фізіотерапію та ерготерапію. Прикладання льоду на зап'ястя перед фізичною діяльністю, а також обтяжувачі, слід використовувати лише після фізичної терапії та ерготерапії.

Змінено у 2022 р.

Медикаментозна терапія

Тремор зазвичай можна контролювати краще, ніж атаксію, за допомогою додаткової медикаментозної терапії, і є кілька доступних варіантів, особливо для тремору, пов'язаного з РС. Однак дія більшості речовин (див. нижче) обмежена або супроводжується численними потенційними побічними ефектами (Henze та співавт., 2017; Pourmohammadi та співавт., 2022).

Блокатори бета-адренорецепторів можуть зменшити вираженість тремору, особливо коли він посилюється емоційним хвилюванням (висновок експерта). У невеликому неконтрольованому дослідженні з десятима пацієнтами протягом дванадцяти тижнів, примідон (31,5-750 мг/добу) привів до значного зменшення інтенсивності мозочкового тремору у повсякденній діяльності з хорошою переносимістю, але не до покращення виконання 9-НРТ (Naderi та співавт., 2012). На тлі призначення топірамату також спостерігали зменшення мозочкового тремору в кількох клінічних випробуваннях у відкритому дослідженні з дев'ятьма пацієнтами (п'ятеро з яких мали РС). Проте чотири учасники припинили дослідження передчасно через побічні ефекти (зміни поведінки, когнітивні обмеження, фізична слабкість, парестезії) (Sechi та співавт., 2003). В одного пацієнта топірамат (150 мг/добу) зменшив як тремор, так і мозочкову атаксію (Schroeder та співавт., 2010).

Автори нещодавно опублікованого огляду (Pourmohammadi та співавт., 2022) виявили, що неможливо досягти стійких покращень за допомогою антагоністів рецепторів 5-гідрокситриптофану-3 (наприклад, ондансетрону) або речовин на основі канабісу. Існують також суперечливі результати щодо леветирацетаму. Однак Solaro та співавт., у рандомізованому, плацебо-контрольованому перехресному дослідженні за участю 42 пацієнтів, встановили, що леветирацетам може покращити загальну спритність або спритність рук пацієнтів із РС із мозочковими симптомами (Solaro та співавт., 2020).

З іншого боку, ботулінічний токсин А демонструє значний позитивний вплив на тремор, пов'язаний із РС. У рандомізованому перехресному дослідженні за участю 23 пацієнтів (проаналізовано дані залучених 33 верхніх кінцівок) було виявлено значне покращення оцінки тремору (Оцінка Бейна для тяжкості тремору, $p = 0,0005$) і здатності писати ($p = 0,0003$) й малювати ($p = 0,0002$) порівняно з плацебо (van der Walt та співавт., 2012).

Рекомендація D16 (сильний консенсус): У разі наявності тремору можна розглянути спробу терапії пропранололом, примідоном, топіраматом або леветирацетамом, а також їх комбінації, з урахуванням побічних ефектів. Якщо тремор продовжує бути резистентним до терапії, можна розглянути спробу застосування ботулотоксину.³⁸

Змінено у 2022 р.

Інвазивна/оперативна терапія

Глибока стимуляція мозку також ефективна при треморі, як показав поточний метааналіз 13 досліджень (Brandmeir та співавт., 2020). Щодо стимуляції вентро-медіального ядра таламусу (VIM), є численні невеликі дослідження з позитивним впливом на тремор, але не на атаксію (Timmermann та співавт., 2009; Henze 2017). У 2009 році Німецька робоча група з глибокої стимуляції мозку опублікувала відповідні рекомендації щодо того, як діяти (Timmermann та співавт., 2009). У більшості випадків параметри стимуляції доводиться коригувати кілька разів, тому ретельна та інтенсивна післяопераційна адаптація та подальший догляд є обов'язковими.

У невеликому дослідженні за участю 11 пацієнтів, при стимуляції ядер таламуса було досягнуто тривале зменшення тремору в 11 з 18 уражених рук у середньому протягом 5,2 років (Thevathasan та співавт., 2011). У двох пацієнтів з РС після стимуляції VIM, спочатку було досягнуто значне зменшення тремору, але воно було втрачено через чотири тижні (пацієнт 1) і через шість років (пацієнт 2). Потім обидва пацієнти отримали додаткову іпсилатеральну стимуляцію з хорошим успіхом у пацієнта 1 і без ефекту у пацієнта 2 (Mehanna та співавт., 2014). У нещодавньому сліпому пілотному дослідженні 12 пацієнтів із РС із резистентним до терапії тремором спочатку отримували або VIM, або n. ventralis ovalis (VO) стимуляцію, а потім, ще через три місяці також активували інший зонд стимуляції. У 8 з 11 суб'єктів лікування, які завершили дослідження, спостерігали значне зменшення тремору (Oliveria та співавт., 2017).

Рекомендація D17 (Консенсус): У разі тремору, який серйозно порушує функцію та при неефективності або нестерпних побічних ефектах медикаментозної терапії, можна розглянути можливість звернення до центру нейрохірургії, де проводиться глибока стимуляція мозку.

Перевірено у 2022 р.

D.5 Втома

Визначення та функціональне значення

Втома визначається як підвищене виснаження, яке відчувається пацієнтами як аномальна втома та брак енергії та може бути постійним («втома») або розвиватися чи посилюватися протягом дня («втомлюваність») (Kluger та співавт., 2013). Втома є багатовимірним синдромом із соматично-фізичними, когнітивними та психосоціальними аспектами, що призводить до значних порушень у повсякденному житті та роботі та є основною причиною ранньої інвалідації (Flachenecker та співавт., 2017a, b; Sterz та співавт., 2016).

Втома зазвичай посилюється під впливом тепла («феномен Утхоффа»). Втома може бути виявлена рано як продромальний синдром РС (Yusuf та співавт., 2021) при рецидивуючому та первинно-прогресуючому перебігу захворювання або як ізольований симптом рецидиву (Flachenecker та співавт., 2008) і не залежить від фізичної вади (Flachenecker та співавт., 2002). Поширеність (залежно від досліджуваної популяції та використаного інструменту) становить до 90 % (Flachenecker та співавт., 2015); у німецькому реєстрі РС втома була найпоширенішим симптомом у 58 % і виникала у 31 % пацієнтів протягом перших двох років (Rommer та співавт., 2018).

³⁸ Усі варіанти застосування поза зареєстрованими показаннями.

Необхідна діагностика

Точний опис симптомів слугує для виключення інших причин («вторинна втома»), таких як розлади сну (наприклад, через депресію, розлади з боку сечового міхура, періодичні рухи ніг або синдром неспокійних ніг), побічні ефекти медикаментозної терапії (антиспастичні препарати, антидепресанти, побічні ефекти імунотерапії, наприклад, інтерферонами) і супутні захворювання (гіпотиреоз, анемія, дефіцит вітаміну B₁₂) і диференціація від депресивних та/або когнітивних розладів (Flachenecker та співавт., 2017a). При необхідності проводять обстеження в лабораторії сну, щоб виключити апное уві сні як причину денної сонливості. Такі стандартизовані анкети як Шкала втомлюваності для моторики та оцінки когнітивних функцій (FSMC) (Penner та співавт., 2009) або Вюрцбурзький опис втоми при РС (WEIMuS) (Flachenecker та співавт., 2006) дозволяють кількісно визначити суб'єктивну самооцінку. Психічну втому можна об'єктивізувати за допомогою нейропсихологічного обстеження з вимірюванням концентрації уваги (субтест тесту на концентрацію уваги - коротка повторювана низка нейропсихологічних тестів) (Flachenecker та співавт., 2008; Weinges-Evers та співавт., 2010; Claros-Salinas та співавт., 2013). Фізичну втому можна зареєструвати за

допомогою стандартизованого навантаження на біговій доріжці (Sehle та співавт., 2014). Така об'єктивізація особливо корисна при оцінці професійної діяльності.

Рекомендація D18: Необхідно дізнатися про симптоми втоми (Сильний консенсус). Необхідно використовувати стандартизовану анкету (Консенсус). Як підтримуючий захід можна розглядати нейропсихологічне обстеження з тестуванням концентрації уваги (Консенсус).

Перевірено у 2022 р.

Цілі терапії

Зменшення втоми, покращення роботи з нею, полегшення страждань, справляння з повсякденними потребами, а також тривале збереження повної або, якщо необхідно, лише часткової професійної працездатності.

Терапія

Окрім виявлення та, за необхідності, специфічного лікування вторинних причин (див. вище), на першому плані стоять немедикаментозні заходи. У кількох контрольованих дослідженнях і метааналізах було виявлено позитивні ефекти психоосвітніх методів, таких як навчання стратегіям управління енергією, в тому числі поведінкова терапія та навчання усвідомленості (Veauthier та співавт., 2016; Askari та співавт., 2021). Для самоконтролю використовують цифровий додаток для здоров'я (DiGA: elevidaCM) (Pöttgen та співавт., 2018). Зниження температури тіла за допомогою охолоджуючих елементів, холодних ванн або кондиціонування повітря призводить до тимчасового полегшення втоми і може бути здійснено легко та незалежно (Henze та співавт., 2018). Відповідно до систематичних оглядів, фізичне тренування, особливо з аеробними видами спорту на витривалість, а також тренування рівноваги та комбіновані програми вправ не є шкідливими, але ефективними (Khan та співавт., 2017; Henze та співавт., 2018; Harrison та співавт., 2021; Torres-Costoso та співавт., 2021). Плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження за участю 30 пацієнтів вказує на те, що нейропсихологічно кероване тренування концентрації уваги може покращити як увагу, так і суб'єктивне відчуття втоми (Flachenecker та співавт., 2017c). У невеликому дослідженні транскраніальна стимуляція постійним струмом показала короточасне зменшення втоми протягом 1-4 тижнів при анодній збуджувальній стимуляції, особливо на ранніх стадіях захворювання та з незначною інвалідизацією. Однак необхідні подальші дослідження, щоб розробити відповідні протоколи стимуляції та підтвердити їх ефективність (Kap та співавт., 2022). Що стосується дієтичних рекомендацій, результати досліджень є суперечливими та не мають чітких доказів (Pommerich та співавт., 2018, Маркс та співавт., 2020).

Рекомендація D19 (Сильний консенсус): Немедикаментозні заходи пропонують такі програми як управління енергією, когнітивно-поведінкова терапія, навчання усвідомленості та, якщо необхідно, тренування концентрації уваги. Пацієнтам слід повідомити про позитивний вплив фізичних тренувань (тренування на витривалість у поєднанні з силовими тренуваннями) та заходів щодо охолодження.

Змінено у 2022 р.

Недостатньо доказів щодо ефективності медикаментозні терапії. У систематичному огляді п'яти досліджень за участю 272 осіб, які приймали амантадин, виявлено суперечливі ефекти (Руссі та співавт., 2007), а нещодавнє плацебо-контрольоване подвійне сліпе рандомізоване дослідження не дало позитивного результату (Nourbakhsh та співавт., 2021). Модафініл був ефективним у неконтрольованих дослідженнях; однак це не вдалося відтворити в контрольованих дослідженнях, насамперед через виражений ефект плацебо (Brown та співавт., 2010; Möller та співавт., 2011). Метилфенідат також неефективний (Nourbakhsh та співавт., 2021). Менш вивчені пемолін, L-карнітин, 4-амінопіридин і аспірин. Тут також не було доведено позитивного ефекту (Yang та співавт., 2017). У плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю 158 пацієнтів альфакальцидол (аналог вітаміну D)

привів до більшого зниження вираженості втоми, ніж плацебо (Achiron та співавт., 2015). Нещодавнє дослідження за участю 32 хворих на РС показало постійне покращення параметрів уваги та суб'єктивної втоми при застосуванні фампридину (Broicher та ін., 2018). Однак підтверджувальних досліджень для обох речовин ще немає. Антидепресанти (особливо СИЗЗС) ефективні при депресії (одночасно або окремо) (Veauthier та співавт., 2016), але, згідно з нашим досвідом, не впливають на втому.

Загалом жоден препарат не схвалений для лікування втоми, пов'язаної з РС. Згідно з рішенням G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, Об'єднаний федеральний комітет) від 19 травня 2011 року, амантадин також не підлягає відшкодуванню.

Позитивний вплив імунотерапії на втому або не досліджувався, або спостерігався лише у відкритих обсерваційних дослідженнях (глацирамеру ацетат, фінголімод і наталізумаб), або має сумнівну клінічну значущість (терифлуномід) (Voelker та співавт., 2016).

Рекомендація D20 (Консенсус): В окремих випадках можна розглядати можливість застосування терапії амантадином³⁹ (100-200 мг/добу, зверніть увагу на побічні ефекти: занепокоєння, розлади сну, набряки, затримка сечі при гіпертрофії передміхурової залози або підвищений внутрішньоочний тиск) або модафінілу⁴⁰ (50-200 мг/добу, зверніть увагу на побічні ефекти: головний біль, запаморочення, нервозність, тахікардію, підвищення рівня печінкових ферментів).

Перевірено у 2022 р

Рекомендація D21 (Консенсус): Антидепресанти (особливо СИЗЗС) можна використовувати у випадку (одночасно зі втомою або окремо) наявних депресивних настроїв, але не у випадку тільки втоми.

Перевірено у 2022 р.

³⁹ не можна призначати за рахунок GKV згідно з Додатком VI (частина B) Директиви про лікарські засоби (AM-RL)

⁴⁰ Застосування поза зареєстрованими показаннями

D.6 Когнітивні розлади

Визначення та функціональне значення

Когнітивні порушення при розсіяному склерозі спостерігаються приблизно у 2/3 хворих і в основному включають розлади уваги, пам'яті, концентрації уваги, виконавчих функцій і візуально-просторових порушень (Amato та ін., 2006; DeLuca, 2020), в меншій мірі - загальне інтелектуальне зниження. Когнітивні обмеження можна виявити вже на початку захворювання та у деяких пацієнтів із КІС (Johnen та співавт., 2019). Когнітивні розлади можуть виникати і у менш фізично інвалідизованих пацієнтів, але збільшуються протягом 10-20 років хвороби (Kalb та співавт., 2018) та призводять до труднощів у повсякденному житті та спричиняють передчасний вихід на пенсію приблизно у 50 % пацієнтів (Sterz та співавт., 2016; Flachenecker та співавт., 2017).

Необхідна діагностика

Необхідно зібрати анамнез, особливо щодо труднощів у повсякденному житті, навчанні та роботі, при цьому слід звернути увагу на розрізнення втоми та депресії (див. відповідні розділи цієї настанови). Основними та перевіреними методами скринінгу є тест на зіставлення символів та цифр (SDMT), і коротка міжнародна когнітивна оцінка для РС (BICAMS) (Goverover та співавт., 2016), а слуховий тест в поєднанні з усним пред'явленням числового ряду більше не рекомендується як ізольований тест (Kalb та співавт., 2018). У разі патологічних знахідок проводиться детальний нейропсихологічний тест, якщо можливо, за допомогою комп'ютерних програм (Kalb та співавт., 2018), оскільки це єдиний спосіб точно

зафіксувати когнітивний дефіцит і розпочати терапію, яка буде максимально цілеспрямованою.

Рекомендація D22 (сильний консенсус): Пацієнтів із РС слід особливо розпитати щодо когнітивних обмежень. Для об'єктивізації когнітивних порушень слід використовувати стандартизований скринінговий тест (наприклад, SDMT). У разі виявлення патології слід запропонувати детальне нейропсихологічне обстеження.

Перевірено у 2022 р.

Цілі терапії

Збереження когнітивних функцій або зменшення когнітивного дефіциту, комунікативних стратегій для компенсації дефіциту, уникнення вторинних розладів, т.я. соціальна дезадаптація, неможливість справлятися з вимогами повсякденного життя та роботи.

Терапія

Основними заходами є надання інформації про когнітивні порушення, терапія супутніх захворювань (особливо депресії, втоми, розладів сну), залучення соціального оточення та уникнення прийому ліків, що погіршують когнітивні функції (Kalb та співавт., 2018).

Медикаментозна терапія (наприклад, інгібітори ацетилхолінестерази, мемантин, модафініл, амантадин, гінгко білоба) не є ефективними згідно з поточними дослідженнями (Roy та співавт., 2016; Cotter та співавт., 2018). Вплив фампридину на когнітивні функції не доведений (Valet та співавт., 2019; Zhang та співавт., 2021). Відповідно до недавнього метааналізу, ХМТ, наприклад інтерферон-бета, глатирамеру ацетат або наталізумаб мають незначний позитивний вплив на когнітивні функції, але без будь-яких істотних відмінностей ефективності між препаратами або категоріями препаратів (Landmeyer та співавт., 2020). Тому перемикання між засобами ХМТ виключно через когнітивні порушення не є доцільним.

Більш ефективним є використання немедикаментозних заходів (відновні процедури, використання компенсаційних та адаптаційних стратегій). Тренування когнітивних функцій завжди має бути спрямоване на конкретне обмеження. Часто стає потрібною психотерапевтична підтримка та/або лікування антидепресантами, а також супутні методи релаксації та достатня тривалість терапії.

Увагу, зокрема її інтенсивність і вибірковість, а також стійкість до подразників, що її порушують, можна тренувати за допомогою персонального комп'ютера (Sokolov та співавт., 2018). Однак Кокранівський огляд (Rosti-Otajärvi & Hämmäläinen 2014) виявив лише низький рівень доказів, головним чином, через обмежене порівняння опублікованих досліджень. Поєднання когнітивного тренінгу з методами нейропсихологічної реабілітації (наприклад, навчання компенсаційним стратегіям), здається, сприяє уважності, а також вербальній і зоровій пам'яті (Rosti-Otajärvi та Hämmäläinen 2014). Крім того, покращуються суб'єктивне сприйняття когнітивних обмежень і способи боротьби з ними (Klein та співавт., 2019). Різні форми тренування пам'яті, такі як стратегії навчання (техніки запам'ятовування) або комп'ютерні когнітивні тренінги, мають лише незначний ефект (Taylor та співавт., 2016), тому зазвичай потрібні зовнішні засоби для пам'яті, такі як блокноти та нагадування (Henze та співавт., 2018).

Відповідно до нещодавнього систематичного огляду, терапевтичні методики, засновані на усвідомленості, мають сильний вплив на продуктивність пам'ять, тоді як вплив на увагу був менш вираженим; однак необхідні подальші дослідження (Han 2022). Фізична активність у формі регулярних тренувань може не тільки покращити фізичне функціонування при різних хронічних неврологічних захворюваннях, включаючи РС, але й позитивно вплинути на увагу та пам'ять, а також на виконавчі функції. (Dauwan та співавт., 2021). Пілатес та вправи на виконання подвійних завдань, також можуть покращувати когнітивні здібності хворих на РС, причому останні, здається, сприятливо впливають на виконавчі функції, зокрема (Rodriguez-Fuentes та співавт., 2022; Abasiyanik та Kahraman 2022).

Повні дані та коментар Комітету щодо немедикаментозного лікування порушень пам'яті та когнітивних функцій, наведено у настанові NICE Multiple sclerosis in adults: management. Evidence review for non-pharmacological management of memory and cognitive problems (Розсіяний склероз у дорослих: лікування. Огляд доказів для немедикаментозного лікування порушень пам'яті та когнітивних функцій, 2022 р.)

Рекомендація D23 (Консенсус): Якщо є когнітивні порушення, слід провести нейропсихологічне лікування, за необхідності з компенсаційним тренуванням (наприклад, з використанням методів запам'ятовування) та комп'ютерним навчанням, специфічним для розладу. В залежності від складності випадку, слід проводити реабілітацію в амбулаторних або стаціонарних умовах. Крім того, пацієнтів слід заохочувати до самостійної фізичної активності.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D24 (Консенсус): При когнітивних розладах медикаментозна терапія не повинна застосовуватися.

Оновлено у 2022 р.

D.7 Розлади з боку статевої сфери

Визначення та функціональне значення

Сексуальні розлади виникають у 40-80 % жінок з РС і у 50-90 % чоловіків (Altmann та співавт., 2021). Частота залежить насамперед від збільшення віку та, щодо РС, більшої тривалості захворювання, прогресуючого перебігу, більш виражених порушень (EDSS), втоми, нейрогенної дисфункції нижніх сечовивідних шляхів, когнітивних обмежень (Dunya та співавт., 2020), рухових розладів (спастичність, парези) і психологічної реакції на захворювання.

Розлади сексуальності у жінок в основному включають зниження лібідо та здатності до оргазму зі зниженою чутливістю в області статевих органів, а також зменшення виділення змазки та/або біль під час статевого акту (диспареунія) (Dunya та співавт., 2020). Чоловіки страждають від зниженого лібідо, еректильної дисфункції (ЕД) або передчасної або відсутньої еякуляції (Altmann та співавт., 2021). Деякі з цих симптомів можна співвіднести до уражень різних ділянок мозку за допомогою МРТ (Ramezani та співавт., 2022).

Сексуальна дисфункція не тільки обмежує пацієнтів, але часто також призводить до значних конфліктів з партнером. Для значної частки пацієнтів необхідний дружній діалог для лікування існуючого сексуального розладу (Beier та співавт., 2012).

Необхідна діагностика

Детальний статевий анамнез, включаючи партнера, неврологічний анамнез, оцінку поточного лікування з огляду на специфічні побічні ефекти (наприклад, при прийомі антидепресантів, бензодіазепінів, нейролептиків, протисудомних засобів, клонідину, блокаторів бета-адренорецепторів) та обмежувальні супутні симптоми (наприклад, виражена спастичність аддукторів, інфекції сечового міхура, нетримання сечі). Опитувальники, які можуть заповнювати пацієнти, наприклад анкета впливу РС на статеве життя (MSISQ) (Foley та співавт., 2013), на жаль, ще не доступні німецькою мовою.

Крім того, показано гінекологічне, урологічне, андрологічне, можливо, психіатричне/психологічне обстеження, рідко - нейрофізіологічне обстеження (наприклад, пудендальний SSEP, ЕМГ тазового дна).

Мета терапії

Покращення сексуального життя людей з РС та їхніх партнерів.

Терапія

Включає немедикаментозні та медикаментозні заходи. Однак необхідною умовою для успішної терапії є всебічне спілкування, а також консультування та раннє залучення партнера, особливо стосовно спілкування, сексуального задоволення та репродуктивних аспектів сексуальності (Beier та співавт., 2005, Guo та співавт., 2021, Nazari та співавт., 2020). Основна увага приділяється аспекту взаємовідносин.

Крім того, існує можливість використання психологічної та релаксаційної терапії, певної фізіотерапії та рухової терапії та/або медикаментозного лікування. Такі допоміжні засоби, як вакуумні насоси та хірургічні втручання (наприклад, протези статевого члена), більше не відіграють важливої ролі (рекомендації DGN щодо діагностики та терапії еректильної дисфункції (Haensch та співавт., 2018)). Слід уникати ліків, які можуть викликати або посилити сексуальну дисфункцію. Необхідно лікувати місцеву спастичність і симптоми нейрогенної дисфункції нижніх сечовивідних шляхів.

Рекомендація D25 (Сильний консенсус): У разі сексуальних розладів необхідно зібрати детальний статевий анамнез, у тому числі у партнера.

Оновлено у 2022 р.

Рекомендація D26 (Консенсус): Консультації з медичним спеціалістом у галузі сексу разом з партнером слід проводити на ранній стадії. Якщо необхідно, це слід супроводжувати сексотерапією.

Оновлено у 2022 р.

Немедикаментозна терапія

Психологічна терапія: Тим часом було опубліковано результати кількох контрольованих досліджень та оглядів психологічних втручань, які, у свою чергу, проводилися в основному в невеликих групах досліджуваних, але здебільшого описують (значне) покращення сексуальних функцій. Це включає в себе когнітивно-поведінкову терапію (КПТ), інформацію про хворобу плюс лікування симптомів, плюс консультування, плюс вправи з картографування тіла, тренування групової усвідомленості плюс йогу, поведінкову терапію, включаючи сексуального партнера, модель PLISSIT (модель статевої терапії) як комплексний поведінковий тренінг плюс структурований план лікування (Pöttgen та співавт., 2020, Kazemi та співавт., 2021).

Фізична терапія та ЛФК: У контрольованому дослідженні показано значне покращення сексуальних функцій у жінок за допомогою водної аеробіки 2-3 рази на тиждень (Sadeghi Bahmani та співавт., 2020). В огляді, який узагальнює кілька досліджень, показано вплив різних фізіотерапевтичних втручань, тренування м'язів тазового дна, у поєднанні з тренуванням усвідомленості на покращення сексуальних функцій і сексуального задоволення (Goral та співавт., 2021). Таке покращення завдяки тренуванню м'язів тазового дна також були виявлені в іншому недавньому огляді (Esteve-Rios та співавт., 2020). Тренування тазового дна без ($n = 10$) та в поєднанні з електростимуляцією ($n = 10$) і черезшкірною стимуляцією великогомілкового нерва (TPTNS, $n = 10$) також призводить до покращення м'язового тону та здатності до розслаблення, а також до підвищення сексуальної чутливості (Lúcio та співавт., 2014). Останні результати були підтвержені в нещодавно опублікованому неконтрольованому дослідженні за участю 30 пацієнтів з РС (Dunya та співавт., 2021).

Рекомендація D27 (Консенсус): Використання вправ для тазового дна та транскутанної стимуляції великогомілкового нерва (TPTNS) можна вважати методом покращення сексуальної функції.

Оновлено у 2022 р.

Медикаментозна терапія

Дотепер найбільш часто досліджували терапію еректильної дисфункції (ЕД), зокрема інгібітори фосфодіестерази-5 (PDE-5) силденафіл, тадалафіл і варденафіл (Landtblom та співавт., 2006; див. рекомендації DGN Діагностика та терапія еректильної дисфункції (Haensch та співавт., 2018)). Значний позитивний вплив на ЕД у чоловіків з РС було підтверджено в рандомізованому, контрольованому подвійному сліпому дослідженні з використанням

силденафілу в дозі 25-100 мг/добу (Fowler та співавт., 2005); в іншому дослідженні з використанням силденафілу в дозі 50-100 мг/добу ефект був значно нижчим (Safarinejad та співавт., 2009). Існують позитивні результати щодо тадалафілу в одному сліпому дослідженні (Francosmano та співавт., 2017) і неконтрольованому відкритому дослідженні (Lombardi та співавт., 2010). Два інших доступних інгібітори PDE-5 варденафіл і аванафіл, ймовірно, матимуть подібні ефекти, але відрізняються за фармакокінетикою та побічними ефектами (Haensch 2018). Якщо ефект інгібіторів PDE-5 недостатній, згідно з рекомендаціями DGN, лікування алпростадиллом доступне у вигляді кавернозної аутоін'єкційної терапії (SCAT) або трансуретрального застосування (MUSE) (Haensch та співавт., 2018).

Рекомендація D28 (Сильний консенсус): Еректильну дисфункцію слід лікувати за допомогою інгібіторів фосфодіестерази-5 (PDE-5) відповідно до рекомендацій настанови DGN щодо діагностики та терапії еректильної дисфункції на додаток до консультації зі спеціалістом із сексуальної медицини⁴¹.

Змінено у 2022 р.

В огляді щодо ефектів синтетичного стероїду тиболону було підтверджено його позитивний вплив на раніше знижене змащення та диспареунію, що зумовлювалася цим (Davis 2002). У меншому рандомізованому контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із РС із сексуальною дисфункцією, пов'язаною з РС, не вдалося продемонструвати жодного позитивного ефекту силденафілу, окрім посилення змащення (Dasgupta та співавт., 2004).

⁴¹ не можна призначати за рахунок GKV згідно з Додатком II Директиви про лікарські засоби (AM-RL).

У неконтрольованому пілотному дослідженні за участю 31 пацієнта з РС із сексуальною дисфункцією ін'єкції онаботулотоксину А (100 одиниць) у детрузор сечового міхура дозволили досягти значного покращення лібідо, змащення та оргазму, особливо якщо також було нетримання сечі (Giannantoni та співавт., 2015).

У нещодавньому огляді методів лікування статевої дисфункції у жінок з РС було підсумовано, що (загалом у дуже невеликій кількості досліджень) сексуальна терапія, ботулінічний токсин А, вправи для тазового дна та пристрої для вагінальної стимуляції можуть покращити деякі аспекти жіночої сексуальності, тоді як силденафіл, йога та тренування усвідомленості досягають успіху набагато меншою мірою (Esteve-Rios та співавт., 2020).

Рекомендація D29 (Консенсус): У разі зниженого лібідо або диспареунії можна розглянути застосування гормонального препарату, наприклад тиболону⁴².

Змінено у 2022 р.

D.8 Нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів

Визначення та функціональне значення

Нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів (НДНСШ) зустрічається при РС із поширеністю від 65% до 88% (Koldewijn та співавт., 1995; Nazari та співавт., 2020) і приблизно так само часто при КІС (di Filippo та співавт., 2014), розладах спектру оптиконеуромієліту (Gupta та співавт., 2020) та захворюваннях, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну (Jarius та співавт., 2016). Симптоми часто пригнічуються або не повідомляються через сором і пов'язані зі значним зниженням якості життя. Висока поширеність НДНСШ (51,9% - 79,2%) також була виявлена в усіх уродинамічних

дослідженнях з хворими на РС, у яких не було урологічних симптомів (Tadauyon та співавт., 2012; Domurath та співавт., 2020; Beck та співавт., 2022), так що новіші рекомендації - проводити обстеження урологічно безсимптомних пацієнтів на наявність НДНСШ (наприклад, Ghezzi та співавт., 2016; Medina-Polo та співавт., 2020).

У випадку НДНСШ виділяють такі стани:

- нейрогенна гіперактивність детрузора: мимовільне скорочення детрузора під час фази наповнення сечового міхура з підвищеною частотою сечовипускання та/або нетриманням сечі
- нейрогенна недостатня активність детрузора: низький тиск сечовипускання у фазі випорожнення сечового міхура з подовженим часом сечовипускання та/або неповним спорожненням сечового міхура
- нейрогенний детрузор, що не скорочується: відсутність і неможливість скорочення детрузора для сечовипускання
- диссинергія сфінктера детрузора: мимовільне скорочення парауретральних поперечносмугастих м'язів зовнішнього сфінктера сечового міхура, пов'язане зі скороченням детрузора
- змінене сприйняття наповнення сечового міхура (підвищена, знижена, відсутня або не нормальна чутливість сечового міхура).

Надмірна активність детрузора є найпоширенішим типом НДНСШ при РС (64 %), тоді як недостатня активність зустрічається набагато рідше (12-20 %) (Litwiller та співавт., 1999; Stoffel 2017). Тип дисфункції не можна визначити за урологічними симптомами (Haggiag та співавт., 2017).

⁴² Застосування поза зареєстрованими показаннями

При РС НДНСШ може призвести до рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів аж до уросепсису, розладів сну внаслідок ніктурії (таким чином посилюючи втому) і болю в сечовому міхурі та нижній частині живота, часто з посиленням спастичності. Понад 12 % пацієнтів з РС мають рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) (>2 ІСШ за 6 місяців або >3 ІСШ за 12 місяців (Каріса-Торчезевська та співавт., 2020)). Інфекції сечовивідних шляхів спричиняють 30-50 % невідкладних госпіталізацій пацієнтів з РС (наприклад, Maggie та ін., 2014 р.) Також можуть виникати морфологічні зміни сечовивідних шляхів, ураження нирок, сечокам'яна хвороба та рак сечового міхура. Психосоціальні наслідки хвороби також серйозні: сором, соціальна замкнутість, обмежене статеве життя, значне зниження якості життя пацієнта.

Необхідна діагностика

Конкретні запитання щодо проблем із сечовипусканням (наприклад, імперативні позиви до сечовипускання, полакіурія, ніктурія, нетримання сечі), ведення щоденника сечовипускання протягом 3 днів (доступний, наприклад www.kontinenz-gesellschaft.de), (повторні) визначення залишкової сечі, лабораторні (параметри затримки сечі, аналіз сечі, мікробіологія/антибіограма, якщо необхідно) та подальша урологічна діагностика: урофлоуметрія, уродинаміка. Наступних чотирьох параметрів достатньо для діагностики НДНСШ: залишкова сеча (>70 мл), частота сечовипускань (>13/день), наявність ІСШ за останні шість місяців, наявність нетримання сечі. Уродинаміка не є обов'язковою (Domurath та співавт., 2020). Крім того, об'єм сечовипускання нижче 250 мл свідчить про НДНСШ при РС (Beck та співавт., 2022).

Рекомендація D30 (Сильний консенсус): Всіх пацієнтів з РС слід активно розпитувати про дисфункцію сечового міхура (НДНСШ), особливо полакіурію/ніктурію, імперативні позиви до сечовипускання, епізоди нетримання сечі, уповільнене сечовипускання/затримку сечі та частоту інфекцій сечовивідних шляхів за останні шість місяців.

Змінено у 2022 р.

Цілі терапії

Поліпшення накопичувальної функції сечового міхура (фаза зберігання низького тиску, максимально повне спорожнення), нормалізація частоти сечовипускань, відновлення сечовипускання, уникнення ускладнень (рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів, уросепсис, ураження верхніх сечових шляхів, утворення конкрементів у нирках, порушення функції нирок) і покращення якості життя.

Терапія

Лікування НДНСШ при РС проводиться урологом, який має кваліфікацію в терапії нетримання сечі, але в тісній співпраці з лікуючим неврологом (зокрема, координація лікування). Його/її також слід поінформувати про загальні варіанти лікування.

Основними заходами є:

- інформування про симптоми НДНСШ та можливі ускладнення, достатню та рівномірно розподілену кількість пиття, індивідуально сплановані інтервали сечовипускань, відсутність затримки сечовипускання (Haensch та співавт., 2020; Blok та співавт., 2022)
- календар сечовипускання, тренування сечового міхура (Wallace та співавт., 2004)
- поради щодо будь-яких необхідних допоміжних засобів: вкладиші, краплєвловлювачі, підгузки та зовнішні засоби для дренажу сечі, такі як презервативи, пісуари, клейкі системи (для чоловіків).

Крім того, доступні немедикаментозні, медикаментозні та інвазивні або хірургічні методи лікування (Henze та співавт., 2018).

Немедикаментозна терапія включає тренування м'язів тазового дна з електростимуляцією або без неї (Lúcio та співавт., 2010 та 2016; Ferreira та співавт., 2016), лише електростимуляцію (інтраанальна, вагінальна), ЕМГ методом біологічного зворотного зв'язку (пристрої TENS) та черезшкірну електричну стимуляцію великогомілкового нерва з внутрішньої сторони стопи (TPTNS) (Lúcio та співавт., 2016; Zessa та співавт., 2016; Guitonavard та співавт., 2022).

Комплексна урологічна реабілітація з детальною урологічною діагностикою (тип нейрогенної дисфункції, вимірювання залишкової сечі, уросонографія та уродинаміка), щоденник сечовипускань, баланс рідини, лабораторні дослідження, тренування сечового міхура, тренування м'язів тазового дна, тренування спорожнення сечового міхура, навчання переривчастій самокатетеризації (ISK), якщо необхідно, і можливості профілактики інфекції призводять до значного покращення функції сечового міхура та якості життя пацієнта (Khan та співавт., 2010).

Лише деякі з наступних лікарських засобів медикаментозної терапії були спеціально досліджені з огляду на їх вплив у пацієнтів з РС, але вони вже давно використовуються для цих показань відповідно до відповідних урологічних рекомендацій (Henze та співавт., 2018; Kutzenberger та співавт., 2022):

- Антихолінергічні/антимускаринові: оксibuтинін, толтеродин (застереження: погіршення когнітивних функцій (Morrow та співавт., 2018), закрепи)
- Можливо, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СИЗСІН) при стресовому нетриманні сечі та гіперактивному сечовому міхурі (наприклад, дулоксетин, особливо з одночасною депресією), канабіноїди при імперативному нетриманні сечі⁴³ (менша кількість епізодів нетримання) (Youssef та співавт., 2017) або селективний агоніст β -3-адренорецепторів мірабегрон⁴⁴ для лікування гіперактивного сечового міхура. При цих методах лікування необхідні регулярні перевірки залишкової сечі. Можлива комбінація антимускаринового засобу з мірабегроном.

- Альфа-блокатори та спазмолітики (баклофен) для пригнічення сфінктера сечового міхура при розладах сечовипускання
- Десмопресин для зменшення ніктурії/полакіурії (переривчаста терапія). Існує огляд кількох контрольованих досліджень за участю пацієнтів з РС (Vosma та співавт., 2005). Препарат – як одноразове застосування – корисний для діяльності поза домом (шопінг, похід у кіно, театр, тривалі подорожі тощо), але не підходить для тривалої терапії. Важливо суворо дотримуватися протипоказань, особливо це стосується серцевої та ниркової недостатності. Не слід перевищувати дозу 20 мкг/добу інтраназально. Наразі недостатньо доказів для безперервного лікування ніктурії (Phé та співавт., 2019).
- Антибіотики для лікування гострих інфекцій сечовивідних шляхів. Бо часто за наявності інфекції сечовивідних шляхів (рецидивуючі інфекції, декілька збудників, супутня імунотерапія) рекомендується мікробіологічне дослідження та достатньо тривала терапія (Henze та співавт., 2018).
- Метіонін, маноза (Phé та співавт., 2017) для профілактики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів - на додаток до уникнення формування залишкової сечі та постійного відведення сечі. Додатки з журавлини, ймовірно, недостатньо ефективні (Gallien та співавт., 2014). Значення тривалої антибіотикотерапії є суперечливим.

Рекомендація D31 (Консенсус): Якщо необхідна медикаментозна терапія, це слід узгодити з лікуючим урологом – особливо якщо застосовують супутню терапію та/або наявні інші симптоми РС – зокрема застосування антихолінергічних та антиспастичних препаратів, лікування інфекцій сечовивідних шляхів.

Перевірено у 2022 р.

⁴³ Застосування поза зареєстрованими показаннями

⁴⁴ GKV: Фіксована різниця в ціні за рахунок пацієнта

Рекомендація D32 (Консенсус): Якщо полакіурія та імперативні позиви до сечовипускання зберігаються, подальшу процедуру слід обговорити з лікуючим урологом (інтермітуюча самокатетеризація, сакральна нейромодуляція).

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D33 (Консенсус): У разі стійких до терапії симптомів імперативного позиву до сечовипускання можна проводити інтермітуючу терапію назальним десмопресином із суворим дотриманням протипоказань (серцева та/або ниркова недостатність).

Ефект наступних інвазивних та хірургічних заходів переважно також досліджувався у пацієнтів з РС:

- Значення інтермітуючої самокатетеризації (ISK) у випадку стійкого підвищеного об'єму залишкової сечі (> 100 мл) було неоднократно підтверджено (Fowler та співавт., 2009; Domurath та співавт., 2014; Haensch та співавт., 2020; Blok та співавт., 2022; Kutzenberger та співавт., 2022), за умов належного навчання. Необхідною умовою є відсутність відповідних розладів зору, обмеження дрібної моторики рук і кистей та/або когнітивних обмежень. Переривчаста самокатетеризація повинна бути інтегрована в загальну урологічну концепцію (Webb та співавт., 1990; Джеймс та співавт., 2014).

- У разі гіперактивності детрузора та непереносимості пероральних антихолінергічних препаратів ін'єкція ботулотоксину А в детрузор сечового міхура (Schurch та Carda 2014) у різних дозах виявилася дуже ефективною (Cruz та співавт., 2011; Schurch та співавт., 2014; Tullman та співавт., 2018). Ботулінічний токсин А при гіперактивності детрузора також може

бути терапією першої лінії (поза зареєстрованими показаннями). Альтернативою є внутрішньоміхурова інстиляційна терапія розчином оксibuтиніну (Phé та співавт., 2018).

- Ефективність сакральної нейромодуляції при резистентному до лікування гіперактивному сечовому міхурі була підтверджена кількома дослідженнями (Rahnama'i 2020). Цей метод неефективний при гіпоактивності детрузора (Minardi та Muzzonigro 2012).

- Встановлення трансуретрального або надлобкового постійного сечовідведення може призвести до значних ускладнень, зокрема до інфекцій і навіть уросепсису. Якщо постійне дренивання неминуче, перевагу надають надлобковій міхурово-фістульній фістулі, щоб захистити уретру від розвитку некрозу, запалення та стриктур.

- Цінність інших хірургічних процедур (сфінктеротомія, імплантація стента для дисинергії сфінктера детрузора, аутоаугментація сечового міхура) не може бути оцінена через недостатність доказів (Utomo та співавт., 2014). Такі процедури, як ілеальний кондуїт або аугментація клубової кишки, слід розглядати як крайній засіб при РС (Guillotreau та співавт., 2012; Kalkan та співавт., 2019).

Рекомендація D34 (Сильний консенсус): У зв'язку з можливими ускладненнями показання до відведення сечі мають бути суворими та завжди підтверджуватися під час міждисциплінарної консультації. Надлобкове відведення однозначно краще трансуретрального.

Перевірено у 2022 р.

Допоміжні засоби

Вони в основному розглядаються після вичерпання вищевказаних заходів лікування та збереження урологічних симптомів, особливо нетримання сечі. Їх можна використовувати після детальної консультації (бажано уролога або постачальника медичних засобів): вкладки, краплевловлювачі, пелюшки, презервативи, пісуари, клейкі системи (в наявності для чоловіків).

D.9 Нейрогенні порушення функції кишківника

Визначення та функціональне значення

Нейрогенна кишкова дисфункція (НКД) виникає у 39 % - 73 % людей з РС (Preziosi та співавт., 2018) і іноді призводить до значних функціональних порушень (Aguilar-Zafra та співавт., 2020). НКД проявляється як хронічний запор або нетримання калу. Нерідко обидва симптоми виникають разом, майже завжди разом із нейрогенною дисфункцією нижніх сечовивідних шляхів (наприклад, Preziosi та Emmanuel 2009).

Хронічний запор характеризується утрудненим випорожненням протягом щонайменше трьох місяців плюс два з наступних симптомів: менше трьох випорожнень на тиждень; Здебільшого твердий стілець, напруження при дефекації, відчуття неповного випорожнення, потреба в ручній підтримці. Функціональні розлади є причиною або посилюють симптоми вегетативної нервової системи, зневоднення, відсутність фізичних вправ і прийом деяких ліків (включаючи антихолінергічні засоби, опіюїди).

Відповідно до ВООЗ, нетримання калу визначається як повторне неконтрольоване витікання калу. При важких запорах з великою кількістю калу в дистальному відділі ободової і прямої кишки можливе постійне рефлекторне розслаблення внутрішнього сфінктера прямої кишки з нетриманням при переповненні.

При хронічних запорах існує ризик вторинних ускладнень (гемороїдальні кровотечі, дивертикуліт, ректоцеле). Можливими наслідками є біль, сором і розчарування, депресія та соціальне відсторонення, зниження якості життя, порушення статевого життя та, у випадку нетримання сечі, підвищені вимоги до догляду та підвищений ризик пролежнів (Dibley та співавт., 2017).

Необхідна діагностика

Про кишкову дисфункцію потрібно активно розпитувати, оскільки це один з найбільш часто приховуваних симптомів: частота, природа або причина дефекації, інші кишкові захворювання (наприклад, хвороба Крона, виразковий коліт), попередні терапії/операції, біль, метеоризм тощо. Особливе клінічне значення мають тонус сфінктера, анальний рефлекс і кашльовий рефлекс. В окремих випадках можуть знадобитися нейрофізіологічні обстеження (ЕМГ сфінктера, бульбокавернозний рефлекс, пудендальний SSEP і пудендальна нейромодуляція) та консультація інших спеціалістів (гастроентеролог, проктолог).

Цілі терапії

Нормалізація частоти дефекації, досягнення утримання стільця; уникнення ускладнень (субілеус, пролежні); підвищення якості життя.

Терапія

Існує ще мало доказів із досліджень щодо лікування дисфункції кишечника, пов'язаної з РС (Coggrave та співавт., 2014). Це стосується, зокрема, змін у дієті, фізіотерапії, включаючи тренування м'язів тазового дна, електростимуляції, різних ліків (переважно поза зареєстрованими показаннями) та допоміжних засобів (включаючи анальні тампони). Навпаки, масаж товстої кишки, рефлексотерапія стоп, кишкові іригаційні системи (трансанальне зрошення) і черезшкірна стимуляція заднього великогомілкового нерва (PPTNS) вивчалися в різних дослідженнях і були визнані ефективними на основі переважно слабких доказів.

Медикаментозна терапія

Існує ризик, що лікарські засоби, наприклад при застосуванні надто високих доз під час лікування запору погіршують одночасно нетримання сечі. Згадані варіанти лікування ґрунтуються на багаторічному практичному досвіді лікування нейрогенної кишкової дисфункції у сенсі експертного висновку (наприклад, Feneberg 2005) і, за результатами вищезазначеного дослідження, підсумовані нижче:

Рекомендація D35 (Консенсус): У разі нейрогенної кишкової дисфункції слід розглянути такі заходи (сильні сторони рекомендацій у таблиці: А = необхідно; В = слід; 0 = може).

При запорах	<p>Немедикаментозні методи лікування Достатня кількість рідини (1,5-2 л на добу) (А), при необхідності додатковий фруктовий сік (Б). Змішана дієта з високим вмістом клітковини (В). ЛФК, лікувальна фізкультура, стояча підставка, силові тренажери для ніг (А). Тренування м'язів тазового дна, масаж товстої кишки, біологічний зворотний зв'язок, рефлексотерапія стоп (0). При відсутності ефекту трансанальне зрошення (Б); ручне очищення (В), підйом/опускання вихідних отворів (0).</p>	<p>Медикаментозна терапія Для твердого стільця: лактулоза або макрогол (зверніть увагу: пізніше може бути надто м'який кал) (А). Гліцеринові супозиторії для спорожнення прямої кишки, при необхідності клізми (Б), при необхідності стимулюючі проносні засоби кожні 3-4 дні (0). Ботулінічний токсин (В) при болючих спазмах сфінктера. Без антиспастичних препаратів (В). У разі сильного метеоризму: диметикон (В).</p>
-------------	---	--

При нетриманні	<p>Індивідуальна зміна дієти, відсутність подразників, таких як кава, алкоголь і вугільна кислота, продукти, що стимулюють газоутворення або кишечник (B).</p> <p>Уникайте надто м'якого стільця (зверніть увагу: проносні засоби при супутніх запорах) (A).</p> <p>Цілеспрямоване регулярне очищення, наприклад трансанальне зрошення (B).</p> <p>Можливо, тренування м'язів тазового дна та/або електростимуляція (PPTNS) (B).</p> <p>За необхідності належне забезпечення допоміжними засобами: для пацієнтів, які можуть ходити, наприклад внутрішньоанальні тампони (A).</p>	<p>Можливо, лоперамід після кожної діареї (зверніть увагу: пізніше може бути запор) або антихолінергічні засоби (наприклад, бутилскополамін, амітриптилін) (0).</p>
----------------	---	---

Перевірено у 2022 р.

D.10 **Порушення рухів очних яблук**

Визначення та функціональне значення

Порушення рухів очних яблук включають розлади окорухової функції внаслідок парезу м'язів ока (особливо відвідного та окорухового нервів), між'ядерну офтальмоплегію (INO) та різні форми ністагму, зокрема ністагм догори/донизу та ністагм фіксації маятника (FPN). Ці симптоми призводять до розмитості зору, двоїння та осцилопсії, порушення рівноваги. У разі ністагму, можливо, доведеться виявити вроджену причину, у разі парезу очних м'язів і т.д. - очну міастенію. Більшість із цих симптомів також можуть виникати під час загострення РС (тоді в першу чергу необхідне лікування загострення: див. розділ A.2.), але частіше розвиваються лише в міру прогресування хвороби (Henze та співавт., 2018).

Необхідна діагностика

Клінічний огляд/окуляри Френзеля, при необхідності електроністагмографія.

Цілі терапії

Зменшення розмитості зору, двоїння в очах, осцилопсії та порушень рівноваги.

Терапія

Складається переважно з медикаментозного лікування, для якого немає вагомих доказів (Henze та співавт., 2018). Мемантин, габапентин і баклофен були досліджені при фіксаційному маятниковому ністагмі (Averbuch-Heller та співавт., 1997; Starck та співавт., 1997 та 2010; Vandini та співавт., 2010; Thurtell та співавт., 2010; Thurtell & Leigh 2010). У нещодавно опублікованому дослідженні мемантин 10 мг 4 рази на добу і габапентин 300 мг 3 рази на добу (кожен з 9-денною фазою титрування) значно зменшили маятниковий ністагм і покращили деякі функції зору, але габапентин переносився краще (Nerrant та співавт., 2020). Баклофен 5 мг 3 рази на добу також часто допомагає при ністагмі (Dieterich та співавт., 1991). Ботулінічний токсин А також неодноразово вводили в очні м'язи; про наявність відповідних побічних ефектів не повідомлялося (Helveston & Pogrebniak 1988; Leigh та співавт., 1992; Menon and Thaller 2002). Застосування амінопіридинів при ністагмі оптимістично, але ще не було систематично досліджено у пацієнтів з РС. Проте спроба лікування цих форм ністагму – незалежно від етіології – виглядає доцільною (Kalla та співавт., 2011; Strupp та співавт., 2017).

Однак ефективність згаданих медикаментозних методів лікування часто обмежена, тому їх слід застосовувати, зокрема, у разі серйозних виснажливих симптомів, однак, лише на пробній основі, наприклад 6-8 тижнів.

Лікування за допомогою призм також було запропоновано при збільшенні ністагму, незалежно від його етіології (Thurtell & Leigh 2010). Пацієнти з між'ядерною офтальмоплегією та з часто вираженим зміщенням очей рідко повідомляють про двоїння в очах. Тоді терапія не

потрібна. У разі двоїння в очах може бути корисним щодня закривати одне око або використовувати призму. Коригувальні операції можуть мати сенс лише у випадку фіксованих несумісностей.

Рекомендація D36 (Сильний консенсус): У разі набутого (маятникового) ністагму можна пробно використовувати габапентин (900-1200 мг/добу) і мемантин (40-60 мг/добу), при ністагмі догори/донизу бажано баклофен 5 мг 3 рази на добу, якщо необхідно, також 4-амінопіридин 10 мг 3 рази на добу⁴⁵. Результати відповідної у терапії слід перевірити впродовж 6-8 тижнів і припинити, якщо немає ефекту. Якщо ефекту немає, можна також розглянути питання про застосування призми.

Змінено у 2022 р.

Рекомендація D37 (Консенсус): У разі двоїння в очах, що виснажує, слід спробувати терапію, прикриваючи одне око щодня або за допомогою призми.

Перевірено у 2022 р.

D.11 Біль

Визначення симптому та функціональне значення

Біль і сенсорні розлади є частими симптомами РС із поширеністю до 80 % (Foley та співавт., 2013). Однак епідеміологічні дані значно різняться, оскільки опубліковані дослідження зазвичай відрізняються за визначенням «болю» (наприклад, м'язово-скелетний біль/невропатичний біль/будь-який біль) і за «поширеністю» (тривалість і час болю, наприклад поточний/постійний/епізодичний) і у виборі пацієнтів (з різним прогресуванням, тяжкістю і тривалістю РС) і тому часто демонструють дуже чіткі відмінності.

За етіологією необхідно розрізнити ноцицептивний і нейропатичний біль при РС (Truini та співавт., 2013). Можна виділити клініко-феноменологічний біль і сенсорні розлади при РС. (O'Connor та співавт., 2008; Röhlmann та Feneberg 2008):

⁴⁵ Застосування поза зареєстрованими показаннями

- Центральний нейропатичний біль або аномальні відчуття, безперервні або періодичні, причиною яких є, перш за все, основне захворювання (ураження соматосенсорної системи), наприклад біль у кінцівках, невралгія трійчастого нерва, симптом Лермітта, біль при рухах очима при невриті зорового нерва

- Біль опорно-рухового апарату, який вважається або первинним (наприклад, пов'язаний зі спастичністю, болісними тонічними спазмами), або переважно вторинним або реактивним (наприклад, біль у спині).

- Біль з етіологічно неясним зв'язком (наприклад, варіанти головного болю)

- Біль як побічний ефект імуномодуючої терапії при РС

Біль є більш поширеним (Jones та співавт., 2008) і сильнішим (Svendson та співавт., 2003) у людей з РС порівняно з популяцією без РС. На момент першого діагнозу РС поширеність болю (будь-якого типу) вже становить приблизно 20 % (O'Connor та співавт., 2008). Тривалість, тяжкість і перебіг РС (вищий EDSS і хронічно прогресуючі форми) є ймовірними факторами ризику виникнення болю (Solaro та співавт., 2004). Поширеність нейропатичного

боллю є досить низькою на початку захворювання і пов'язана не лише з EDSS, але й із тяжкістю втоми та депресивних симптомів (Heitmann та співавт., 2016; Heitmann та співавт., 2020).

Біль при РС має значний негативний вплив на якість життя (Svendsen та співавт., 2005). Крім того, біль або сенсорний дискомфорт при РС часто ігноруються лікарями або не лікуються належним чином (Svendsen та співавт., 2005; Flachenecker та співавт., 2008).

Нейропатичний біль дуже поширений при NMOSD (Auzenberg та співавт., 2021; Fujihara та співавт., 2021) і іноді є провідним симптомом, який дозволяє клінічно диференціювати NMOSD від РС.

Необхідна діагностика

Інструменти анамнезу, скринінгу та оцінки для реєстрації хронічного боллю, наприклад Короткий опитувальник боллю, Візуальна аналогова шкала, PainDETECT (Gürkan та Gurkan 2018).

Цілі терапії

Полегшення боллю або неприємних сенсорних розладів, покращення якості життя, а також участь у терапії та її дотримання.

Терапія

На сьогодні ще недоступні дослідження, які чітко вивчають лікування боллю при РС і відповідають сучасним вимогам до контрольованих рандомізованих досліджень. Однак невеликі більш ранні дослідження дозволяють зробити висновок, що терапія боллю при РС може ґрунтуватися на рекомендаціях щодо терапії боллю в цілому (Solaro та співавт., 2010).

Рекомендація D38 (сильний консенсус): При лікуванні боллю при РС слід керуватися Стадійною схемою лікування боллю ВООЗ, Національною клінічною настановою «Неспецифічний біль у попереку»⁴⁶ та методичними рекомендаціями Німецького товариства неврології «Діагностика та неінтервенційна терапія хронічного нейропатичного боллю»⁴⁷.

Перевірено у 2022 р.

⁴⁶ Німецька медична асоціація et al. 2017

⁴⁷ Schlereth et al. 2019

Однак переносимість препаратів, які часто використовуються для терапії нейропатичного боллю, у хворих на розсіяний склероз часто буває гіршою. Блокатори натрієвих каналів (особливо карбамазепін) мають дуже вузький терапевтичний діапазон при РС. Таким чином, навіть низькі дози можуть призвести до погіршення неврологічних функцій, яке навіть можна прийняти за загострення (Ramsaransing et al. 2000; Solaro et al. 2005).

Невралгія трійчастого нерва, яка часто зустрічається при РС (Houshi et al. 2022), відрізняється від класичної невралгії трійчастого нерва згідно з чинною класифікацією IHS (International Headache Society) як вторинна невралгія трійчастого нерва; однак терапевтичні можливості по суті однакові (див. також розділ D.15. «Пароксизмальні симптоми» цієї настанови).

Терапія боллю, пов'язаного зі спастичністю, є особливим випадком, оскільки у великих і методологічно високоякісних дослідженнях терапії спастичності біль часто розглядався як вторинна кінцева точка, і лікування спастичності має протибольову ефективність. Також було

доведено ефективність канабіноїдів, особливо при спастичності, а дані про первинний вплив на нейропатичний біль все ще нез'ясовані (Filippini et al. 2022).

Рекомендація D39 (сильний консенсус): Терапія болю, пов'язаного зі спастичністю при розсіяному склерозі, повинна ґрунтуватися на рекомендаціях щодо лікування спастичності, наведених у цій настанові.

Перевірено у 2022 р.

Головний біль, особливо мігрень, ймовірно, часто виникає при РС (Gebhardt et al. 2022), іноді також в результаті імунотерапії (Pereira et al. 2022). Однак лікування головного болю у пацієнтів з РС суттєво не відрізняється від загального лікування головного болю (Husain et al. 2018).

Рекомендація D40 (сильний консенсус): Терапія головного болю при РС (невідкладна терапія та профілактика) має ґрунтуватися на методичних рекомендаціях Німецького товариства неврології «Лікування нападів мігрені та профілактика мігрені»⁴⁸ та «Терапія епізодичного та хронічного головного болю напруги та інших хронічних щоденних головних болей»⁴⁹.

Перевірено у 2022 р.

Немедикаментозні методи лікування також багато в чому впливають на симптом болю при РС (Nadoush et al. 2022) і тому повинні бути частиною терапевтичного підходу.

D.12 Дизартрія/дизартрофонія

Визначення та функціональне значення

Дизартрія (порушення артикуляції внаслідок парезу та порушення координації мовних м'язів) або дизартрофонія (додаткове порушення функціональних систем дихання, резонансу та фонації, необхідних для мовлення) призводять до часто вираженого порушення здатності до спілкування - аж до нерозбірливої мови і внаслідок цього значної обмеженості психосоціальних контактів. Слід розрізняти пароксизмальну дизартрію (див. розділ D.15. «Пароксизмальні симптоми» цієї настанови).

⁴⁸ Diener et al. 2018

⁴⁹ Straube et al. 2014

Необхідна діагностика

Для цього проводиться логопедичне та, за необхідності, фоніатричне обстеження відповідно до методичних рекомендацій «Нейрогенні порушення мовлення (дизартрія)» Німецького товариства неврології (Askermann та співавт., 2018): Визначення індивідуального профілю та тяжкості мовного розладу, а також ступеня потреби та можливості лікування, анамнезу, огляду рухових процесів при говорінні, слухової оцінки усного висловлювання.

Цілі терапії

Краще розуміння та комунікативні навички, уникнення соціальної ізоляції.

Терапія

- лікувальні вправи
- стратегія компенсації
- постачання засобів зв'язку (включаючи засоби електронного зв'язку - з відповідними когнітивними налаштуваннями)
- рідше - медикаментозні та хірургічні заходи.

Рекомендація D41 (Сильний консенсус): Логопедична діагностика та індивідуальна терапія повинні проводитися відповідно до методичних рекомендацій DGN щодо нейрогенних розладів мови (дизартрія)⁵⁰.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендації щодо індивідуальної терапії на основі доказів наразі неможливі через відсутність досліджень. Однак у нещодавно опублікованому рандомізованому контрольованому дослідженні 44 пацієнти з РС з гіпофонією лікувалися або за допомогою голосової техніки Лі Сільвермана (група 1, LSVT-LOUD®, див. також методичні рекомендації DGN щодо ідіопатичної хвороби Паркінсона (Deuschl та співавт., 2016), або за допомогою традиційної терапії (група 2), кожна з яких включала чотири сеанси по 45 хв. на тиждень протягом чотирьох тижнів. Під час останнього контрольованого обстеження через 15 місяців після закінчення терапії в групі 1 порівняно з групою 2 були досягнуті значно кращі результати в говорінні (монологи), а також у вокалізації та побудові речень. 43,7 % групи 1 і 10 % групи 2 досягли повного відновлення сили голосу (Crispiatico et al. 2022).

Рекомендація D42 («більшість згодні»): Якщо гіпофонія є поширеною, тренування голосу за Лі Сільверманом можна розглядати як метод лікування відповідно до сучасних рекомендацій при ідіопатичній хворобі Паркінсона.

Оновлено у 2022 р.

Існує мало даних щодо медикаментозної терапії фампридином (2 x 10 мг/добу): у плацебо-неконтрольованому відкритому дослідженні (n = 50) вільне володіння словом покращилося у 40 % пацієнтів (у тому числі без покращення параметрів ходи) (Magnin et al. 2015), а також покращилися комунікативні навички у трьох осіб з важкою дизартрією, пов'язаною з РС (Schmidt et al. 2013).

Через велике значення дизартрії для якості життя хворих на РС завжди показана спроба медикаментозної терапії.

Рекомендація D43 (сильний консенсус): У випадках вираженої дизартрії та недостатнього покращення за допомогою логопедичної терапії можна розглянути спробу лікування фампридином⁵¹.

Перевірено у 2022 р.

⁵⁰ Ackermann et al. 2018

⁵¹ Застосування поза зареєстрованими показаннями

Рекомендація D44 (Консенсус): Якщо адекватна комунікація не може бути досягнута за допомогою лікувальної фізкультури та медикаментозної терапії, слід надати допоміжні засоби комунікації, в тому числі електронні (з вичерпним інструктажем щодо їх використання).

Перевірено у 2022 р.

D.13 Дисфагія

Визначення та функціональне значення

Нейрогенна дисфагія переважно вражає оральну та/або глоткову фазу процесу ковтання. Серйозними ускладненнями є зневоднення, недоїдання, аспірація з потенційно небезпечною для життя аспіраційною пневмонією, іноді також після «тихої» аспірації через зниження чутливості глотки (відсутність рефлексорного кашлю), а також втрата задоволення від їжі та

пиття, соціальна ізоляція, погіршення самообслуговування та якості життя. Поширеність зростає зі збільшенням EDSS і тривалості захворювання і особливо висока при ураженнях стовбура мозку (Solaro et al., 2013; Alali et al., 2018).

Необхідна діагностика

Легка дисфагія часто залишається непоміченою хворими. Тому вони зазвичай повідомляють про перші труднощі з ковтанням лише тоді, коли дисфагія прогресує, і про ці симптоми потрібно активно запитувати (Printza et al., 2020): ковтання, гіперсаливація, регургітація в носі, «вологий» голос після ковтання, повторна потреба ковтати для спорожнення глотки, зміна положення голови при ковтанні, застрягання їжі в горлі, напади кашлю та задухи під час їжі, зменшення кількості їжі чи пиття, попередні епізоди лихоманки або пневмонії. За наявності таких симптомів розпочинається встановлення логопедичного діагнозу відповідно до методичних рекомендацій Німецького товариства неврології щодо нейрогенної дисфагії (зокрема, клінічне обстеження, тест на ковтання води, фаринголарингоскопія/ендоскопічне дослідження ковтання, інші за необхідності) (Dziewas та співавт., 2020).

Рекомендація D45 (Сильний консенсус): Особливо при збільшенні EDSS, згадані симптоми дисфагії повинні бути індивідуально та активно з'ясовані. Якщо відповідь ствердна, слід провести діагностику дисфагії (логопедична діагностика, ендоскопічне дослідження ковтання) відповідно до методичних рекомендацій DGN щодо нейрогенної дисфагії⁵².

Перевірено у 2022 р.

Цілі терапії

Покращення функції ковтання, достатнє споживання їжі та рідини, уникнення аспірації та аспіраційної пневмонії, забезпечення прохідності дихальних шляхів. Крім того, покращення соціальної інтеграції та якості життя пацієнта шляхом відновлення задоволення від їжі та пиття.

⁵² Dziewas et al. 2020

Терапія

Незважаючи на обмеженість специфічних для РС доказів, лікування функціональними вправами та поведінкові інструкції (вертикальне положення, не відволікатися, не розмовляти одночасно, повільно їсти та пити тощо), а також надання допоміжних засобів (наприклад, відповідних столових приборів та посуду для пиття) та використання відповідних форм їжі, особливо щодо консистенції їжі та рідини, є важливими складовими терапії при порушенні ковтання.

У резистентних до терапії випадках застосовують назоентеральний та черезшкірний шлунковий/тонкокишковий зонд, а також - як крайній захід - трахеотомію з блокуванням трахеї канюлею.

Рекомендація D46 (Консенсус): Якщо підтверджено дисфагію, слід проводити терапію дисфагії відповідно до методичних рекомендацій Німецького товариства неврології «Нейрогенна дисфагія»⁵³.

Перевірено у 2022 р.

Медикаментозні втручання, а також методи електростимуляції також були представлені у дослідженні. У відкритому неконтрольованому дослідженні у 14 пацієнтів з РС з тяжкою

дисфагією рідкої та твердої їжі ін'єкції ботулотоксину А в щитоподібний м'яз (bds. cricopharyngeus) - після безуспішної функціональної терапії порушення ковтання - повністю усунули дисфагію у 10 пацієнтів і покращили її у решти. Усі пацієнти змогли знову самостійно ковтати після цієї терапії - в середньому протягом 18 тижнів (Restivo et al. 2011). Також у контрольованому пілотному дослідженні 14 з 14 пацієнтів з тяжкою дисфагією рідкої та твердої їжі досягли зменшення дисфагії протягом приблизно чотирьох тижнів за допомогою електростимуляції глотки, яке було відтворено шляхом повторення терапії (Restivo et al. 2013). У неконтрольованому дослідженні за участю 25 пацієнтів з РС дисфагія також значно зменшилася у 15 пацієнтів після електростимуляції.

Рекомендація D47 (Консенсус): Якщо ефект недостатній, можна розглянути електростимуляцію м'язів глотки або, у важких випадках, спробу терапії ботулотоксином А⁵⁴ у щитоподібний м'яз з обох сторін (bds. cricopharyngeus) (Bogaardt et al. 2009).

Перевірено у 2022 р.

D.14 Депресія

Визначення та функціональне значення

Визначення депресивних розладів при РС - таке як в Національних рекомендаціях щодо лікування уніполярної депресії (Рекомендації S3) (Німецька медична асоціація et al., 2022 р.). Депресивні розлади зазвичай значно погіршують якість життя. Особливу увагу слід звернути на підвищений ризик суїциду на початку захворювання (встановлення діагнозу), коли все більше обмежується мобільність, коли контроль за проявами хвороби є неадекватним і коли спостерігається стійке заперечення хвороби.

Ймовірність важкої депресії під час захворювання становить до 60% (Solaro et al., 2018), біполярні розлади зустрічаються набагато рідше (Joseph et al., 2021). Депресивні розлади також негативно впливають на ймовірність виживання, в тому числі через самогубство (Marrig et al. 2018) та судинні події (Palladino et al. 2021). Питання про те, чи пов'язаний розсіяний склероз з підвищеним ризиком суїциду порівняно із загальною популяцією, залишається дискусійним (Kalson-Ray et al. 2017; Erlangsen et al. 2020).

⁵³ Dziewas et al. 2020

⁵⁴ Застосування поза зареєстрованими показаннями

Необхідна діагностика

Депресію діагностують відповідно до DSM-IV та МКХ-10 або МКХ-11 (Національна клінічна настанова з охорони здоров'я «Уніполярна депресія» (Bundesärztekammer et al. 2022)). Їх тяжкість можна оцінити за допомогою МКХ-10/11, а також різних шкал, наприклад, шкали Гамільтона (Hamilton et al. 1960; Raimo et al. 2015), опитувальника депресії Бека (Moran & Mohr) або новіших шкал, таких як шкала оцінки депресії при розсіяному склерозі (Palm et al. 2018).

Рекомендація D48 (сильний консенсус): У диференціальній діагностиці розлади адаптації та втома, пов'язані з РС, слід диференціювати від депресивного розладу.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D49 (Консенсус): У разі депресивних розладів лікування слід проводити відповідно до рекомендацій Настанови S3/Національної клінічної настанови охорони здоров'я «Уніполярна депресія»⁵⁵.

Перевірено у 2022 р.

Цілі терапії

Зменшення страждань і відновлення якості життя. Уникнення соціальних обмежень, зниження захворюваності та смертності.

Терапія

Варіанти лікування депресії у пацієнтів з РС принципово не відрізняються від лікування первинної депресії. В основному вони включають:

- консультації та підтримуючі бесіди
- медикаментозну терапію
- поведінкові та психотерапевтичні підходи (Національна настанова “Уніполярна депресія” (Німецька медична асоціація et al., 2022 р.)
- спорт та визначені фізичні вправи

Консультавання та підтримуючі бесіди можуть проводити працівники груп взаємодопомоги при депресії легкого ступеню. Для помірної та тяжкої депресії слід розпочати спеціальне психіатричне/психологічне лікування відповідно до рекомендацій Національної настанови Уніполярна депресія (Німецька медична асоціація et al. 2022 р.).

Ці рекомендації підтверджуються нещодавнім оглядом ефективності терапевтичних втручань у пацієнтів з РС та пацієнтів з депресивними розладами (Fiest et al. 2016). За відсутності доказів переваги окремих антидепресантів при РС, вибір антидепресанта може ґрунтуватися на супутніх симптомах, таких як безсоння, сексуальна дисфункція, невропатичний біль, дисфункція сечового міхура (див. відповідні розділи цієї настанови) (Nathoo & Mackie, 2017).

Нещодавно були опубліковані подальші дослідження, зокрема щодо поведінкових та психотерапевтичних підходів, а також щодо різних форм фізичної терапії та спорту для лікування депресії при РС, які підтверджують їх позитивний ефект. Вони включають:

- Когнітивно-поведінкову терапію (КПТ, також може бути запропонована по телефону або віртуально, наприклад, як Цифрові програми охорони здоров'я (DiGA) у медичній та психотерапевтичній допомозі, тренінг з усвідомленості (Carletto et al. 2017, Kiproulos et al. 2016; огляд у Han 2022).
- Спортивна діяльність/фізичні вправи (Dalgas et al. 2015; Dauwan et al. 2021); Пілатес (Fleming et al. 2021)
- В особливо тяжких випадках депресії при РС, також можна розглянути електро-шокову терапію (ЕШТ) або лікування кетаміном (Rasmussen & Keegan 2007; Messer & Haller 2017).

⁵⁵ <https://www.leitlinien.de/themen/depression>

Рекомендація D50 (Консенсус): При лікуванні депресивного розладу при РС також можна рекомендувати регулярну ЛФК.

Перевірено у 2022 р.

Хоча причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням бета-інтерферонів та розвитком депресивного розладу є сумнівним (Alba Palé et al., 2017; Solaro et al., 2018), деякі анамнестичні дані, отримані від пацієнтів з депресією, свідчать про підвищений ризик розвитку депресії протягом перших шести місяців терапії інтерфероном-бета (Alba Palé et al., 2017).

У нещодавньому дослідженні щодо ризику депресії у пацієнтів з РС, які отримують постійну імунотерапію, було виявлено, що пацієнти з РС, які отримують лікування інтерфероном, частіше страждають від депресії, ніж ті, хто отримує інші імунотерапевтичні препарати (особливо ритуксимаб), і частіше припиняють лікування інтерфероном або починають терапію антидепресантами (Longinetti et al., 2022).

D.15 Пароксизмальні розлади

Визначення та функціональне значення

Пароксизмальні симптоми проявляються короткочасними, від секунд до кількох хвилин, рідше тривалими, стереотипними, переважно больовими симптомами: невралгія (в першу

чергу невралгія трійчастого нерва), парестезія, симптом Лермітта, тонічні судоми, дизартрія, міоклонус, феномен Утхоффа та ін. (Freiha et al. 2020). Вони або виникають спонтанно, або викликані сенсорними подразниками, рухом, зміною положення або гіпервентиляцією. Їх частота коливається від декількох до кількох сотень подій на день. Залежно від типу симптому спостерігаються функціональні порушення від незначних до значних.

Частота пароксизмальних симптомів при РС становить до 17 % (Freiha et al. 2020), поширеність невралгії трійчастого нерва становить близько 3,5 % (Houshi et al. 2022). Приблизно у 1 % усіх пацієнтів з РС пароксизмальні симптоми є першим проявом захворювання (Bsteh et al. 2017). Пароксизмальні симптоми також поширені при NMOSD, особливо больова пароксизмальна дистонія та сенсорні розлади (Lotan et al. 2020).

Необхідна діагностика

Точний анамнез та опис симптомів, клінічний огляд, при необхідності ЕЕГ, при необхідності - щоденник.

Мета терапії

Зменшення або, якщо можливо, усунення симптому.

Терапія

Лікування пароксизмальних симптомів проводиться в першу чергу медикаментозно. Така терапія майже завжди необхідна, особливо у випадку невралгії трійчастого нерва, рідше - у випадку інших симптомів меншої тяжкості. Пацієнти повинні бути проінформовані про різницю з лікуванням рецидиву. У разі виникнення рецидиву розсіяного склерозу, його лікування є першочерговим. У випадку феномену Утгофа часто ефективними є заходи охолодження, такі як холодні напої/ванни або охолоджуючий одяг (Stella et al. 2020).

Невралгія трійчастого нерва: Для лікування доступні карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин, прегабалін, габапентин і топірамат. При тяжкій невралгії трійчастого нерва, для швидкої дії, може використовуватись фенітоїн внутрішньовенно, але в інших випадках його розглядають лише як препарат резерву, так само, як і аналог простагландину E1 мізопростол (дослідницька група DMKG, 2003) та антиаритмічні препарати мексилетин і лідокаїн (Solaro & Messmer Uccelli, 2010).

Комбінована терапія також можлива і повинна бути розглянута. У разі недостатнього ефекту лише карбамазепіну, вважається доведеною ефективність комбінації карбамазепіну плюс ламотриджин (Sindrup et al. 2002). У пацієнтів з тяжкими побічними ефектами від карбамазепіну, комбінація прегабаліну та ламотриджину також виявилася успішною у 5 з 5 учасників невеликого відкритого дослідження (Solaro et al. 2018).

Рекомендація D51 (сильний консенсус): Терапія невралгії трійчастого нерва повинна включати карбамазепін або інші протисудомні препарати, спочатку як монотерапію, а якщо вона неефективна, - в комбінації.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D52 (Консенсус): Якщо невралгія трійчастого нерва залишається рефрактерною до терапії, можна спробувати мізопростол або мексилетин⁵⁶.

Перевірено у 2022 р.

Пояснюючи потенційні побічні ефекти, слід зазначити, що карбамазепін може призвести до посилення вже існуючих симптомів РС (Ramsaransing et al. 2000). Невралгія трійчастого нерва та інші пароксизмальні симптоми можуть активуватися при одночасному прийомі фампридину (Birnbbaum et al. 2014; Thaera et al. 2014).

Інвазивні методи лікування показані лише при рефрактерній до медикаментозного лікування невралгії трійчастого нерва. Хірургічні втручання включають наступні процедури (термокоагуляція трійчастого нерва в ganglion gasseri, інстиляція гліцерину в порожнину

Меккелі/гліцеринний ризоліз, балонна компресія), стереотаксична радіохірургія та мікрохірургічна ризотомія. Результати цих втручань у пацієнтів з РС гірші, ніж при ідіопатичній невралгії трійчастого нерва. У 50 % прооперованих протягом двох років, спостерігався рецидив, що вимагав подальшого хірургічного втручання (Zakrzewska et al. 2018).

Рекомендація D53 (Консенсус): При резистентній до медикаментозного лікування невралгії трійчастого нерва, можна розглянути можливість проведення хірургічних процедур або радіохірургії, а також мікросудинної декомпресії для забезпечення адекватного судинно-нервового контакту.

Перевірено у 2022 р.

Інші пароксизмальні симптоми

На сьогоднішній день було опубліковано лише декілька, виключно відкритих, неконтрольованих досліджень, присвячених різним больовим пароксизмальним симптомам. У них було показано, що карбамазепін (Espir et al. 1970), габапентин (Yetimalar et al. 2004), прегабалін (Solaro et al. 2009) і окскарбазепін (Solaro et al. 2007), а також мексилетин і лідокаїн (Sakurai et al. 1999) знижують частоту нападів та інтенсивність болю.

Відсутні дослідження виключно тонічних спазмів (пароксизмальна дистонія/напади як стовбурові симптоми). Як і при невралгії трійчастого нерва, зазвичай застосовують протиепілептичні препарати, включаючи карбамазепін і леветирацетам (Ciampi et al. 2017). Також повідомлялося про позитивні результати лікування ацетазоламідом (у тому числі Hsieh et al. 2013). Лікування пароксизмальної дизартрії карбамазепіном виявилось успішним (думка експертів); також повідомлялося про позитивні результати лікування ламотриджином і леветирацетамом (Valentino et al. 2011; Goodwin et al. 2016).

⁵⁶ в обох випадках застосування поза зареєстрованими показаннями

Рекомендація D54 (сильний консенсус): Вищезгадані антиконвульсанти також можна використовувати при інших пароксизмальних симптомах.

Перевірено у 2022 р.

D.16 Епілептичні напади

Визначення та функціональне значення

Епілептичні напади всіх типів трапляються при РС дещо частіше, ніж у загальній популяції. (Calabrese 2018; Neuß et al. 2021), а також як початковий симптом захворювання та під час рецидиву РС. При діагностиці необхідно диференціювати пароксизмальну симптоматику, особливо пароксизмальну дистонію. Що стосується діагностики та юридичних питань, див. методичні рекомендації S1 «Перший епілептичний напад та епілепсія у дорослому віці» Німецького товариства неврології (Elger та співавт., 2017).

Цілі терапії

Якомога повніше позбавлення від нападів; уникнення побічних реакцій, пов'язаних з протиепілептичною терапією, таких як когнітивні розлади, збільшення ваги, седація, підвищений ризик падіння тощо.

Терапія

Якщо епілептичний напад виникає як частина загострення РС, терапії загострення метилпреднізолоном в/в здебільшого достатньо (Spatt et al. 2001; Jain et al. 2022). Окрім цього, немає жодних рекомендацій щодо специфічної терапії РС (думка експертів). Немає також

спеціальних досліджень терапії епілепсії при РС. Тому терапія відповідає методичним рекомендаціям S1 «Перший епілептичний напад та епілепсія у дорослому віці» (Elger та співавт., 2017) та методичним рекомендаціям S2k «Епістатус у дорослому віці» (Rosenow та співавт., 2020) Німецького товариства неврології.

Однак, зокрема, карбамазепін є проблематичним через відносно часті побічні ефекти, які можуть навіть імітувати загострення РС (Ramsaransing et al. 2000; Solaro et al. 2005). І навпаки, якщо існує ризик виникнення епілептичних нападів, застосування фампридину протипоказане, так само як і при нирковій недостатності (90 % ниркової елімінації). Судоми під впливом фампридину нерідко призводять до небезпечних для життя порушень (Zaman et al. 2022).

Рекомендація D55 (сильний консенсус): Лікування епілептичних нападів при РС повинно проводитися відповідно до методичних рекомендацій німецького товариства неврології «Перший епілептичний напад та епілепсія у дорослому віці»⁵⁷ та «Епістатус у дорослому віці»⁵⁸. Однак слід уникати застосування карбамазепіну, якщо це можливо.

Перевірено у 2022 р.

D.17 Мультимодальна реабілітація

Визначення та показання

Мультимодальна реабілітація спрямована на покращення участі у повсякденному житті, а не лише на покращення окремих симптомів. «Мультимодальний» означає одночасне застосування різних методів лікування в рамках курсу, що триває кілька тижнів: фізіотерапія, ерготерапія, рухова та тренувальна терапія, логопедія, когнітивна та психологічна терапія, релаксаційна терапія, методи боротьби з хворобою, активізація терапевтичного догляду для сприяння повсякденним навичкам, навчання та інформації та інші, якщо це необхідно. Залежно від ступеня наявних порушень і цілей реабілітації, реабілітація відбувається амбулаторно або стаціонарно у відповідних реабілітаційних установах (Henze et al. 2018).

⁵⁷ Elger et al. 2017

⁵⁸ Rosenow et al. 2020

Симптоматика та/або супутні захворювання, потреба у швидкій діагностиці та/або парентеральній/інтратекальній терапії, також можливе лікування в одній із клінік, що спеціалізуються на РС, де також проводяться мультимодальні функціональні терапії (комплексне лікування РС).

Необхідна діагностика

Структурована оцінка наявних порушень відповідно до Міжнародної класифікації функціонування, інвалідності та здоров'я (МКФ або Короткий базовий набір МКФ для РС) (Coenen et al. 2011) з використанням різних шкал, наприклад, індексу Бартел, показника функціональної незалежності (FIM), шкал на основі симптомів. Спільна (пацієнт, лікар) розробка індивідуально бажаних цілей терапії (див. нижче) як частина структурованого процесу (постановка цілей) (наприклад, Littooij et al. 2022).

Рекомендація D56 (Консенсус): Мультимодальна реабілітація завжди повинна бути спрямована на індивідуальні наявні порушення (інвалідизацію) у розумінні ICF. Цілі терапії також повинні бути розроблені спільно пацієнтом і лікарем як частина структурованого процесу.

Оновлено у 2022 р.

Цілі терапії

Покращення або усунення порушень у повсякденній життєдіяльності (ПЖД), а також запобігання неминучим порушенням у ПЖД та участі у професійному і соціальному житті. Крім того, сприяння незалежності та особистої мобільності, збереження або покращення соціальної інтеграції (сім'ї, соціального середовища, роботи) та якості життя, а також зниження інтенсивності догляду.

Терапія

Стаціонарна або амбулаторна реабілітація, включаючи фізичну терапію протягом трьох-шести тижнів, значно перевершує терапію без реабілітаційних заходів щодо зниження інвалідності, психічної якості життя та мобільності, тоді як немає жодних змін на рівні симптомів. Ефект від терапії триває до дванадцяти місяців (Khan et al. 2008).

У нещодавньому контрольованому дослідженні було показано, що чотири тижні стаціонарної мультимодальної реабілітації можуть покращити пов'язану з хворобою якість життя пацієнтів з РС (EDSS $\leq 7,5$) щонайменше на шість місяців можна покращити; контрольною групою були люди з листа очікування (Voese et al. 2018).

У систематичному огляді, опублікованому вперше в 2017 році, було оцінено 39 попередніх оглядів (Khan & Amatya 2017). Згідно з цим, існують «вагомні» докази для фізіотерапії з точки зору покращення діяльності та участі. Існують «помірні» докази щодо мультимодальної реабілітації з точки зору довгострокового покращення активності та участі, когнітивно-поведінкової терапії в лікуванні депресії, пов'язаної з РС, та структурованої інформації з точки зору підвищення рівня знань про людей з РС. Були знайдені «обмежені» докази психологічної терапії та лікування окремих симптомів для покращення результатів. У попередньому огляді, проведеному цією робочою групою, були не тільки чіткі ознаки швидкого збільшення активності та участі через стаціонарну реабілітацію, яка тривала кілька тижнів, але й довгострокові покращення якості життя завдяки довгостроковим програмам (Khan et al. 2011).

Автори огляду, не включеного Khan und Amatya (2017) (Haselkorn et al. 2015), а також іншого огляду 2019 року (Amatya et al. 2019) дійшли подібних висновків. Нещодавно опублікований аналіз 72 оглядів із висновками приблизно 90 000 пацієнтів з РС також дав «переконливі докази» ефективності мультидисциплінарної, когнітивної та фізичної терапії, фізіотерапії та ерготерапії (Momsen et al. 2022).

Проведення повноцінних досліджень ефективності мультимодальної реабілітації є складним через різні порушення у пацієнтів, різні програми лікування та методологічні проблеми (включаючи контрольні групи, «засліплення»). Тому формально докази ефективності реабілітації поки помірні. Проте опубліковані мета-аналізи все більше підтверджують позитивні ефекти мультимодальної реабілітації (див. вище). Окрім пацієнтів із рецидивуючими формами РС, пацієнти з прогресуючим перебігом також отримують користь (Freeman et al., 1997; Kidd & Thompson, 1997). Відповідні побічні ефекти/ускладнення не очікуються (висновок експерта). Після комплексної терапії, яка зазвичай триває від 2 до 3 тижнів (OPS 8-559, див. вище), зокрема, може покращитися мобільність, особливо у пацієнтів із EDSS між 6 і 8 (Ecker et al. 2013; Haupts et al. 2013).

Рекомендація D57 (сильний консенсус): Реабілітація повинна бути запропонована в таких ситуаціях:

- a. у випадку стійких, функціонально значущих порушень після рецидиву
- b. у разі загрози втрати важливих функцій та/або незалежності та/або значного посилення фізичних/психосоматичних дисфункцій під час перебігу захворювання.
- c. у разі неминучої втрати соціальної та/або професійної інтеграції

- d. у випадку функціонально обмежених осіб з метою подолання хвороби та психоосвіти
- e. у випадку значної інвалідизації з чітко визначеними цілями терапії та необхідністю міждисциплінарного підходу.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D58 (Консенсус): Стаціонарну реабілітацію необхідно проводити пацієнтам із помірними та важкими порушеннями, особливо з обмеженою рухливістю.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D59 (Консенсус): Пацієнти, які все ще достатньо рухливі та мають незначні функціональні обмеження, повинні проходити регулярну функціональну терапію в амбулаторних умовах.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D60 (сильний консенсус): Лікування в спеціалізованих клініках РС може проводитися, якщо складні симптоми та/або супутні захворювання вимагають швидкої діагностики та/або подальшого медичного втручання (наприклад парентеральні/інтратекальні форми терапії) із супроводом інтенсивної мультимодальної терапії.

Перевірено у 2022 р.

Оскільки пацієнти із РС мають багато клінічних проявів і пов'язаних з ними ускладнень, а також, враховуючи частоту та тяжкість загострень, вони потребують використання реабілітаційних напрямків для покращення їх якості життя. Зокрема, слід звертати увагу на такі явища, як дисфункція прямої кишки, сечового міхура, біль і вегетативна дисфункція. З розвитком різноманітних нових реабілітаційних технологій, таких як технологія TMS (транскраніальна магнітна стимуляція), технологія VR (віртуальна реальність), RAGT (тренування ходи за допомогою робота), TR (телереабілітація), tDCS (транскраніальна стимуляція постійним струмом), тощо, реабілітаційна терапія стає незамінним методом лікування РС.

Реабілітаційна група повинна створити план ефективної реабілітації за участі пацієнта і його рідних, які тісно мають співпрацювати з експертами з ряду спеціалізованих дисциплін (неврологів, фізичних терапевтів, ерготерапевтів, логопедів, психологів, психотерапевтів спеціалістів з технічної допомоги, тощо) застосовуючи наступні методи: фізіотерапію, логопедичну та ковтальну терапію, працетерапію, професійну реабілітацію, когнітивну реабілітацію.

У майбутньому, з постійним поглибленням відповідних досліджень, для лікування РС будуть застосовуватися більш прогресивні методи реабілітаційного лікування. ("Rehabilitation treatment of multiple sclerosis." *Frontiers in Immunology* 14 (2023): 1168821 Duan, Haoyang, et al.).

D.18 Паліативна допомога

Визначення та покази

Європейська академія неврології (EAN) опублікувала вичерпні рекомендації щодо паліативної допомоги людям з РС (Solari et al. 2020).

Об'єктом паліативної медицини є активне, багатопланове лікування пацієнтів із прогресуючим тяжким РС на стадії, коли базова терапія та еферентні методи лікування вичерпані і немає ознак стабілізації захворювання, а контроль над симптомами та скаргами пацієнтів, які значно втрачають працездатність, над їх психологічними, соціальними та духовними проблемами є першочерговим. Таким чином, паліативна допомога при РС показана не лише в контексті процесу вмирання, але й тоді, коли кінець життя непередбачуваний (Basedow-Rajwicz & Koehler 2015; Solari et al. 2020).

Більшість пацієнтів мають виражені та складні функціональні обмеження: спастичність і парез, дисфагію, дизартрію, сильний біль, депресію/відчай і значні соціальні обмеження та

когнітивні порушення. Тому одного лише EDSS недостатньо для оцінки потреби в паліативній допомозі; скоріше, важливі додаткові інструменти для виявлення емоційних, психічних і духовних потреб (Strupp et al. 2016). Людям з важким РС також необхідно звернути увагу на очікуваний перебіг захворювання на ранній стадії, а потім регулярно залучати сім'ю та опікунів (Körke et al. 2019; Solari et al. 2020).

Паліативна допомога може надаватися амбулаторно або стаціонарно. На початку разом із зацікавленою особою та її родичами встановлюються реалістичні цілі лікування. Якщо є відповідні когнітивні дефіцити, рекомендується раннє індивідуальне документування відповідних волевиявлень пацієнта (розпорядження пацієнта, директива про догляд, доручення про медичне обслуговування).

Необхідна діагностика

Діагностика орієнтована на симптоми захворювання, причому вирішальними є суб'єктивні дані кожної особи (наприклад, задишка, незважаючи на нормальні показники газів крові); при необхідності оцінюється якість життя.

Ціль лікування:

Кожен з методів паліативного лікування орієнтований на симптоми захворювання. Основною метою такого лікування є досягнення найкращої якості життя пацієнтів та їхніх родин.

Терапія

Окремі симптоми РС можна лікувати відповідно до цих методичних рекомендацій Німецького товариства неврології. Однак ситуація з лікуванням часто ще складніша у випадку важких симптомів і наприкінці життя пацієнта. Тому Європейські рекомендації щодо паліативної допомоги містять дещо інші та дані додаткові рекомендації щодо кількох симптомів (втома, біль, нейрогенна дисфункція нижніх сечових шляхів)⁵⁹. У лікуванні спастичності набіксомолі (екстракт канабісу) стоять на першому місці (наполеглива рекомендація), тоді як баклофен, тизанідин, ГАМК-ергічні препарати та інші канабіноїди рекомендуються лише як додаткове лікування (Solari et al. 2020).

⁵⁹ Включаючи застосування поза зареєстрованими показаннями

Симптоми, неспецифічні для РС, наприклад задишка, відсутність апетиту, нудота також відносяться до рекомендацій Німецького товариства паліативної медицини (DGP) (Німецьке товариство паліативної медицини 2016 і 2020).

Рекомендація D61 (сильний консенсус): Паліативна допомога повинна надаватися відповідно до рекомендацій EAN щодо паліативної допомоги при РС⁶⁰ (включаючи лікування спастичності, втоми, болю та нейрогенної дисфункції нижніх сечовивідних шляхів). У разі незалежних від РС симптомів та психологічних, соціальних і релігійних аспектів (включно з родичами) паліативна допомога при РС повинна відповідати рекомендаціям DGP⁶¹.

Змінено у 2022 р.

Лікування здійснюється мультидисциплінарною командою. До складу цієї команди входять - залежно від потреб - лікар загальної практики, фахівці з неврології/невропатології, урології, терапії болю, медперсонал, фахівці з фізичної терапії та ерготерапії, соціальної роботи, психолог/психотерапевт, логопед, за необхідності підтримка духівника та групи самопомоги. Крім того, необхідно залучати членів родини.

⁶⁰ Solari et al. 2020

⁶¹ Німецьке товариство паліативної медицини 2020

Література

А Розсіяний склероз: Діагностика – терапія рецидиву – хворобо-модифікуюча терапія

А.1 Діагностика, диференціальна діагностика, прогноз

2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. Mike P Wattjes, Olga Ciccarelli, Daniel S Reich, Brenda Banwell, Nicola de Stefano, Christian Enzinger, Franz Fazekas, Massimo Filippi, Jette Frederiksen, Claudio Gasperini, Yael Hacohen, Ludwig Kappos, David K B Li, Kshitij Mankad, Xavier Montalban, Scott D Newsome, Jiwon Oh, Jacqueline Palace, Maria A Rocca, Jaume Sastre-Garriga, Mar Tintoré, Anthony Traboulsee, Hugo Vrenken, Tarek Yousry, Frederik Barkhof, Àlex Rovira on behalf of the Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group, the Consortium of Multiple Sclerosis Centres, and North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. www.thelancet.com/neurology/Vol_20_August_2021.

Alice K Rutatangwa, Stephen L Nelson, Emmanuelle L Waubant, Mary L Windle. Pediatric Multiple Sclerosis Treatment & Management. Medscape Reference. Jan 03, 2022.

Andrew J Solomon, Georgina Arrambide, Wallace J Brownlee, Eoin P Flanagan, Maria Pia Amato, Lilyana Amezcua, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, John R Corboy, Jorge Correale, Kazuo Fujihara, Jennifer Graves, Mary Pat Harnegie, Bernhard Hemmer, Jeannette Lechner-Scott, Ruth Ann Marrie, Scott D Newsome, Maria A Rocca, Walter Royal III, Emmanuelle L Waubant, Bassem Yamout, Jeffrey A Cohen. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: an updated consensus approach. *Lancet Neurol* 2023; 22: 750–68.

Becker J, Geffken M, Diehl R R. Choosing wisely? Multiple sclerosis and laboratory screening for autoimmune differential diagnoses. *Neurology International Open*, 2017. 1:E256-26.

Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurotherapeutics*, 2006. 6(3):357-64.

Brenda L. Banwell, Duriel I. Hardy. Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. Information from clinical trials in children with MS is furthering understanding and improving treatment options for this rare presentation. *Practical Neurology*. February, 2019

Browne P, Chandraratna D, Angood C et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 2014. 83(11):1022-24.

Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A et al. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: Insights from a 10-year observational study. *PLoS One*, 2016. 11(7):e0158978.

Chung K K, Altmann D, Barkhof F et al. A 30-year clinical and magnetic resonance imaging observational study of multiple sclerosis and clinically isolated syndromes. *Ann Neurol*, 2020. 87(1):63-74.

Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*, 1980. 103: 281-300.

Cree B A C, Gourraud P-A, Oksenberg J R et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*, 2016. 80:499-510.

Daltrozzo T, Hapfelmeier A, Donnachie E et al. A systematic assessment of prevalence, incidence and regional distribution of multiple sclerosis in Bavaria from 2006 to 2015. *Front Neurol*, 2018. 8:871.

EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. European Medicines Agency, 2015.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC_500185161.pdf [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Engelhard J, Oleske DM, Schmitting S et al. Multiple sclerosis by phenotype in Germany. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 57:103326.

GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019. 18(3):269-85.

Hein T, Hopfenmüller W. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankter Patienten in Deutschland. *Nervenarzt*, 2000. 71:288-94

Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2015. 14(4):406-19.

Holstiege J, Akmatov M K, Klimke K et al. Trends in administrative prevalence of multiple sclerosis and utilization patterns of disease modifying drugs in Germany. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 59:103534.

Jakimovski, D., Awan, S., Eckert, S.P. et al. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs* 36, 45–59 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00887-w>

Le M, Malpas C, Sharmin S et al. Disability outcomes of early cerebellar and brainstem symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2021. 27(5):755-66.

Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, Aarden P, Dahlke F, Arnold DL, Wiendl H, Chitnis T, Nichols TE, Kieseier BC, Bermel RA. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022 Sep 14;145(9):3147-3161. doi: 10.1093/brain/awac016. PMID: 35104840; PMCID: PMC9536294.)

Lublin F D, Reingold S C for the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee of Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 1996. 46(4):907-11.

Lublin F D, Reingold S C, Cohen J A et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 2014. 83(3):278-86.

Lukas C, Sailer M. Magnetresonanztomografie bei Patienten mit Multipler Sklerose: Relevanz in der Diagnose und Verlaufsbeurteilung. *Klin Neurophysiol*, 2015. 46:111-22.

Malpas C B, Manouchehrinia A, Sharmin S et al. Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis. *Brain*, 2020. 143(5):1400-13.

Miller D H, Weinshenker B G, Filippi M et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, 2008. 14:1157-74.

Okuda D T, Mowry E M, Beheshtian A et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 2009. 72(9):800-5.

Plantone D, De Angelis F, Doshi A et al. Secondary progressive multiple sclerosis: definition and measurement. *CNS Drugs*, 2016. 30(6):517-26.

Raed Alroughani, Alexey Boyko. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurology*. volume 18, Article number: 27 (2018).

Rovira À, Wattjes M P, Tintoré M et al. on behalf of the MAGNIMS study group. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*, 2015. 11:471-82.

Solomon A J, Bourdette D N, Cross A H. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: a multicenter study. *Neurology*, 2015. 87 (13):1393-99.

Solomon A J, Arrambide G, Brownlee W J et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: an updated consensus approach. *The Lancet Neurology*, 2023. Vol. 22No. 8p750–768.

Sørensen P S, Sellebjerg F, Hartung H P et al. The apparently milder course of multiple sclerosis: changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. *Brain*, 2020. 143(9):2637-52.

Swanton JK, Rovira A, Tintoré M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 677–686.

The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020).

Thompson A J, Banwell B L, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018. 17(2):162-73.

Tintoré M, Arambide G, Otero-Romero S et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. *Mult Scler*, 2020. 26(13):1658-69.

Tintoré M, Rovira À, Río J et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 2015. 138(Pt 7):1863-74.

Tumani H, Petereit H.-F. Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Weinshenker B G, Bass B, Rice G P A et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. Clinical course and disability. *Brain*, 1989. 112:133-46.

Шульга О.Д. та співавт. Розсіяний склероз в Україні. *Укр. Мед. Часопис*, 2023. 1 (153) – I/II. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-237930-rozsiyaniy-skleroz-v-ukrayini>

A.2 Лікування рецидиву РС

Anusha K Yeshokumar, Brenda Banwell. Management of Children with Multiple Sclerosis. *US Neurology*, 2017;13(1):42–6 DOI: <https://doi.org/10.17925/USN.2017.13.01.42>.

Bazi A, Baghbanian S M, Ghazaeian M, et al. Efficacy and safety of oral prednisolone tapering following intravenous methyl prednisolone in patients with multiple sclerosis relapses: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*, 2021. 47: 102640.

Beck R W, Cleary P A, Anderson M M, Jr. et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med*, 1992. 326(9):581-88.

Beck R W, Cleary P A, Trobe J D et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 1993. 329(24):1764-69.

Beck R W. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. *Arch Ophthalmol*, 1995. 113(2):136-37.

Blechinger S, Ehler J, Bsteh G et al. Therapeutic plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis relapses. A retrospective two-center study. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021. 14: 1756286420975642.

Brenda L. Banwell, and Duriel I. Hardy. Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. Information from clinical trials in children with MS is furthering understanding and improving treatment options for this rare presentation. *Practical Neurology*. February, 2019.

Burton JM, O'Connor P W, Hohol M et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 12:CD006921.

Citterio A, La Mantia L, Ciucci G et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Reviews*, 2000. Update 2013. (4):CD001331.

Correia I, Ribeiro J J, Isidoro L et al. Plasma exchange in severe acute relapses of multiple sclerosis – Results from a Portuguese cohort. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 19:148-52.

Dorst J, Fangerau T, Taranu D et al. Safety and efficacy of immunoadsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A randomised, parallel-group, controlled trial. *EClinicalMedicine*, 2019. 16:98-106.

Ehler J, Blechinger S, Rommer P S et al. Treatment of the first acute relapse following therapeutic plasma exchange in formerly glucocorticosteroid-unresponsive multiple sclerosis patients – a multicenter study to evaluate glucocorticosteroid responsiveness. *Int J Mol Sci*, 2017. 18(8):1749.

Ehler J, Koball S, Sauer M et al. Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically isolated syndromes and acute worsening of multiple sclerosis: a retrospective analysis of 90 patients. *PLoS One*, 2015. 10(8):e0134583.

Grauer O, Offenhausser M, Schmidt J et al. Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis. Evidence from clinical studies and practical recommendations. *Nervenarzt*, 2001. 72(8):577-89.

Hervas-Garcia J V, Ramio-Torrenta L, Brieva-Ruiz L et al. Comparison of two high doses of oral methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: a pilot, multicentre, randomized, doubleblind, non-inferiority trial. *Eur J Neurol*, 2019. 26:525-32.

Kaplan A. Complications of apheresis. *Semin Dial*, 2012. 25(2):152-58.

Keegan M, Pineda A A, McClelland R L et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*, 2002. 58(1):143-46.

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS/NMOSD. <https://ms-qualitaetshandbuch.de> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Le Page E, Veillard D, Laplaud D A et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2015. 386(9997):974-81.

Liu S, Liu X, Chen S et al. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2017. 12(11): e0188644.

Marrodan M, Crema S, Rubstein A et al. Therapeutic plasma exchange in MS refractory relapses: Long-term outcome. *Mult Scler Relat Disord*, 2021. 55: 103168.

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, Wiendl H, Toyka K V et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol*, 2008. 255(10):1449-63.

Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*, 1997. 115(12):1545-52.

Perumal J S, Caon C, Hreha S et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2008. 15(7):677-80.

Pfeuffer S, Rolfes L, Bormann E et al. Comparing plasma exchange to escalated methylprednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. *J Clin Med*, 2019. 22;9(1): 35.

Pfeuffer S, Rolfes L, Wirth T et al. Immunoabsorption versus double-dose methylprednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. *J Neuroinflammation*, 2022. 19(1): 220.

Polman C H, Reingold S C, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011. 69(2):292-302.

Thompson A J, Banwell B L, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018. 17(2):162-173.

Trebst C, Reising A, Kielstein J T et al. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif*, 2009. 28(2):108-15.

Weiner H L, Dau P C, Khatir B O et al. Double-blind study of true versus sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*, 1989. 39(9):1143-49.

Weinshenker B G, O'Brien P C, Petterson T M et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*, 1999. 46(6):878-86.

A.3 Хворобо-модифікуюча терапія, схеми лікування та вибір методу лікування

Arrambide G, Iacobaeus E, Amato M P et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. *Mult Scler*, 2020. 26(9):1045-63.

Bates D. Treatment effects of immunomodulatory therapies at different stages of multiple sclerosis in short-term trials. *Neurology*, 2011. 76(Suppl 1):14-25.

Brown J W L, Coles A, Horakova D et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA*, 2019. 321(2):175-87.

Chitnis T, Arnold D, Banwell B et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 379(11):1017-27.

Chisari C G, Sgarlata E, Arena S et al. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol*, 2021. Jan 8:1-25 [Epub ahead of print].

Chung K K, Altmann D, Barkhof F et al. A 30-year clinical and magnetic resonance imaging observational study of multiple sclerosis and clinically isolated syndromes. *Ann Neurol*, 2020. 87(1):63-74.

Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A et al. Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2020. 19(4):336-47.

Gärtner J, Chitnis T, Ghezzi A et al. Relapse rate and MRI activity in young adult patients with multiple sclerosis: a post hoc analysis of phase 3 fingolimod trials. *Mult Scler J Exp Transl*, 2018. 4(2):205521731877861.

Gerardi C, Bertele V, Rossi S et al. Preapproval and postapproval evidence on drugs for multiple sclerosis. *Neurology*, 2018. 90(21):964-73.

Harding K, Williams O, Willis M et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2019. 76(5): 536-41.

Hauser S L, Kappos L, Arnold D L et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology*, 2020. 95(13):e1854-e1867.

Hawker K, O'Connor P, Freedman M S et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*, 2009. (4):460-71.

He A, Merkel B, Brown J W L et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2020. 19(4):307-16.

Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2015. 14(4):406-19.

Iacobaeus E, Arrambide G, Amato M P et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler*. 2020 Jun 12;26(9):1031-44.

Kaminsky A L, Omorou A Y, Soudant M et al. Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease inactivity. *J Neurol*, 2020. 267(12):3518-27.

Kappos L, Wolinsky J S, Giovannoni G et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol*, 2020. 77(9):1132-40.

Kister I, Spelman T, Alroughani R et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. 87(10):1133-7 [Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(4):e2].

Kister I, Spelman T, Patti F et al. Predictors of relapse and disability progression in MS patients who discontinue disease-modifying therapy. *J Neurol Sci*, 2018. 391:72-76.

Kline K, Bowdish D. Infection in an aging population. *Curr Opin Microbiol*, 2016. 29:63-67.

Koch-Henriksen N, Thygesen L C, Sørensen P S, Magyari M. Worsening of disability caused by relapses in multiple sclerosis: A different approach. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 32:1-8.

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS/NMOSD. <https://ms-qualitaetshandbuch.de> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Lebrun C. Radiologically isolated syndrome: a 10-year follow-up study to identify factors predicting a clinical event. *ECTRIMS Online Library*, 2019. Abstract 97.

Lublin F D, Reingold S C, Cohen J A et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 2014. 83(3):278-86.

Lucchetta R C, Leonart L P, Becker J et al. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 35:7-15.

Lünemann J D, Ruck T, Muraro P A et al. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2020. 16(1):56-62 [Erratum in: *Nat Rev Neurol*, 2020. 16(2):125].

Lukas C, Gold R, Fiehler J et al. Ablagerung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln im Gehirn nach mehrfacher Anwendung: Konsequenzen für den Einsatz der MRT bei Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung der Multiplen Sklerose? *Akt Neurol*, 2016. 43(04):237-41.

Montalban X, Gold R, Thompson A J et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2018. 24(2):96-120. [Erratum in: *Mult Scler*, 2020. 26(4):517] und *Eur J Neurol*, 2018. 25(2):215-37 [Erratum in: *Eur J Neurol*, 2018. 25(3):605]

Montalban X, Hauser S L, Kappos L et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):209-20.

Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S et al. Association of rituximab treatment with disability progression among patients with secondary progressive multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, 2019. 76(3):274-81.

Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T et al. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2019. 18(10):973-80.

Pawelec, G. Immunosenescence and cancer. *Biogerontology*, 2017. 18(4):717-21.

Reynders T, D'haeseleer M, De Keyser J et al. Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *eNeurological Sci*, 2017. 13(7):37-43.

Roos I, Leray E, Frascoli F et al. Delay from treatment start to full effect of immunotherapies for multiple sclerosis. *Brain*, 2020. 143(9):2742-56.

Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Hoyt T et al. Anti-JCV serology during natalizumab treatment: review and meta-analysis of 17 independent patient cohorts analyzing anti-John Cunningham polyoma virus sero-conversion rates under natalizumab treatment and differences between technical and biological sero-converters. *Mult Scler*, 2018. 24(5):563-73.

Sørensen P S, Sellebjerg F. Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019. 12:1-16.

Stankiewicz J M, Weiner H L. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 22;7(1):e636.

Svenningsson A, Frisell T, Burman J et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2022. 21(8):693-703.

Tintoré M, Arrambide G, Otero-Romero S et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. *Mult Scler*. 2020. 26(13):1658-69.

Tintoré M, Rovira A, Rio J et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 2015. 138(Pt 7):1863-74.

Thompson A J, Baranzini S E, Geurts J et al. Multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2018. 391(10130):1622-36.

Walter U, Berthele A, Strobl D. Anforderungen an etablierten Off-label-Use in der GKV bei Markteintritt zugelassener Analogpräparate – beispielhaft dargestellt zur Indikation Multiple Sklerose. *KrV Kranken- und Pflegeversicherung*, 2020. 72(5):192-98.

Weideman A M, Tapia-Maltos M A, Johnson K et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*, 2017. 8:577.

Wolinsky J S, Arnold D L, Brochet B et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19(12):998-1009. [Erratum in: *Lancet Neurol*, 2021. 20(1):e1].

A.4 Визначення термінів для клінічних досліджень

Berlin J A, Glasser S C, Ellenberg S S. Adverse event detection in drug development: recommendations and obligations beyond phase 3. *Am J Public Health*, 2008. 98:1366-71.

Boremalm M, Sundström P, Salzer J. Discontinuation and dose reduction of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*, 2021. 268(6):2161-68.

Cree B A, Bennett J L, Sheehan M et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica – ethical and design considerations. *Mult Scler*, 2016. 22:862-72.

Cutter G R, Baier M L, Rudick R A et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 1999. 122 (Pt 5):871-82.

Havrdova E, Galetta S, Stefoski D et al. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010. 74. Suppl 3:S3-7.

Kalincik T, Cutter G, Spelman T et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain*, 2015. 138:3287-98.

Kappos L, De Stefano N, Freedman M S et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of “no evidence of disease activity” (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22:1297-1305. Література А.4 / В.1

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS/NMOSD. <https://ms-qualitaetshandbuch.de> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Kurtzke J F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983. 33:1444-52.

Ontaneda D, Fox RJ, Chataway J. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2015. 14:208-23.

Riazi A, Hobart JC, Lamping D L et al. Using the SF-36 measure to compare the health impact of multiple sclerosis and Parkinson’s disease with normal population health profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. 74:710-14.

Rocca M A, Comi G, Filippi M. The role of T1-weighted derived measures of neurodegeneration for assessing disability progression in multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2017. 8:433.

Rotstein D L, Healy B C, Malik M T et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*, 2015. 72(2):152-8.

Schäffler N, Schönberg P, Stephan J et al. Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2013, 128:114-21.

Tortorella C, Bellacosa A, Paolicelli D et al. Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2005. 239(1):95-9.

van Munster C E P, Uitdehaag B M J. Outcome measures in clinical trials for multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2017. 31:217-36.

Weinshenker B G, Baron G, Behne J M et al. Challenges and opportunities in designing clinical trials for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2015. 84:1805-15.

Wiendl H, Meuth S G. Pharmacological approaches to delaying disability progression in patients with multiple sclerosis. *Drugs*, 2015. 75:947-77.

В Хворобо-модифікуюча терапія

В.1 Бета-інтерферони

Alice K Rutatangwa, Stephen L Nelson, Emmanuelle L Waubant, Mary L Windle. *Pediatric Multiple Sclerosis Treatment & Management*. Medscape Reference. Jan 03,2022.

Bachelet D, Hässler S, Mbogning C et al. Occurrence of anti-drug antibodies against interferon-beta and natalizumab in multiple sclerosis: a collaborative cohort analysis. *PLoS One*, 2016. 11(11):e0162752.

Bermel R A, Weinstock-Gutmann B, Bourdette D et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler*, 2010. 16(5):588-96.

Burks J, Thomas M, Xiaolan Y. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2017. 9:251-60.

Calabresi P A, Kieseier B C, Arnold D L et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*, 2014. 13(7):657-65.

Cohen J A, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):402-15.

Cohen J A, Comi G, Selmaj K W et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, 2019. 18(11):1021-33.

Comi G, Kappos L, Selmaj K W et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2019. 18(11):1009-20.

De Jong H J I, Kingwell E, Shirani A et al. British Columbia multiple sclerosis clinic neurologists. evaluating the safety of β -interferons in MS: a series of nested case-control studies. *Neurology*, 2017. 88(24):2310-20.

Elmazny A, Hamdy S M, Abdel-Naseer M et al. Interferon-beta-induced headache in patients with multiple sclerosis: frequency and characterization. *J Pain Res*, 2020. 13:537-45.

Filippini G, Clerico M, Beiki O et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4(4):CD012200.

Freedman M S. Dose response to interferon therapy in multiple sclerosis: an evaluation of the evidence. *Curr Med Res Opin*, 2009. 25(3):547-57.

Freedman M S, Jack D, Murgašová Z et al. Outcomes of COVID-19 among patients treated with subcutaneous interferon beta-1a for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2021. 56, 103283.

Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler*, 2012. 18(7):932-46.

Goodin D S, Traoulsee A, Knappertz V et al. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β -1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(3):282-87.

Hauser S L, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):221-34.

IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 1993. 43(4):655-61.

Jacobs L D, Cookfair D L, Rudick R A et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*, 1996. 39(3):285-94.

Jakimovski, D., Awan, S., Eckert, S.P. et al. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs* 36, 45–59 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00887-w>.

- Kappos L, Kuhle J, Multanen J et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(11):1202-7.
- La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. (7):CD009333.
- La Mantia L, Vacchi L, Ebers G et al. interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 1:CD005181.
- Patti F, Zimatore G B, Brescia Morra V et al. Administration of subcutaneous interferon beta 1a in the evening: data from RELIEF study. *J Neurol*, 2020. 267(6), 1812–23.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 1998. 352(9139):1498-504.
- Reder A, Oger J, Kappos L et al. Short-term and long-term safety and tolerability of interferon β -1b in multiple sclerosis. *Multi Scler Rel Disord*, 2014. 3(3):294-302.
- Rice G P A, Incorvaia B, Munari L et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001. 7(6):e00696.
- Rojas J I, Romano M, Ciapponi A et al. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD006643.
- Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.
- Spelman T, Frisell T, Piehl F et al. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN-beta or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler*, 2017. 24(8):1087-95.
- Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi L et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler J*, 2014. 20(6):705-16.
- White J T, Newsome S D, Kieseier B C et al. Incidence, characterization, and clinical impact analysis of peginterferon beta1a immunogenicity in patients with multiple sclerosis in the ADVANCE trial. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. 9(4):239-49.
- Zhang J, Shi S, Zhang Y et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 11(11):10-13.

В.2 Глатирамеру ацетат

- Cadavid D, Wolanski L J, Skurnick J et al. Efficacy of treatment of MS with IFN β -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*, 2009. 72:1976-83.
- Cheshmavar M, Mirmosayyeb O, Badihian N et al. Rituximab and glatiramer acetate in secondary progressive multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *Acta neurologica Scandinavica*, 2021. 143(2), 178-87.
- Cohen J, Belava A, Selmaj K et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 2015. 72:1433-41.
- Comi G, Martinelli V, Rodheger M et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2009. 374:1503-11.
- Comi G, Martinelli V, Rodheger M et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler J*, 2013. 19:1074-83.
- Ghezzi A, Amato M P, Annovazzi P et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurological sciences*, 2009. 30(3),193-99.
- Hansen K, Schüssel K, Kieble M et al. Adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis in Germany: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2015. 10:e133279.

Herbstritt S, Langer-Gould A, Rochhoff M et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler J*, 2016. 22:810-816.

Jakimovski D, Awan S, Eckert S P et al. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS drugs*, 2022. 36(1),45-59.

Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 1995. 45:1268-76.

Johnson K P, Brooks B R, Ford C C et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler J*, 2000. 6:255-266.

Kahn O, Rieckmann P, Boyko A et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2013. 73:705-13.

Kornek B, Bernert G, Balassy C et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*, 2003. 34(3),120-26.

La Mantia L, Di Pietrantonj, Rovaris M et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2016.11:CD009333.

Mikol D D, Barkhof F, Chang P et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD) study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008. 7:903-14.

O'Connor P, Filippi M, Arnason B et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*, 2009. 8:889-97.

Rieckmann P, Zivadinov R, Boyko A et al. Long-term efficacy and safety of three times weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients: Seven-year results of the Glatiramer Acetate Low-frequency Administration (GALA) open-label extension study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2021. 7(4),20552173211061550.

Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.

Wolinsky J S, Narayana P, O'Connor P et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*, 2007. 61:14-24.

В.3 Диметилфумарат і диро́ксимелю́ фумарат

Chan A, Rose J, Alvarez E et al. Lymphocyte reconstitution after DMF discontinuation in clinical trial and real-world patients with MS. *Neurol Clin Pract*, 2020. 10(6):510-19.

Fox R J, Miller D H, Phillips J T, Hutchinson M et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367:1087-97. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012. 367:1673.

Gold R, Arnold D L, Bar-Or A et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler*, 2017. 23(2):253-65.

Gold R, Arnold D L, Bar-Or A et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler*, 2022. 28(5):801-16.

Gold R, Kappos L, Arnold D L et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367(12):1098-107. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012. 367:1098-107.

Hutchinson M, Fox R J, Havrdova E et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin*, 2014. 30(4):613-27.

Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(4):458-68.

Kappos L, Gold R, Miller D H et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*, 2008. 372(9648):1463-72.

Laplaud D A, Casey R, Barbin L et al. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology*, 2019. 93(7):e635-e646.

Liang G, Chai J, Ng H S et al. Safety of dimethyl fumarate for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102566.

Linker R A, Lee D H, Ryan S et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 2011. 134(Pt 3):678-92.

Lyons J, Hughes R, McCarthy K et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2022. 8(4):20552173221132469.

Margoni M, Rinaldi F, Perini P and Gallo P (2021) Therapy of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. *Front. Neurol.* 12:676095. doi: 10.3389/fneur.2021.676095.

Mehta D, Miller C, Arnold D L et al. Effect of dimethyl fumarate on lymphocytes in RRMS: Implications for clinical practice. *Neurology*, 2019. 92(15):e1724-e1738.

Naismith R T, Wolinsky J S, Wundes A et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler*, 2020a. 26(13):1729-39.

Naismith R T, Wundes A, Ziemssen T et al. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS Drugs*, 2020b. 34(2):185-96.

Palte M J, Wehr A, Tawa M et al. Improving the gastrointestinal tolerability of fumaric acid esters: early findings on gastrointestinal events with diroximel fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from the phase 3, open-label EVOLVE-MS-1 study. *Adv Ther*, 2019. 36(11):3154-65.

Rote Hand Brief Tecfidera. Aktualisierte Empfehlungen im Zusammenhang mit Fällen von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei leichter Lymphopenie. 09. Nov. 2020.

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-tecfidera.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Schimrigk S, Brune N, Hellwig K et al. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol*, 2006. 13(6):604-10.

Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.

Svenningsson A, Frisell T, Burman J et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2022. 21(8):693-703.

Viglietta V, Miller D, Bar-Or A, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015. 2(2):103-18.

Wray S, Then Bergh F, Wundes A et al. Efficacy and safety outcomes with diroximel fumarate after switching from prior therapies or continuing on DRF: results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Adv Ther*, 2022. 39(4):1810-31.

Xu Z, Zhang F, Sun F et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. (4):CD011076.

Yadav S K, Soin D, Ito K, Dhib-Jalbut S. Insight into the mechanism of action of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *J Mol Med*, 2019. 97(4):463-72.

В.4 Терифлуномід

Chitnis T, Banwell B, Kappos L et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2021. 20(12):1001-11.

Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(3):247-56.

Comi G, Miller A E, Benamor M et al. Characterizing lymphocyte counts and infection rates with long-term teriflunomide treatment: Pooled analysis of clinical trials. *Mult Scler*, 2020. 26(9):1083-92.

Coyle P K, Khatri B, Edwards K R et al. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study. *Mult Scler Relat Disord*, 2017. 17:107-15.

Filippini G, Del Giovane C, Clerico M et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 4:CD012200.

Guarnaccia J B, Cabot A, Garten L L et al. Teriflunomide levels in women whose male sexual partner is on teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 57:103347.

He D, Zhang C, Zhao X et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. 3:CD009882.

Hauser SL, Bar-Or A, Cohen J A et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2020. 383:546-57.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Teriflunomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte 202, Auftrag A13-38. Köln, Dezember 2013:1-73. <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(4):458-68.

Kallmann B A, Tiel-Wilck K, Kullmann J S et al. Real-life outcomes of teriflunomide treatment in patients with relapsing multiple sclerosis: TAURUS-MS observational study. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019. 12:1756286419835077.

Kappos L, Fox R J, Burcklen M et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2021. 78(5):558-67.

Krupp L B, Tardieu M, Amato M P et al. International pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*, 2013. 19: 1261–67.

Laplaud D A, Casey R, Barbin L et al. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology*, 2019. 93(7):e635-e646.

Miller A E. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord*, 2017. 10(12):381-96.

Miller A E, Olsson T P, Wolinsky J S et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: Results from the TOWER extension study. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102438.

Miller A E, Vermersch P, Kappos L et al. Long-term outcomes with teriflunomide in patients with clinically isolated syndrome: Results of the TOPIC extension study. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 33:131-38.

Miller A E, Wolinsky J S, Kappos L et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(10):977-86.

O'Connor P, Comi G, Freedman M S et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology*, 2016. 86(10):920-30.

O'Connor P, Wolinsky J S, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 365(14):1293-303.

Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.

Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi L M E et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*, 2014; 20(6):705-16.

Warnke C, Meyer Zu Hörste G, Menge T et al. Teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Nervenarzt*, 2013.84(6):724-31.

V.5 Модулятори рецепторів сфінгозин-1-фосфату (S1P).

Achtnichts L, Obreja O, Conen A, Fux, C A et al. cryptococcal meningoencephalitis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *JAMA Neurol*, 2015. 72(10):1203-5.

Berger J R, Cree B A, Greenberg B et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology*, 2018. 90(20):e1815-e1821.

Calabresi P A, Radue E W, Goodin D et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13:545-56.

Chitnis T, Arnold D L, Banwell B et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 379(11):1017-27.

Cohen J A, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):402-15.

Cohen J A, Arnold D L, Comi G et al. for the RADIANCE Study Group. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2016. 15(4):373-81.

Cohen J A., Comi G, Selmaj K W et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019. 18(11):1021-33.

Comi G, Kappos L, Selmaj K W et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2019. 18(11):1009-20.

Cree B A, Arnold D L, Fox R J et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler*, 2022a 28(10):1591-605.

Cree B A, Selmaj K W, Steinman L, Comi G et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Up to 5 years of follow-up in the DAYBREAK open-label extension trial. *Mult Scler*, 2022a. 28(12):1944-62.

Forrestel A K, Modi B G, Longworth S et al. Primary cutaneous cryptococcus in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *JAMA Neurol*, 2016. 73(3):355-56.

Francis G, Lappos L, O'Connor P et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler*, 2014. 20(4):471-80.

Ghadiri M, Fitz-Gerald L, Rezk A et al. Reconstitution of the peripheral immune repertoire following withdrawal of fingolimod. *Mult Scler*, 2017. 23(9):1225-32.

Gold R, Comi G, Palace J et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol*, 2014. 261(2):267-76.

Hatcher S E, Waubant E, Nourbakhsh B et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol*, 2016. 73(7):790-94.

Huang D. Disseminated cryptococcosis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurology*, 2015. 55(22):3383-86.

Ikumi K, Ando T, Katano H et al. HSV-2-related hemophagocytic lymphohistiocytosis in a fingolimod-treated patient with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3(4):e247.

Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(4):458-68.

Kappos L, Bar-Or A, Cree, B A C et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 2018. 391(10127):1263-73.

Kappos L, Fox R J, Burcklen M et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2021. 78(5):558-67.

Kappos L, Radue E W, O'Connor P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):387-401.

Kipp M. Does siponimod exert direct effects in the central nervous system? *Cells*, 2020. 9(8):1771.

La Mantia L, Tramacere I, Firwana B et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4:CD009371.

Laroni A, Signori A, Maniscalco G T et al. Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS: A real-life multicenter study. *Neurology*, 2017. 89(22):2222-29.

Linda H, von Heijne A. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with gilenya® (fingolimod) treatment for multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2015. 6:39.

Lublin F, Miller D H, Freedman M S et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2016. 387(10023):1075-84.

Matloubian M, Lo C G, Cinamon G et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*, 2004. 427(6972):355-60.

Olsson T, Boster A, Fernández Ó et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014. 85(11):1198-208.

Pham C, Bennett I, Jithoo R. Cryptococcal meningitis causing obstructive hydrocephalus in a patient on fingolimod. *BMJ Case Rep*, 2017. 2017:bcr2017220026.

Pilz G, Harer A, Wipfler P et al. Tumefactive MS lesions under fingolimod: a case report and literature review. *Neurology*, 2013. 81(19):1654-58.

Rote Hand Brief Gilenya®. Kontraindikationen bei Patienten mit kardialen Erkrankungen. 06.11.2017. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-gilenya.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Rote Hand Brief Gilenya®. Neue Kontraindikation bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden. 09. Sept. 2019.

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-gilenya.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Rote Hand Brief Gilenya®. Aktualisierte Empfehlungen, um das Risiko arzneimittelinduzierter Leberschäden („drug-induced liver injury“, DILI) zu minimieren. 10. Nov. 2020. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-gilenya.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Roy R, Alotaibi A A, Freedman M S. Sphingosine 1-Phosphate receptor modulators for multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2021. 35(4):385-402.

Selmaj K, Li D K, Hartung H P et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*, 2013. 12(8):756-67. Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L et al. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*, 2020. 9(4):275-85.

Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.

Sullivan R, Kilaru A, Hemmer B et al. COVID-19 Infection in fingolimod- or siponimod-treated patients: case series. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9:e1092.

Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L, et al. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*, 2020. 9(4):275-85.

Zecca C, Merlini A, Disanto G et al. Half-dose fingolimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: Observational study. *Mult Scler*, 2017. 24(2):167-74.

Zimmer A, Cosloversusky M, Abraham I et al. Adherence to fingolimod in multiple sclerosis: an investigator-initiated, prospective, observational, single-center cohort study. *Patient Prefer Adherence*, 2017. 11:1815-30.

В.6 Кладрибін

Albanese A, Sormani M P, Gattorno G, Schiavetti I. COVID-19 severity among patients with multiple sclerosis treated with cladribine: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 68:104156.

Butzkueven H, Moore N, Aydemir A et al. The CLARION study design and status update: a long-term, registry-based study evaluating adverse events of special interest in patients with relapsing multiple sclerosis newly started on cladribine tablets. *Curr Med Res Opin*, 2022. 38(7):1167-76.

Cook S, Vermersch P, Comi G et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler*, 2011. 17(5):578-93.

Cook S, Leist T, Comi G et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. *Mult Scler Rel Disord*, 2019. 29:157-67.

Giovannoni G, Comi G, Cook S et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med*, 2010. 362(5):416-26.

Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*, 2011. 10(4):329-37.

Giovannoni G, Soelberg Sørensen P, Cook S et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*, 2017. 24(12):1594-604.

Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*, 2019. 25(6):819-827.

Leist T P, Comi G, Cree B A et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(3):257-67.

Leist T, Cook, S, Comi Get al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102572.

Leist T P, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 2011. 34(1):28-35.

Montalban X, Leist T P, Cohen B A et al. Cladribine tablets added to IFN-beta in active relapsing MS: The ONWARD study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(5):e477.

Norgaard M, Veres, K, Didden E M et al. Multiple sclerosis and cancer incidence: a Danish nationwide cohort study. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 28:81–85.

Pakpoor J, Disanto G, Altmann D R et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015. 2(6):e158.

Rote Hand Brief Cladribin (Litak®, Leustatin®). Änderungen der Produktinformation wegen des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). 04. 12.2017. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2017/rhb-cladribin.html?nn=591002> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Rote Hand Brief Mavenclad® (Cladribin-Tabletten): Risiko von schwerwiegenden Leberschäden und neue Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion. 16.02.2022. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2022/rhb-mavenclad.html;jsessionid=74541F012CA4AD432A6B5D61FFBE6A23.intranet352> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

B.7 Наталізумаб

Bachelet D, Hässler S, Mbogning C et al. Occurrence of anti-drug antibodies against interferon-beta and natalizumab in multiple sclerosis: a collaborative cohort analysis. *PLoS One*, 2016. 11(11):e0162752.

Foley J F, Defer G, Ryerson L Z et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol*, 2022. 21(7):608-19.

Foley N, Nair K V, Vollmer T et al. Long-term natalizumab treatment is associated with sustained improvements in quality of life in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence*, 2017. 11:1035-48.

Ho P R, Koendgen H, Campbell N et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*, 2017. 16(11):925-33.

Kalincik T, Brown J W, Robertson N et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*, 2017. 16(4):271-81.

Kalincik T, Horakova D, Spelman T et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2015. 77(3):425-35.

Kapoor R, Ho P, Campbell N et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*, 2018. 17(5):405-15.

Margoni M, Rinaldi F, Perini P and Gallo P (2021) Therapy of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. *Front. Neurol*. 12:676095. doi: 10.3389/fneur.2021.676095.

Miller D H, Khan O A, Sheremata W A et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2003. 348:15-23.

O'Connor P, Goodman A, Kappos L et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*, 2014. 83(1):78-86.

Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*, 2014. 76(6):802-12.

Polman C H, O'Connor P W, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354: 899-910.

Prosperini L, Kinkel R P, Miravalle A A et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019. 12:1-17.

Pucci, Giuliani et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. (10):CD007621.

Rudick R A, Stuart W H, Calabresi P A et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354:911-23.

Ryerson L Z, Foley J, Chang I et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*, 2019. 93:e1452-e1462. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N et al. Natalizumab-associated PML: challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology*, 2017. 88(12):1197-205.

Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.

Svenningsson A, Falk E, Celius E G et al. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One*, 2013. 8(3):e58643.

Warender-Sparkes M, Spelman T, Izquierdo G et al. The effect of oral immunomodulatory therapy on treatment uptake and persistence in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22(4):520-32.

В.8 Окрелізумаб та інші антитіла до CD20

Alcalá C, Quintanilla-Bordás C, Gascón F et al. Effectiveness of rituximab vs. ocrelizumab for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: a real-world observational study. *J Neurol*, 2022. 269(7):3676-3681. Alping P, Frisell T, Novakova L et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*, 2016. 79:950-58.

Alping P, Askling J, Burman J et al. Cancer risk for fingolimod, natalizumab, and rituximab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*, 2020. 87(5):688-99.

Barmettler S, Ong M S, Farmer J R, Choi H, Walter J. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*, 2018. 1(7):e184169.

Bar-Or A, Grove R A, Austin D J et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*, 2018. 90:e1805-e1814.

Bauer B, Brockmeier B, Devonshire V et al. An international discrete choice experiment assessing patients' preferences for disease-modifying therapy attributes in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*, 2020. 10(6):369-82.

Berger J R, Malik V, Lacey S et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rituximab-treated rheumatic diseases: a rare event. *J Neurovirol*, 2018. 24:323-331.

Besada E, Koldingsnes W, Nossent J C. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. 53:1818-24.

Carson K R, Evens A M, Richey E A et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*, 2009. 113:4834-40.

Christian Klein, Alfred Lammens, Wolfgang Schäfer, Guy Georges, Manfred Schwaiger, Ekkehard Mössner, Karl-Peter Hopfner, Pablo Umaña & Gerhard Niederfellner, "Epitope interactions

of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties”, *mAbs* 5:1, 22–33; January/February 2013; Landes Bioscience, <https://doi.org/10.4161/mabs.22771>).

Cohen JA, Hauser SL, Cross AH, et al. Five-Year Safety of Ofatumumab in People Living With Relapsing Multiple Sclerosis. Poster presentation at the American Academy of Neurology (AAN) 2023; April 22-27, 2023; Boston, MA.

Edward Fox, Lori Mayer, Angela Aungst, Cecile Kerloeguen, Linda Mancione, Nicola Rennie, Dee Stoneman, Martin Zalesak, Marina Ziehn, Derrick Robertson, Jeffrey Cohen., “Adherence and Compliance with Subcutaneous Administration of Ofatumumab in Relapsing Multiple Sclerosis”, Presented at 2021 American Academy of Neurology Annual Meeting, April 17-22. Abstract P15.084).

Emery P, Rigby W, Tak P P et al. Safety with ocrelizumab in rheumatoid arthritis: results from the ocrelizumab phase III program. *PLoS.One*, 2014. 9(2):e87379.

Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, 2018. 75(3):320-27.

Hauser S L, Bar-Or A, Cohen JA et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2020a. 383(6):546-57.

Hauser SL., Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3) 221-34.

Hauser S L, Kappos L, Arnold D L et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology*, 2020b. 95(13):e1854-e1867.

Hauser SL, Kappos L, Montalban X et al. Safety of ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 2021. 97(16):e1546-e1559.

Hauser S L, Waubant E, Arnold D L et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008. 358(7):676-88.

Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28002679).

Hauser Stephen L, Anne H Cross., Kevin Winthrop, Heinz Wiendl., “Safety Experience with Extended Exposure to Ofatumumab in Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis”., *Multiple Sclerosis Journal*, Volume 28, Issue 10, September 2022, Pages 1576-1590.

Hawker K, O'Connor P, Freedman M S et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*, 2019. 66:460-471.

Jakimovski, D., Awan, S., Eckert, S.P. et al. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs* 36, 45–59 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00887-w>.

Jessica L. Teeling, Wendy J. M. Mackus, Luus J. J. M. Wiegman, Jeroen H. N. van den Brakel, Stephen A. Beers, Ruth R. French, Tom van Meerten, Saskia Ebeling, Tom Vink, Jerry W. Slootstra, Paul W. H. I. Parren, Martin J. Glennie, and Jan G. J. van de Winkel, “The Biological Activity of Human CD20 Monoclonal Antibodies Is Linked to Unique Epitopes on CD20”, *J Immunol* (2006) 177 (1): 362–371., <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.1.362>).

Juto A, Fink K, Al Nimer F, Piehl F. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 37:101468.

Kappos L, Li D, Calabresi P A et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 378, 2011. 378:1779-87.

Margoni M, Rinaldi F, Perini P and Gallo P (2021) Therapy of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. *Front. Neurol.* 12:676095. doi: 10.3389/fneur.2021.676095.

Mayer L, Kappos L, Racke M K et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 30:236-43.

Montalban X, Hauser S L, Kappos L et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. (3) 209-220.

Perrigüey M, Maarouf A, Stellmann J P et al. Hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis treated with rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. 9(1):e1115.

Salzer J, Svenningsson R, Alping P et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*, 2016. 87:2074-81.

Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.

Sørensen P S, Lisby S, Grove R et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*, 2014. 82:573-81.

Sormani M P, De Rossi N, Schiavetti I et al. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2021. 89(4):780-89.

Spelman T, Frisell T, Piehl F et al. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN-beta or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler*, 2017. 24(8):1087-95.

Svenningsson A, Frisell T, Burman J et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2022. 21(8):693-703.

van Vollenhoven R F, Fleischmann RM, Furst DE et al. Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol*, 2015. 42:1761-66.

Wadstrom H, Frisell T, Askling J. Malignant neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab in clinical practice: a nationwide cohort study from Sweden. *JAMA Intern Med*, 2017. 177:1605-12.

Wolinsky J S, Arnold D L, Brochet B et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19(12):998-1009.

В.9 Алемтузумаб

Bass AD, Arroyo R, Boster AL, et al. Alemtuzumab outcomes by age: Post hoc analysis from the randomized CARE-MS studies over 8 years. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;49:102717. doi:10.1016/j.msard.2020.102717.

CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008. 359(17):1786-801.

Cohen J A, Coles A J, Arnold D L et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A Randomised Controlled Phase 3 Trial. *Lancet Neurol*, 2012. 380(9856):1819-28.

Coles A J, Fox E, Vladic A et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*, 2012. 78(14):1069-78.

Coles A J, Cohen J A, Fox E J et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. *Neurolog*, 2017. 89(11):1117-26.

Coles, A J, Twyman C L, Arnold D L et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2012. 380(9856):1829-39.

Comi G, Alroughani R, Boster A L et al. Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting MS patients who received additional courses after the initial two courses: Pooled analysis of the CARE-MS, extension, and TOPAZ studies. *Mult Scler*, 2020. 26(14):1866-76.

European Medicines Agency (EMA). Measures to minimise risk of serious side effects of multiple sclerosis medicine Lemtrada. 15. Nov. 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/news/measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis-medicine-lemtrada> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Freedman M S, Kaplan J M, Markovic P S. Insights into the mechanisms of the therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. *J Clin Cell Immunol*, 2013. 4(4):1000152.

Häußler V, Ufer F, Pöttgen J et al. aHSCT is superior to alemtuzumab in maintaining NEDA and improving cognition in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021. 8(6):1269-1278.

Haghikia A, Dendrou C A, Schneider R et al. Severe B-cell-mediated CNS disease secondary to alemtuzumab therapy. *Lancet Neurol*, 2017. 16(2):104-6.

Havrdova E, Arnold D L, Cohen J A et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*, 2017. 89(11):1107-16.

Holmøy T, Fevang B, Olsen D B et al. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. *BMC Res Notes*, 2019. 12(1):497.

Holmøy T, von der Lippe H, Leegaard T M. listeria monocytogenes infection associated with alemtuzumab – a case for better preventive strategies. *BMC Neurology*, 2017. 17(1):2015-18.

Jakimovski, D., Awan, S., Eckert, S.P. et al. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs* 36, 45–59 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00887-w>.

Kalincik T, Brown J W, Robertson W et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*, 2017. 16(4):271-81.

Margoni M, Rinaldi F, Perini P and Gallo P (2021) Therapy of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. *Front. Neurol.* 12:676095. doi: 10.3389/fneur.2021.676095.

Riera R, Porfírio G J M, Torloni M R. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. (4): CD011203.

Rote Hand Brief Lemtrada®. Einschränkung der Anwendung bei Multipler Sklerose aufgrund von Sicherheitsbedenken. April 2019. <https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/sicherheitsinformationen-human-node.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Rote Hand Brief Lemtrada®. Einschränkung der Indikation, zusätzliche Gegenanzeigen und risikominimierende Maßnahmen. Jan. 2020. <https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/sicherheitsinformationen-human-node.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.

Sriwastava S, Kataria S, Srivastava S, et al. Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2021;360:577721.

Steingo B, Al Malik Y, Bass A D et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223. *J Neurol*, 2020. 267(11):3343-53.

Wray S, Havrdova E, Snyderman D R et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler*, 2019. 25(12):1605-17.

Zhang J, Shi S, Zang Y et al. 2017. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 11(11):10-13.

Zhukovsky C, Sandgren S, Silfverberg T et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation compared with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021. 92(2):189-94.

Ziemssen T, Bass A D, Berkovich R et al. Efficacy and safety of alemtuzumab through 9 years of follow-up in patients with highly active disease: post hoc analysis of CARE-MS I and II patients in the TOPAZ extension study. *CNS Drugs*, 2020. 34(9):973-88.

V.10 Інші імунотерапевтичні препарати

European Medicines Agency. Questions and answers on Novantrone and associated names (mitoxantrone 2 mg/ml concentrate for solution for infusion). Outcome of a procedure under Article 30 of Directive 2001/83/EC. 28 April 2016.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/novantrone-associated-names>

[zuletzt aufgerufen im November 2022].

Gold R. Combination therapies in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2008. 255[S1]:51-60.

Hartung H P, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 2002. 360(9350):2018-25.

Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2009. 15(8):965-76.

Margoni M, Rinaldi F, Perini P and Gallo P (2021) Therapy of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. *Front. Neurol.* 12:676095. doi: 10.3389/fneur.2021.676095.

Martinelli B, Facchi L, Rovaris M et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (5):CD002127.

Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S et al. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. *PLoS One*, 2014. 9(11):e113371.

Yudkin P L, Ellison G W, Ghezzi A et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet*, 1991. 338(8774):1051-5.

V.11 Інші методи лікування

Ascherio A, Munger K L, White R et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*, 2014. 71(3):306-14.

Bundesinstitut für Risikobewertung. Vitamin D: Einnahme hochdosierter Nahrungsergänzungsmittel unnötig. Stellungnahme Nr. 035/2020 des BfR vom 31. Juli 2020.

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/vitamin-d-einnahme-hochdosierter-nahrungsergaenzungsmittel-unnoetig.pdf> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Burt R K, Balabanov R, Burman J, Sharrack B et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation versus continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2019. 321(2):165-74.

Burt RK, Han X, Quigley K et al. Real-world application of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 507 patients with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2022. 269(5):2513-26.

Camu W, Lehert P, Pierrot-Deseilligny C et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: a randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 6(5):e597.

Campbell E, Coulter E H, Paul L. High intensity interval training for people with multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 24:55-63.

Cohen J A, Baldassari L E, Atkins H L et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for treatment-refractory relapsing multiple sclerosis: position statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25(5):845-54.

Cree B A C, Cutter G, Wolinsky J S et al. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19(12):988-97.

Degelman M L, Herman K M. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord*, 2017. 17(10): 207-16.

Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific report of the 2020 dietary guidelines advisory committee: advisory report to the secretary of agriculture and the secretary of health and human services. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington, DC, 2020. S. 488ff. <https://www.dietaryguidelines.gov/2020-advisory-committee-report> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by a immunomodulatory mechanism. *Cell*, 2020. 180(6):1067-1080.e16.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal*, 2012. 10(7):2813.

Evans E, Levasseur V, Cross A H et al. An overview of the current state of evidence for the role of specific diets in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 36:101393.

Gharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A et al. Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Mult Scler*, 2021. 27(13):1977-93.

Häusler D, Torke S, Peelen E et al. High dose vitamin D exacerbates central nervous system autoimmunity by raising T-cell excitatory calcium. *Brain*, 2019. 142(9):2737-2755.

Hedström A K. Smoking and its interaction with genetics in MS etiology. *Mult Scler*, 2019. 25(2):180-86.

Hedström A K, Hillert J, Olsson T et al. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol*, 2014. 71(3):300-305.

Hedström A K, Olsson T, Kockum I et al. Low sun exposure increases multiple sclerosis risk both directly and indirectly. *J Neurol*, 2019. 267(4):1045-1052.

Hempel S, Graham G D, Fu N et al. A systematic review of modifiable risk factors in the Progression of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2017. 23(4):525-33.

Holton K F, Kirkland A E. Moving past antioxidant supplementation for the dietary treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2020. 26(9):1012-23.

Hupperts R, Smolders J, Vieth R et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a. *Neurology*, 2019. 93(20):e1906-e1916.

iMSMS Consortium. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. *Cell*, 2022. 185(19):3467-86.

Ivashynka A, Copetti M, Naldi P et al. The impact of lifetime alcohol and cigarette smoking loads on multiple sclerosis severity. *Front Neurol*, 2019. 10:866.

Jagannath V A, Filippini G, Di Pietrantonj C et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. (12):CD008422.

Jakimovski, D., Awan, S., Eckert, S.P. et al. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs* 36, 45–59 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00887-w>.

Jensen S N, Cady N M, Shahi S K et al. Isoflavone diet ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through modulation of gut bacteria depleted in patients with multiple sclerosis. *Sci Adv*, 2021. 7(28):eabd4595.

- Kalb R, Brown T R, Coote S et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Mult Scler*, 2020. 26(12):1459-69.
- Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. 87(2):181-7.
- Koch-Henriksen N, Lauer K. Dietary sodium intake: an etiologic dead end in multiple sclerosis. *Neurology*, 2017. 89(13):1314-1315.
- Langer-Gould A, Lucas R, Xiang A H et al. MS Sunshine Study: sun exposure but not vitamin D is associated with multiple sclerosis risk in blacks and hispanics. *Nutrients*, 2018. 10(3):268.
- Latimer-Cheung A E, Pilutti L A, Hicks A L et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013. 94(9):1800-1828.e3.
- Lee I M, Shiroma E J, Kamada M et al. Association of step volume and intensity with all-cause mortality in older women. *JAMA Intern Med*, 2019. 179(8):1105-12.
- Ludyga S, Gerber M, Pühse U et al. Systematic review and meta-analysis investigating moderators of long-term effects of exercise on cognition in healthy individuals. *Nat Hum Behav*, 2020. 4(6):603-12.
- Manuel Escobar J, Cortese M, Edan G et al. Body mass index as a predictor of MS activity and progression among participants in BENEFIT. *Mult Scler* 2022. 28(8):1277-85.
- Maric G, Pekmezovic T, Tamas O et al. Impact of comorbidities on the disability progression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 2022. 145(1):24-29.
- Marrie R A. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol*, 2017. 13(6):375-82.
- Marrie R A, Rudick R, Horwitz R et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010. 74(13):1041-47.
- Marx W, Hockey M, McGuinness A J et al. The effect of emerging nutraceutical interventions for clinical and biological outcomes in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 37:101486.
- Mozaffarian, D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity a comprehensive review. *Circulation*, 2016. 133:187-225.
- Munger K L, Hongell K, Aivo J et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort. *Neurology*, 2017. 89(15):1578-1583.
- Munger K L, Levin L I, Hollis B W et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2006. 296(23):2832-2838.
- Muraro P A, Pasquini M, Atkins H L et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2017. 74(4):459-69.
- Parks N E, Jackson-Tarlton C S, Vacchi L et al. Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD004192.
- Probst Y, Mowbray E, Svensen E et al. A systematic review of the impact of dietary sodium on autoimmunity and inflammation related to multiple sclerosis. *Adv Nutr*, 2019. 10(5):902-10.
- Pröbstel A K, Baranzini S E. the role of the gut microbiome in multiple sclerosis risk and progression: towards characterization of the "MS microbiome". *Neurotherapeutics*, 2018. 15(1):126-134.
- Proschinger S, Kuhwand P, Rademacher A et al. Fitness, physical activity, and exercise in multiple sclerosis: a systematic review on current evidence for interactions with disease activity and progression. *J Neurol*, 2022. 269(6):2922-40.
- Rasul T, Frederiksen J L. Link between overweight/obese in children and youngsters and occurrence of multiple sclerosis. *J Neurol*, 2018. 265(12):2755-2763.
- Rothhammer V, Quintana F J. Environmental control of autoimmune inflammation in the central nervous system. *Curr Opin Immunol*, 2016. 43:46-53.

Salzer J, Hallmans G, Nyström M et al. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*, 2012. 79(21):2140-2145.

Schwingshackl L, Bogensberger B, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the healthy eating index, alternate healthy eating index, dietary approaches to stop hypertension score, and health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet*, 2018. 118(1):74-100.

Sharack B, Saccardi R, Alexander T et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*, 2020. 55(2):283-306.

Simpson S Jr, Wang W, Otahal P et al. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(11):1193-1200.

Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T. An update on vitamin D and disease activity in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2019. 33(12):1187-1199.

Tettey P, Simpson S, Taylor B et al. An adverse lipid profile and increased levels of adiposity significantly predict clinical course after a first demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. 88(5):395-401.

Tredinnick A R, Probst Y C. Evaluating the effects of dietary interventions on disease progression and symptoms of adults with multiple sclerosis: an umbrella review. *Adv Nutr*, 2020. 11(6):1603-15.

van der Kolk N M, de Vries N M, Kessels R P C et al. Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2019. 18(11):998-1008.

С Особливі ситуації

С.1 РС та вагітність

Alroughani R, Alowayesh M S, Ahmed S F et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*, 2018. 90:e840-e846.

Andersen J B, Kopp T I, Sellebjerg F et al. Pregnancy-related and perinatal outcomes in women with multiple sclerosis: a nationwide danish cross-sectional study. *Neurol Clin Pract*, 2021. 11(4):280-90.

Andersen J B, Moberg J Y, Spelman T et al. Pregnancy outcomes in men and women treated with teriflunomide. a population-based nationwide danish register study. *Front Immunol*, 2018. 23:9:2706.

Anderson A, Krysko K M, Rutatangwa A et al. Clinical and radiologic disease activity in pregnancy and postpartum in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. 8(2):e959.

Barataud-Reilhac A, Kerbrat S, Roux J et al. Teriflunomide-exposed pregnancies in a french cohort of patients with multiple sclerosis. *Neurol Clin Pract*, 2020. 10(4):287-97.

Bianco A, Lucchini M, Totaro R et al. Disease reactivation after fingolimod discontinuation in pregnant multiple sclerosis patients. *Neurotherapeutics*, 2021. 18(4):2598-607.

Bove R, Rankin K, Lin C et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: case series and meta-analysis. *Mult Scler*, 2020. 26:1410-19.

Brandt-Wouters E, Gerlach O H, Hupperts R M. The effect of postpartum intravenous immunoglobulins on the relapse rate among patients with multiple sclerosis. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016. 134(2):194-96.

Bsteh G, Algrang L, Hegen H et al. Pregnancy and multiple sclerosis in the DMT era: a cohort study in western Austria. *Mult Scler*, 2020. 26(1):69-78.

- Celius E G, Ciplea A I, Drulovic J et al. Alemtuzumab and pregnancy – case series from the German MS and Pregnancy Registry, Norway and Serbia. ECTRIMS, 2018. Poster 915.
- Chakravarty E F, Murray E R, Kelman A et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*, 2011. 117(5):1499-506.
- Chey S Y, Kermodé A G. Pregnancy outcome following exposure to ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2022. 8(1):20552173221085737.
- Ciplea A I, Kurzeja A, Thiel S et al. Eighteen-month safety analysis of offspring breastfed by mothers receiving glatiramer acetate therapy for relapsing multiple sclerosis - COBRA study. *Mult Scler*. 2022:13524585221083982.
- Ciplea A I, Langer-Gould A, de Vries A et al. Monoclonal antibody treatment during pregnancy and/or lactation in women with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020a. 7(4):e723.
- Ciplea A I, Langer-Gould A, Stahl A et al. Safety of potential breast milk exposure to IFN- β or glatiramer acetate: one-year infant outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020b. 7(4):e757.
- Cocco E, Sardu C, Gallo P et al. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult Scler*, 2008. 14(9):1225-33.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours M M et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 1998. 339(5):285-91.
- Correale J, Farez M F, Ysraelit M C. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*, 2012. 72(5):682-94.
- Coyle P K, Sinclair S M, Scheuerle A E et al. Final results from the Betaferon (interferon beta -1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open*, 2014. 4(5):e004536.
- Dahl J, Myhr K M, Daltveit A K et al. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol*, 2008. 255(5):623-27.
- Das G, Damotte V, Gelfand J M et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(3):e453.
- De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C et al. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurol Scand*, 2015. 131(5):336-40.
- De Steenwinkel F D O, Dohlhain R J, Hazes J M et al. Does prednisone use or disease activity in pregnant women with rheumatoid arthritis influence the body composition of their offspring? *Reprod Toxicol*, 2017. 71:118-23.
- Demortiere S, Rico A, Maarouf A et al. Maintenance of natalizumab during the first trimester of pregnancy in active multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021;27(5):712-18.
- D'Hooghe M B, Nagels G, Uitdehaag B M. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(1):38-41.
- Dost-Kovalsky K, Thiel S, Ciplea A I, Gold R, Hellwig K. Cladribine and pregnancy in women with multiple sclerosis: The first cohort study. *Mult. Scler*. 2023 Mar;29(3):461-465. doi: 10.1177/13524585221131486. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36278327.
- Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler*, 2015. 21(2):198-205.
- EMA. Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling. European Medicines Agency, 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Everage N J, Jones C C, Hellwig K et al. Pregnancy outcomes from an international registry of patients treated with delayed-release dimethyl fumarate. ECTRIMS, 2018. Poster 603.

Expertengruppe Off-Label Neurologie/Psychiatrie. Bewertung der Expertengruppe Off-Label – Fachbereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von Intravenösen Immunglobulinen (IvIg) bei der Multiplen Sklerose, Addendum 1. Bfarm, 2018. <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsrelevante-Themen/Expertengruppen-Off-Label/sachstandstabelle.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Fragoso Y D, Boggild M, MacÍas-Islas M A et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013. 115(2):154-59.

Frau J, Coghe G, Casanova P et al. Pregnancy planning and outcomes in patients with multiple sclerosis after mitoxantrone therapy: a monocentre assessment. *Eur J Neurol*, 2018. 25(8):1063-68.

Friend S, Richman S, Bloomgren G et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol*, 2016. 16(1):150.

Galati A, McElrath T, Bove R. Use of B-cell-depleting therapy in women of childbearing potential with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Clin Pract*, 2022. 12(2):154-63.

Giovannoni G, Galazka A, Schick R et al. Pregnancy outcomes during the clinical development of cladribine in multiple sclerosis: an integrated analysis of safety. *Drug Safety*, 2020. 43(7):635-43.

Geissbühler Y, Vile J, Koren G et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018. 11:1756286418804760.

Gitman V, Stavropoulos A, Saenz V et al. Pregnancy outcomes of women with multiple sclerosis treated with ocrelizumab in Canada: A descriptive analysis of real-world data. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 62:103792.

Gold R, Phillips J T, Havrdova E et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol Ther*, 2015. 4(2):93-104.

Guarnaccia J B, Cabot A, Garten L L et al. Teriflunomide levels in women whose male sexual partner is on teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 57:103347

Haas J, Hommes O R. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2007. 13(7):900-8.

Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*, 2014. 71(7):891-95.

Hakkarainen K M, Juuti R, Burkill S et al. Pregnancy outcomes after exposure to interferon beta: a register-based cohort study among women with MS in Finland and Sweden. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020. 13:1756286420951072.

Hellwig K, Beste C, Brune N et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol*, 2008a. 255:592-593.

Hellwig K, Brune N, Haghikia A et al. Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurol Scand*, 2008b. 118:24-28.

Hellwig K, Caron F D, Wicklein E et al. Pregnancy outcomes from the global pharmacovigilance database on interferon beta-1b exposure. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020. 13:1756286420910310.

Hellwig K, Gold R. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2011. 258(3):502-3.

Hellwig K, Haghikia A, Agne H et al. Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009a. 66:1580-1581. Author reply 1581.

Hellwig K, Rog D, McGuigan C et al. Interim analysis of pregnancy outcomes after exposure to dimethyl fumarate in a prospective international registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021a. ;9(1):e1114.

Hellwig K, Schimrigk S, Beste C et al. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 2009b. 61:65-68.

Hellwig K, Tokic M, Thiel S et al. Multiple sclerosis disease activity and disability following discontinuation of natalizumab for pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2144750.

Hellwig K, Verdun di Cantogno E, Sabidó M. A systematic review of relapse rates during pregnancy and postpartum in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021b. 14:17562864211051012.

Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler*, 2016. 22(6):810-6.

Hoffmann F, Kraft A, Heigl F et al. Tryptophan immunoadsorption during pregnancy and breastfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018. 11:1756286418774973.

Horvat Ledinek A H, Brecl Jakob G, Jerše J et al. Intravenous immunoglobulins for the prevention of postpartum relapses in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 38:101519.

Jølvig L R, Larsen M D, Fedder J et al. Live birth in women with multiple sclerosis receiving assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*, 2020. 40(5):711-18.

Juto A, Fink K, Al Nimer F et al. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 37:101468.

Kaplan S, Zeygarnik M, Stern T. Pregnancy, fetal, and infant outcomes following maternal exposure to glatiramer acetate during pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2022. 45(4):345-57.

Karlsson G, Frankis G, Koren G et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*, 2014. 82(8):674-80.

Kieseier B C, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther*, 2014. 3(2):133-38.

Krysko K M, LaHue S C, Anderson A et al. Minimal breast milk transfer of rituximab, a monoclonal antibody used in neurological conditions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 7(1):e637.

Kümpfel T, Thiel S, Meinel I et al. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: A cohort study from Germany. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 8(1):e913. #

Kurze I, Schmidt M, Bertschy S et al. S2k-Leitlinie Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei Frauen mit Querschnittslähmung. Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie e.V. (DMGP), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (Hrsg.), 2018. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/179-002> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Lamaita R, Melo C, Laranjeira C et al. Multiple sclerosis in pregnancy and its role in female fertility: a systematic review. *JBRA Assist Reprod*, 2021. 25:493-99.

LaHue S C, Anderson A, Krysko K M et al. Transfer of monoclonal antibodies into breastmilk in neurologic and non-neurologic diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7:e769.

Langer-Gould A, Huang S M, Gupta R et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009. 66:958-63.

Langer-Gould A, Smith J B, Albers K B et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology*, 2020. 94(18):e1939-e1949.

Langer-Gould A, Smith J B, Hellwig K et al. Breastfeeding, ovulatory years, and risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 2017. 89(6):563-69.

Laplaud D A, Leray E, Bariere P et al. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology*, 2006. 66:1280-81

Lau C, Narotsky M G, Lui D et al. Exposure-disease continuum for 2-chloro-2'-deoxyadenosine (2-CdA), a prototype teratogen: induction of lumbar hernia in the rat and species-comparison for the teratogenic responses. *Teratology*, 2002. 66(1):6-18.

Lorefice L, Fronza M, Fenu G et al. effects of pregnancy and breastfeeding on clinical outcomes and MRI measurements of women with multiple sclerosis: an exploratory real-world cohort study. *Neurol Ther*, 2022. 11(1):39-49.

Mahlanza T D, Manieri M C, Klawiter E C et al. Prospective growth and developmental outcomes in infants born to mothers with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2021. 27(1):79-89.

MacDonald S C, McElrath T F, Hernández-Díaz S. Pregnancy outcomes in women with multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*, 2019. 188(1):57-66.

Mainguy M, Tillaut H, Degremont A et al. Assessing the risk of relapse requiring corticosteroids after in vitro fertilization in women with multiple sclerosis. *Neurology*, 2022 [published online ahead of print, 2022 Aug 11].

Meinl I, Havla J, Hohlfeld R. Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2017. 1352458517731913.

Oh J, Achiron A, Celius E G, Chambers C et al. Pregnancy outcomes and postpartum relapse rates in women with RRMS treated with alemtuzumab in the phase 2 and 3 clinical development program over 16 years. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 43:102146.

Oreja-Guevara C, Wray S, Buffels R et al. Pregnancy outcomes in patients treated with ocrelizumab. *J Neurol Sci*, 2019. 405 [Suppl.]:311-12.

Oreja-Guevara C, Rabanal A, Rodríguez CH, Benito YA, Bilbao MM, González-Suarez I, Gómez-Palomares JL. Assisted Reproductive Techniques in Multiple Sclerosis: Recommendations from an Expert Panel. *Neurol Ther*. 2023 Apr;12(2):427-439. doi: 10.1007/s40120-023-00439-y. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36746871; PMCID: PMC10043068.

Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 2000. 62:385-92.

Pauliat E, Onken M, Weber-Schoendorfer C et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fingolimod: A collaborative ENTIS study. *Mult Scler*, 2021. 27(3):475-78.

Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: Fetal risks. *Neurology*, 2018a. 90(10):e823-e831.

Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B et al. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014. 85(8):845-50.

Portaccio E, Muiola L, Martinelli V et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology*, 2018b. 90(10):e832-e839.

Portaccio E, Tudisco L, Pastò L et al. MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy in multiple sclerosis women with relapses in the year before conception increases the risk of long-term disability worsening. *Mult Scler*, 2022. 28:472-79.

Proschmann U, Haase R, Inojosa H et al. Drug and neurofilament levels in serum and breastmilk of women with multiple sclerosis exposed to natalizumab during pregnancy and lactation. *Front Immunol*, 2021. 12:715195.

Razaz N, Piehl F, Frisell T, Langer-Gould A M et al., Disease activity in pregnancy and postpartum in women with MS who suspended rituximab and natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7(6):e903.

Rog D, Oh J, Chambers C. Pregnancy outcomes in patients with RRMS treated with alemtuzumab from the clinical development program. *ECTRIMS*, 2017. Poster 749.

Rolfes M, Rutatangwa A, Waubant E, Krysko KM. Ocrelizumab exposure in the second trimester of pregnancy without neonatal B-cell depletion. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 45:102398.

Rote Hand Brief Fingolimod (Gilenya®): Neue Kontraindikation bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame

Verhütungsmethode anwenden. Nürnberg, 02.09.2019 <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-gilenya.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A et al. Pregnancy outcomes from the branded glatiramer acetate pregnancy database. *Int J MS Care*, 2018. 20(1):9-14.

Sepúlveda M, Montejo C, Llufríu S et al. Rebound of multiple sclerosis activity after fingolimod withdrawal due to planning pregnancy: Analysis of predisposing factors. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 38:101483.

Smith J B, Hellwig K, Fink K et al. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7(4):e734.

Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis - a prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler*, 2016. 22(6):801-9.

Tillaut H, Degrémont A, Kerbrat S et al. Pregnancy in women with multiple sclerosis in France from 2010 to 2015: incidence, outcomes, and exposure to disease-modifying therapies. *Mult Scler*, 2022. 28(5):778-89.

Triplett J D, Vijayan S, Rajanayagam S et al. Pregnancy outcomes amongst multiple sclerosis females with third trimester natalizumab use. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 40:101961.

Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(2):208-15.

Vukusic S, Coyle P K, Jurgensen S et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler*, 2019. 26(7):829-36.

Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A et al. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2015. 21(7):953-55.

Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, 2004. 127(Pt 6):1353-60.

Wang J, Johnson T, Sahin L, et al. Evaluation of the safety of drugs and biological products used during lactation: workshop summary. *Clin Pharmacol Ther*, 2017. 101(6):736-44.

Winkelmann A, Sommer P S, Hecker M et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: a prospective, rater-blinded analysis of relapse rates during pregnancy and the postnatal period. *CNS Neurosci Ther*, 2019. 25(1):78-85.

Yeh W Z, Widyastuti P A, van der Walt A et al. Natalizumab, fingolimod and dimethyl fumarate use and pregnancy-related relapse and disability in women with multiple sclerosis. *Neurology*, 2021. 96(24):e2989–e3002.

Zuluaga M I, Otero-Romero S, Rovira A et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology*, 2019. 92(13):e1507-e1516.

C.2 PC у людей похилого віку, дітей та підлітків

Alroughani R, Akhtar S, Ahmed S et al. Is time to reach EDSS 6.0 faster in patients with late-onset versus young-onset multiple sclerosis? *PLoS One*, 2016. 11(11):e0165846.

Amato M P, Fonderico M, Portaccio E et al. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Brain*, 2020. 143(10):3013-24.

Andersen M A, Buron M D, Magyari M. Late-onset MS is associated with an increased rate of reaching disability milestones. *J Neurol*, 2021. 268:3352-60.

[Bove R M, Healy B, Augustine A](#) et al. Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2012. 18(10):1472-9.

Buscarinu M C, Reniè R, Morena E et al. Late-onset MS: disease course and safety-efficacy of DMTs. *Front Neurol*, 2022. 13:829331.

Butler Pagnotti R, Hua L H, Miller JB. Cognition and disease characteristics in adult onset versus late onset multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2022. 28(6):933-41.

Cortese M, Bjernevik K, Chitnis T et al. Aging with multiple sclerosis: a longitudinal study of physical function, mental health, and memory in two cohorts of US women. *Mult Scler*, 2022. 28(1):121-31.

Grebenciucova E, Berger J R. Immunosenescence: the role of aging in the predisposition to neuro-infectious complications arising from the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017. 17(8):61.

Guillemin F, Baumann C, Epstein J et al. Older age at multiple sclerosis onset is an independent factor of poor prognosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*, 2017. 48:179-87.

Habes M, Sotiras A, Erus G et al. White matter lesions: Spatial heterogeneity, links to risk factors, cognition, genetics, and atrophy. *Neurology*, 2018. 91(10):e964-e975.

Hua L H, Fan T H, Conway D et al. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler*, 2019. 25(5):699-708.

Hua L H, Hersh C M, Tian F et al. Clinical characteristics of a large multi-center cohort of people with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 47:102637.

Jakimovski D., Awan, S., Eckert, S.P. et al. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs* 36, 45–59 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00887-w>.

Jakimovski D, Dujmic D, Hagemeyer J et al. Late onset multiple sclerosis is associated with more severe ventricle expansion. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102588.

Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. 87(2):181-7.

[Kis B, Rumberg B, Berlit P](#). Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *J. Neurol*, 2008. 255(5):697-702.

Margoni M, Rinaldi F, Perini P and Gallo P (2021) Therapy of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. *Front. Neurol.* 12:676095. doi: 10.3389/fneur.2021.676095.

Martinelli V, [Rodegher M, Moiola L](#) et al. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci*, 2004. 25 Suppl 4:S350-5.

McFaul D, Hakopian N N, Smith J B et al. Defining benign/burnt-out MS and discontinuing disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. 8(2):e960.

Mirmosayyeb O, Brand S, Barzegar M et al. Clinical characteristics and disability progression of early- and late-onset multiple sclerosis compared to adult-onset multiple sclerosis. *J Clin Med*, 2020. 9:1326.

Monschein T, Salhofer-Polanyi S, Altmann P et al. Should I stop or should I go on? Disease modifying therapy after the first clinical episode of multiple sclerosis. *J Neurol*, 2021. 268(4):1247-53.

Polliack M L, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *J Am Geriatr Soc*, 2001. 49(2):168-71.

Prosperini L, Haggiag S, Tortorella C et al. Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: A meta-regression. *Mult Scler*, 2021. 27(9):1391-402.

Shirani A, Zhao Y, Petkau J et al. Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon beta treatment. *Biomed Res Int*, 2015. 2015:451912.

Signori A, Schiavetti I, Gallo F et al. Subgroups of multiple sclerosis patients with larger treatment benefits: a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Neurol*, 2015. 22(6):960-6.

Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*, 2006. 67(6):954-9.

Vaughn C B, Jakimoversuski D, Kavak K S et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*, 2019. 15(6):329-42.

Vollmer B L, Wolf A B, Sillau S et al. evolution of disease modifying therapy benefits and risks: an argument for de-escalation as a treatment paradigm for patients with multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2022. 12:799138.

Weideman A M, Tapia-Maltos M A, Johnson K et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*, 2017. 8:577.

Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Horakova D et al. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon- β treated patients following the first demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84(11):1186-91.

C.3 Особливості при зміні терапії

Freedman M S, Wolinsky J S, Truffinet P et al. A randomized trial of teriflunomide added to glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis. *Mult Sler J Exp Trans Clin*, 2015. 1:2055217315618687.

Freedman M S, Wolinsky J S, Wamil B et al. Teriflunomide added to interferon-beta in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology*, 2012. 78(23):1877-1885.

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS/NMOSD. <https://ms-qualitaetshandbuch.de> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

D Симптоматичне лікування

D.1 Вступ

Coenen M, Cieza A, Freeman J et al. The development of ICF Core Sets for multiple sclerosis: results of the International Consensus Conference. *J Neurol*, 2011. 258(8):1477-88.

Degener T. Die UN-Behindertenrechtskonvention - ein neues Verständnis von Behinderung, in: Theresia Degener, Elke Diehl (Hrsg.): *Handbuch Behindertenrechtskonvention*. Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn 2015, S. 55-74.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 1 -Einleitung und methodisches Vorgehen, Ataxie und Tremor. *Nervenarzt*, 2017a. 88(12):1421-27.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 -Gangstörung und Spastik. *Nervenarzt*, 2017b. 88(12):1428-34.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 3 – Blasenfunktionsstörungen. *Nervenarzt*, 2018a; 89(2):184-92.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 4 – Störungen der Sexualfunktion und der Augenbewegungen. *Nervenarzt*, 2018b. 89(2):193-97.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 5 – Fatigue. *Nervenarzt*, 2018c. 89(4):446-52.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – kognitive Störungen und Rehabilitation. *Nervenarzt*, 2018d. 89(4):453-59.

Holper L, Coenen M, Weise A, Stucki G et al. Characterization of functioning in multiple sclerosis using the ICF. *J Neurol*, 2010. 257(1):103-13.

D.2 Спастичність

Amatya B, Khan F, La M L et al. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (2):CD009974.

Collin C, Ehler E, Waberzinek G et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*, 2010. 32(5):451-59.

Cutter N C, Scott D D, Johnson J C et al. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000. 81(2):164-69.

Erwin A, Gudesblatt M, Bethoux F et al. Intrathecal baclofen in multiple sclerosis: too little, too late? *Mult Scler*, 2011. 17(5):623-29.

Farar J T, Troxel A B, Stott C et al. Validity, reliability and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*, 2008. 30(5):974-85.

Flachenecker P, Henze T, Zettl U K. Spasticity in patients with multiple sclerosis – clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand*, 2014. 129(3):154-62.

Fleuren J F, Voerman G E, Erren-Wolters C V et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(1):46-52.

Giovannelli M, Borriello G, Castri P et al. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*, 2007. 21(4):331-37.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 – Gangstörung und Spastik. *Nervenarzt*, 2017. 88(12):1428-34.

Henze T, von Mackensen S, Lehrieder G et al. Linguistic and psychometric validation of the MSSS-88 questionnaire for patients with multiple sclerosis and spasticity in Germany. *Health Qual Life Outcomes*, 2014. 12:119.

Hugos C I, Cameron M H. MS Spasticity: Take Control (STC) for ambulatory adults: protocol for a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, 2020. 20:368.

Markova J, Essner U, Akmaz B et al. Sativex® as add-on therapy versus further optimized firstline ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*, 2018. 129(2):119-28.

Mills P B, Dossa F. Transcutaneous electrical nerve stimulation for management of limb spasticity: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016. 95(4):309-18.

Moccia M, Frau J, Carotenuto A et al. Botulinum toxin for the management of spasticity in multiple sclerosis: the Italian botulinum toxin network study. *Neurol Sci*, 2020. 41(10):2781-92.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2011. 18(9):1122-31.

Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: systematic review and consensus paper. *Mult Scler*, 2016. 22(11):1386-96.

Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*, 2002. 8(4):319-29.

Skoog B, Hedman B. Intrathecal baclofen dosage for long-term treatment of patients with spasticity due to traumatic spinal cord injuries or multiple sclerosis. *Ann Rehabil Med*, 2019. 43(5):555-61.

Wade D T, Collin C, Stott C et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex® (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2010. 16(6):707-14.

Zettl U K, Rommer P, Hipp P et al. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. 9(1):9-30.

D.3 Порушення ходьби та обмеження рухливості

Baert I, Freeman J, Smedal T et al. Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis: a European multicenter study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014. 28(7):621-31.

Gasparini C, Hupperts R, Lycke J et al. Prolonged-release fampridine treatment improved subject-reported impact of multiple sclerosis: Item-level analysis of the MSIS-29. *J Neurol Sci*, 2016. 370:123-31.

Goodman A D, Brown T R, Edwards K R et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2010. 68(4):494-502.

Goodman A D, Brown T R, Krupp L B et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*, 2009. 373(9665):732-38.

Heesen C, Bohm J, Reich C et al. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler*, 2008. 14(7):988-91.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 – Gangstörung und Spastik. *Nervenarzt*, 2017. 88(12):1428-34.

Hobart J, Ziemssen T, Feys P et al. Assessment of clinically meaningful improvements in self-reported walking ability in participants with multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III ENHANCE trial of prolonged-release fampridine. *CNS Drugs*, 2019. 33:61-79.

Hupperts R, Lycke J, Short C et al. Prolonged-release fampridine and walking and balance in MS: randomised controlled MOBILE trial. *Mult Scler*, 2016. 22:212-21.

Hupperts R, Gasperini C, Lycke J et al. Efficacy of prolonged-release fampridine versus placebo on walking ability, dynamic and static balance, physical impact of multiple sclerosis, and quality of life: an integrated analysis of MOBILE and ENHANCE. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022. 15:1–23.

Miller Renfrew L, Lord A C, McFadyen A K et al. A comparison of the initial orthotic effects of functional electrical stimulation and ankle-foot orthoses on the speed and oxygen cost of gait in multiple sclerosis. *J Rehabil Assist Technol Eng*, 2018. 5:2055668318755071.

Plummer P. Critical appraisal of evidence for improving gait speed in people with multiple sclerosis: dalfampridine versus gait training. *Int J MS Care*, 2016. 18(3):105-15.

Street T, Taylor P, Swain I. Effectiveness of functional electrical stimulation on walking speed, functional walking category, and clinically meaningful changes for people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015. 96(4):667-72.

Tholen R, Dettmers C, Henze T et al. Bewegungstherapie zur Verbesserung der Mobilität bei Patienten mit Multipler Sklerose. Konsensusfassung für die Leitlinie der DGNR in

Zusammenarbeit mit Physio Deutschland – Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V. *Neurol Rehabil*, 2019. 25:3-40.

Yapundich R, Applebee A, Bethoux F et al. Evaluation of dalfampridine extended release 5 and 10 mg in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Int J MS Care*, 2015. 17(3):138-45.

D.4 Атаксія і тремор

Albrecht H, Schwecht M, Pöllmann W et al. Lokale Eisapplikation in der Therapie der gliedkinetischen Ataxie. Klinisches Assessment positiver Behandlungseffekte bei Patienten mit Multipler Sklerose. *Nervenarzt*, 1998. 69(12):1066-73.

Armutlu K, Karabudak R, Nurlu G. Physiotherapy approaches in the treatment of ataxie multiple sclerosis: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2001. 15(3):203-11.

Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams J I. The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scand J Rehabil Med*, 1995. 27(1):27-36.

Brandmeir N J, Murray A, Cheyuo C et al. Deep brain Stimulation for multiple sclerosis tremor: a meta-analysis. *Neuromodulation*, 2020. 23(4):463-68.

Collin C, Wade D T, Davies S et al. The Barthel ADL Index: A reliability study. *Int Disabil Stud*, 1988. 10(2):61-63.

Edwards E M, Fritz N E, Themen A S. Cerebellar dysfunction in multiple sclerosis: considerations for research and rehabilitation therapy. *Neurorehab Neural Rep*, 2022. 36(2) 103-106.

Feys P, Helsen W, Liu X et al. Effects of peripheral cooling on intention tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(3):373-79.

Feys P, Lamers I, Frankis G et al. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity Performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2017. 23(5):711-20.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 1 -Methodisches Vorgehen, Ataxie und Tremor. *Nervenarzt*, 2017. 88(12):1421-27.

Mehanna R, Machado A G, Oravivattanakul S et al. Comparing two deep brain Stimulation leads to one in refractory tremor. *Cerebellum*, 2014. 13(4):25-432.

Naderi F, Javadi S A, Motamedi M et al. The efficacy of primidone in reducing severe cerebellar tremors in patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 2012. 35(5):224-26.

Oliveria S F, Rodriguez R L, Bowers D et al. Safety and efficacy of dual-lead thalamic deep brain Stimulation for patients with treatment-refractory multiple sclerosis tremor: a single-centre, randomised, single-blind, pilot trial. *Lancet Neurol*, 2017. 16(9):691-700.

Pourmohammadi A, Riahi R, Hosseini S M et al. Pharmacological treatment of tremor in multiple sclerosis; a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 60:103722.

Prosperini L, Fortuna D, Giann) C et al. home-based balance training using the Wii balance board: a randomized, crossover pilot study in multiple sclerosis. *Neurorehab Neural Rep*, 2013. 27: 516-25.

Salcı Y, Fil A, Armutlu K. Effects of different exercise modalities on ataxia in multiple sclerosis patients: a randomized controlled study. *Disabil Rehabil*, 201.; 39(26): 2626-26

Schroeder A, Linker R A, Lukas C et al. Successful treatment of cerebellar ataxia and tremor in multiple sclerosis with topiramate: a case report. *Clin Neuropharmacol*, 2010. 33(6):317-18.

Sechi G, Agnetti V, Sulas F M et al. Effects of topiramate in patients with cerebellar tremor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003. 27(6):1023-27.

Solaro C, de Sire A, Messmer Uccelli M et al. Efficacy of levetiracetam on upper limb movement in multiple sclerosis patients with cerebellar signs: a multicenter double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Eur J Neurol*, 2020. 27(11): 2209-16.

Thevathasan W, Schweder P, Joint C et al. Permanent tremor reduction during thalamic stimulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011. 82(4):419-422.

Timmermann L, Deuschl G, Fogel W et al. Tiefe Hirnstimulation bei Multiple-Sklerose-Tremor. Empfehlungen der Dt. Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. *Nervenarzt*, 2009. 80:673-77.

van Der Walt A, Sung S, Spelman T et al. A double-blind, randomized, controlled study of botulinum toxin type A in MS-related tremor. *Neurology*, 2012. 79(1):92-99.

Wiles C M, Newcombe R G, Fuller K J et al. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 70(2):174-79.

D.5 Бroma

Achiron A, Givon U, Magalashvili D et al. Effect of alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler*, 2015. 21(6):767-75.

Askari S, Fanelli D, Harvey K. Cognitive fatigue interventions for people with multiple sclerosis: A scoping review. *Mult Scler Relat Disord*, 2021. 55:103213.

Broicher S D, Filli L, Geisseler O et al. Positive effects of fampridine on cognition, fatigue and depression in patients with multiple sclerosis over 2 years. *J Neurol*, 2018. 265(5):1016-25.

Brown J N, Howard C A, Kemp D W. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother*, 2010. 44(6):1098-103.

Claros-Salinas D, Dittmer N, Neumann M et al. Induction of cognitive fatigue in MS patients through cognitive and physical load. *Neuropsychol Rehabil*, 2013. 23(2):182-201.

Flachenecker P. Fatigue bei Multipler Sklerose. Diagnostische und therapeutische Aspekte. *Nervenheilkunde*, 2015. 34(09):685-89.

Flachenecker P. Fatigue bei Multipler Sklerose – pathophysiologische Aspekte und Abgrenzung zur Depression. *Ärztliche Psychotherapie*, 2017a. 12(2):93-101.

Flachenecker P, Kobelt G, Berg J et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler*, 2017b. 23(2_suppl):78-90.

Flachenecker P, Kämpfel T, Kallmann B et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*, 2002. 8(6):523-26.

Flachenecker P, Meissner H. Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. *Mult Scler*, 2008. 14(2):274-77.

Flachenecker P, Meissner H, Frey R et al. Neuropsychological training of attention improves MS-related fatigue: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study. *Eur Neurol*, 2017c. 78(5-6):312-17.

Flachenecker P, Müller G, König H et al. Fatigue bei multipler Sklerose: Entwicklung und Validierung des „Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose“ (WEIMuS). *Nervenarzt*, 2006. 77(2):165-66.

Harrison A M, Safari R, Mercer T et al. Which exercise and behavioural interventions show most promise for treating fatigue in multiple sclerosis? a network meta-analysis *Mult Scler*, 2021. 27(11):1657-78.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 5 – Fatigue. *Nervenarzt*, 2018. 89(4):446-52.

Kan R L D, Xu G X J, Shu K T et al. Effects of non-invasive brain stimulation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022. 13:20406223211069198.

Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017. 98(2):353-67.

Kluger B M, Krupp L B, Enoka R M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 2013; 80(4):409-16.

Marx W, Hockey M, McGuinness A J et al. The effect of emerging nutraceutical interventions for clinical and biological outcomes in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 37:101486.

Möller F, Pöttgen J, Brömel F et al. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2011. 17(8):1002-9.

Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol*, 2021. 20:38-48.

Penner I K, Raselli C, Stocklin M et al. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*, 2009. 15(12):1509-17.

Pöttgen J, Moss-Morris R, Wendebourg J M et al. Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89(9):970-6.

Pommerich U M, Brincks J, Christensen ME. Is there an effect of dietary intake on MS-related fatigue? - A systematic literature review. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 25:282-91.

Pucci E, Branas P, D'Amico R et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007. (2):CD002818.

Rommer P S, Eichstädt K, Ellenberger D et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Mult Scler*, 2018. 25(12):1641-52.

Sehle A, Vieten M, Sailer S et al. Objective assessment of motor fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue index Kliniken Schmieder (FKS). *J Neurol*, 2014. 261(9):1752-62.

Sterz C, Ellenberger D, Friede T et al. Employment-associated factors in multiple sclerosis – results of a cross-sectional study in Germany. *Edorium J Disabil Rehabil*, 2016. 2:24-33.

Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaíno V, Reina-Gutiérrez S et al. Effect of exercise on fatigue in multiple sclerosis: a network meta-analysis comparing different types of exercise. *Arch Phys Med Rehabil*, 2022. 103(5):970-87.e18.

Veauthier C, Hasselmann H, Gold S M. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *EPMA J*, 2016. 7:25

Voelter H U, Hildebrandt H, Kastrup A. MS-assozierte Fatigue – Welche Immuntherapie hilft? *Akt Neurol*, 2016. 43(08):511-18.

Weinges-Evers N, Brandt A U, Bock M et al. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2010. 16(9):1134-40.

Yang T T, Wang L, Deng X Y et al. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*, 2017. 380:256-61.

Yusuf F, Wijnands J M, Kingwell E et al. Fatigue, sleep disorders, anaemia and pain in the multiple sclerosis prodrome. *Mult Scler*, 2021. 27(2):290-302.

D.6 Когнітивні розлади

Abasiyanik Z, Kahraman T. Effect of dual-task training on cognitive functions in persons with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 62:103801.

Amato M P, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*, 2006. 245(1-2):41-6.

Chen M H, Goverover Y, Genova H M et al. Cognitive efficacy of pharmacologic treatments in multiple sclerosis: a systematic review. *CNS Drugs*, 2020. 34:599-628.

Cotter J, Muhlert N, Talwar A et al. Examining the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitoris and stimulant-based medications for cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018. 86:99-107.

Dauwan M, Begemann M J H, Slot M I E et al. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chron brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*, 2021. 268:1222-46.

DeLuca J, Chiaravalloti ND, Sandroff BM. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2020. 16:319-32.

Flachenecker P, Kobelt G, Berg J et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler*, 2017. 23(2_suppl):78-90.

Goverover Y, Chiaravalloti N, DeLuca J. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) and performance of everyday life tasks: actual reality. *Mult Scler*, 2016. 22(4):544-50.

Han A. Effects of mindfulness-and acceptance-based interventions on quality of life, coping, cognition, and mindfulness of people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*, 2022. 27(7):1514-31.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – Kognitive Störungen und Rehabilitation. *Nervenarzt*, 2018. 89(4):453-59.

Johnen A, Bürkner P C, Landmeyer N C et al. Can we predict cognitive decline after initial diagnosis of multiple sclerosis? Results from the German National early MS cohort (KKNMS). *J Neurol*, 2019. 266(2):386-97.

Kalb R, Beier M, Benedict R H et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*, 2018. 24(13):1665-80.

Klein O A, Drummond A, Mhizha-Murira J R et al. Effectiveness of cognitive rehabilitation for people with multiple sclerosis: a meta-synthesis of patient perspectives. *Neuropsychol Rehabil*, 2019. 29:491-512.

Landmeyer N C, Bürkner P C, Wiendl H et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta analysis. *Neurology*, 2020. 94(22):e2373-e2383.

Rodriguez-Fuentes G, Silveira-Pereira L, Ferradáns-Rodriguez P et al. Therapeutic effects of the Pilates method in patients with multiple sclerosis: systematic review. *J Clin Med*, 2022. 11:683.

Rosti-Otajärvi E M, Hämäläinen P I. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014.1(1):CD012732.

Roy S, Benedict R H, Drake A S et al. Impact of pharmacotherapy on cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2016. 30(3):209-25.

Sokolov A A, Grivaz P, Bove R. Cognitive deficits in multiple sclerosis: recent advances in treatment and neurorehabilitation. *Curr Treat Options Neurol* , 2018. 20(12):53.

Sterz C, Ellenberger D, Friede T et al. Employment-associated factors in multiple sclerosis – results of a cross-sectional study in Germany. *Edorium J Disabil Rehabil*, 2016. 2:24-33.

Taylor L A, Mhizha-Murira J R, Smith L et al. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. CDC008754.

Valet M, Quoilin M, Stoquart G et al. Effects of fampridine in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 2019. 33:1087-99.

Zhang E, Tian X, Li R et al. Dalfampridine in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Orphanet J Rare Dis*, 2021. 16(1):87.

D.7 Розлади з боку статевої сфери

Altmann P, Leutmezer F, Leithner K et al. predisposing factors for sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2021. 12:618370.

Beier K M, Bosinski H, Loewit K. *Sexualmedizin*. München; Jena, Elsevier, Urban und Fischer, 2005. p609-612.

Beier K M, Goecker D, Babinsky S et al. Sexualität und Partnerschaft bei Multipler Sklerose: Ergebnisse einer empirischen Studie bei Betroffenen und ihren Partnern. *Sexuologie*, 2012. 9:4-22.

Dasgupta R, Wiseman O J, Kanabar G et al. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol*, 2004. 171(3):1189-93.

Davis S R. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause*, 2002. 9(3):162-70.

Dunya CP, Tülek Z, Kürtüncü M et al. Evaluating the effects of transcutaneous tibial nerve stimulation or pelvic floor muscle training on sexual dysfunction in female multiple sclerosis patients reporting overactive bladder. *Neurol Urodyn*, 2021;. 40(6):1661-69.

Dunya CP, Tülek Z, Uchiyama T et al. Systematic review of the prevalence, symptomatology and management options of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurol Urodyn*, 2020. 39:83-95.

Esteve-Ríos A, Garcia-Sanjuan S, Oliver-Roig A. Effectiveness of interventions aimed at improving the sexuality of women with multiple sclerosis: a systematic review *Clin Rehabil*, 2020. 34:438-49.

Foley F W, Zemon V, Campagnolo D et al. The multiple sclerosis intimacy and sexuality questionnaire—re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. *Mult Scler*.2013; 19:1197–1203.

Fowler C J, Miller J R, Sharief M K et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(5):700-5.

Francomano D, Ilacqua A, Cortese A et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Invest*, 2017. 40(3):275-79.

Giannantoni A, Proietti S, Giusti G et al. Onabotulinumtoxin – A intradetrusorial injections improve sexual function in female patients affected by multiple sclerosis: preliminary results. *World J Urol*, 2015. 33(12):2095-2101.

Gopal A, Sydow R, Block V et al. Effectiveness of physical therapy in addressing sexual dysfunction in individuals with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J MS Care*, 2021. 23:213-22.

Guo Z N, He S Y, Zhang H L et al. Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian J Androl*, 2012. 14:530-35.

Haensch C A et al. Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion. S1-Leitlinie, 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Kazemi Z, Mousavi M S, Etemadifar M. The effect of counseling based on the PLISSIT model on sexual quality of life of married women with multiple sclerosis referring to MS center in 2019: a randomized, controlled trial. *Arch Womens Ment Health*, 2021. 24:437-44.

Landtblom A M. Treatment of erectile dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 2006. 6(6):931-5.

Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med*, 2010. 7(6):2192-2200.

Lúcio A C, D'Ancona CA, Lopes M H et al. The effect of pelvic floor muscle training alone or in combination with electrostimulation in the treatment of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2014. 20(13):1761-68.

Nazari F, Shaygannejad V, Mohammadi Sichani M et al. Sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: prevalence and impact on quality of life. *BMC Urol*, 2020. 20:15.

Pöttgen J, van de Vis W, van Nunen A et al. and Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS) Special Interest Group on Psychology and Neuropsychology. Psychobehavioral treatment options for sexual dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review. *Int J MS Care*, 2020. 22(6):276-84.

Ramezani M, Ryan F, Sahraian M A et al. The impact of brain lesions on sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review of magnetic resonance imaging studies. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 57: 103336.

Sadeghi Bahmani D, Motl R W, Razazian N et al. Aquatic exercising may improve sexual function in females with multiple sclerosis - an exploratory study. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 43: 102106.

Safarinejad M R. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*, 2009. 181(1):252-58.

Xiao Y, Wang J, Luo H. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. (4):CD009427.

D.8 Нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів

Beck J, Jaekel AK, Zeller FL et al. Clinical predictors of neurogenic lower urinary tract dysfunction in persons with multiple sclerosis. *Diagnostics (Basel)*, 2022. 12:191.

Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G et al. EAU Guidelines on Neuro-Urology. European Association of Urology, 2022. <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology/#1> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Bosma R, Wynia K, Havlikova E et al. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a metaanalysis. *Acta Neurol Scand*, 2005. 112:1-5.

Cruz F, Herschorn S, Aliotta P et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2011. 60: 742-50.

Di Filippo M, Proietti S, Gaetani L et al. Lower urinary tract symptoms and urodynamic dysfunction in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2014. 21: 648-53.

Domurath B, Böthig R, Bremer J et al. Manual der neuro-urologischen Diagnostik und Therapie Querschnittgelähmter. Arbeitskreis Neuro-Urologie der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegie (DMGP), 2014. <https://www.dmgp.de/arbeitskreise/neuro-urologie> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Domurath B, Kurze I, Kirschner-Hermanns R et al., and the MS Consensus Group. Neurourological assessment in people with multiple sclerosis (MS): a new evaluated algorithm. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 44:102248.

Ferreira A P, Pegorare A B, Salgado P R et al. Impact of a pelvic floor training program among women with multiple sclerosis: a controlled clinical trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016. 95:1-8.

Fowler C J, Panicker J N, Drake M et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009;.80:470-7.

Gallien P, Amarenco G, Benoit N et al. Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Mult Scler*, 2014. 20:1252-9.

Ghezzi A, Mutta E, Bianchi F et al. Diagnostic tools for assessment of urinary dysfunction in MS patients without urinary disturbances. *Neurol Sci*, 2016. 37: 437-42.

Guillotreau J, Panicker J N, Castel-Lacanal E et al. Prospective evaluation of laparoscopic assisted cystectomy and ileal conduit in advanced multiple sclerosis. *Urology*, 2012. 80:852-7.

Guitynavard F, Mirmosayyeb O, Razavi E R V et al. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) for lower urinary tract symptoms (LUTSs) treatment in patients with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 58:103392.

Gupta A, Sivaram A, Krishnan R et al. Urinary symptoms and bladder dysfunction in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: evaluation with urodynamics and management. *J Neurosci Rural Pract*, 2020. 11: 245-9.

Haensch C-A et al. Diagnostik und Therapie von neurogenen Blasenstörungen, S1-Leitlinie, 2020. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Haggiag S, Bolla G, Picconi O et al. Discrepancies between urinary symptoms assessment and objective bladder dysfunctions in multiple sclerosis. *Mult Scler Demyelin Disord*, 2017. 2:11.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 3 – Blasenfunktionsstörungen. *Nervenarzt*, 2018. 89:184-92.

James R, Frasure H E, Mahajan S T. Urinary catheterization may not adversely impact quality of life in multiple sclerosis patients. *ISRN Neurol*, 2014. 2014: 167030.

Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflamm*, 2016. 13:280.

Kalkan S, Jaffe W I, Simma-Chiang V et al. Long term results of augmentation cystoplasty and urinary diversion in multiple sclerosis. *Can J Urol*, 2019. 26:9774-80.

Kapica-Topczewska K, Tarasiuk J, Chorąży M et al. The epidemiology of comorbidities among multiple sclerosis patients in northeastern Poland. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 41:102051.

Khan F, Pallant J F, Pallant J I et al. A randomised controlled trial: outcomes of bladder rehabilitation in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81:1033-8.

Koldewijn E L, Hommes O R, Lemmens W A et al. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Urol*, 1995. 154:169–73.

Kutzenberger J, Angermund A, Domurath B et al. Medikamentöse Therapie der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD). S2k-Leitlinie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2022. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-053> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Litwiller S E, Frohman E M, Zimmern P E. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol*, 1999. 161(3):743-57. Erratum in: *J Urol*, 1999. 162(1):172.

Lúcio A C, Campos R M, Perissinotto M C et al. Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29:1410-3.

Lúcio A C, D'Ancona C A, Perissinotto M C et al. pelvic floor muscle training with and without electrical stimulation in the treatment of lower urinary tract symptoms in women with multiple sclerosis. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2016. 43:414-9.

Marrie R A, Elliott L, Marriott J et al. Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis. *Neurology*, 2014. 83:929–37.

Medina-Polo J, Adot J M, Allué M et al. Consensus document on the multidisciplinary management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39:762-70.

Minardi D, Muzzonigro G. Sacral neuromodulation in patients with multiple sclerosis. *World J Urol*, 2012. 30:123-8.

Morrow S A, Rosehart H, Sener A et al. Anti-cholinergic medications for bladder dysfunction worsen cognition in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2018. 385:39-44.

Nazari F, Shaygannejad V, Mohammadi Sichani M et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms based on individual and clinical parameters in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 2020. 20:24.

Phé V, Pakzad M, Haslam C et al. Open label feasibility study evaluating D-mannose combined with home-based monitoring of suspected urinary tract infections in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36:1770-5.

Phé V, Schneider M P, Peyronnet B et al. Intravesical vanilloids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 67-82.

Phé V, Schneider M P, Peyronnet B et al. Desmopressin for treating nocturia in patients with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol Urodyn*, 2019. 38:563-71.

Rahnama'i M S. Neuromodulation for functional bladder disorders in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2020. 11: 1274-80.

Schurch B, Carda S. Onabotulinumtoxin A and multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med*, 2014. 57:302-14.

Stoffel J T. Chronic urinary retention in multiple sclerosis patients: physiology, systematic review of urodynamic data, and recommendations for care. *Urol Clin North Am*, 2017. 44: 429-39.

Tadayyon F, Etemadifar M, Bzeih H et al. Association of urodynamic findings in new onset multiple sclerosis with subsequent occurrence of urinary symptoms and acute episode of disease in females. *J Res Med Sci*, 2012. 17: 382-5.

Tullman M, Chartier-Kastler E, Kohan A et al. Low-dose onabotulinumtoxin A improves urinary symptoms in noncatheterizing patients with MS. *Neurology*, 2018. 91: e657-e665.

Utomo E, Groen J, Blok B F. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 24;(5):CD004927.

Wallace S A, Roe B, Williams K et al. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004. CD001308

Webb R J, Lawson A L, Neal D E. Clean intermittent self-catheterisation in 172 adults. *Br J Urol*, 1990. 65:20-3.

Youssef A N, Schneider M P, Mordasini L et al. Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2017. 119:515-21.

Zecca C, Panicari L, Disanto G et al. Posterior tibial nerve stimulation in the management of lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis. *Int Urogynecol J*, 2016. 27:521-7.

D.9 Нейрогенні порушення функції кишківника

Aguilar-Zafra S, Del Corral T, Vidal-Quevedo C et al. Pelvic floor dysfunction negatively impacts general functional performance in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39(3):978-86.

Coggrave M, Norton C, Cody J D. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. (1):CD002115.

Dibley L, Coggrave, McClurg D et al. It's just horrible: a qualitative study of patients' and carers' experiences of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2017. 264(7):1354-61.

Feneberg W. Darmentleerungsstörungen. In: Henze T (Hrsg.): *Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose*. Thieme, Stuttgart 2005, 72-78.

Preziosi G, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009. 3(4):417-23.

Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, 2018. 8:79-90.

D.10 Порушення рухів очних яблук

Averbuch-Heller L, Tusa, R J, Fuhry, L et al. A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 1997. 41(6):818-25.

Bandini F, Castello, E, Mazzella, L et al. Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: How valid is the GABAergic hypothesis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 71(1):107-10.

Dieterich M, Straube, A, Brandt D et al. The effects of baclofen and cholinergic drugs on upbeat and downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991. 54(7):627-32.

Helveston E M, Pogrebniak A E. Treatment of acquired nystagmus with botulinum A toxin. *Am J Ophthalmol*, 1988. 106(5):584-86.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 4 – Störungen der Sexualfunktion und der Augenbewegungen. *Nervenarzt*, 2018. 89(2):193-97.

Kalla R, Spiegel R, Claassen J et al. Comparison of 10 mg doses of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine for the treatment of downbeat nystagmus. *J Neuro-Ophthalmol*, 2011. 31(4):320-25.

Leigh R J, Tomsak R L, Grant M P et al. Effectiveness of botulinum toxin administered to abolish acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 1992. 32(5):633-42.

Menon G J, Thaller V T. Therapeutic external ophthalmoplegia with bilateral retrobulbar botulinum toxin – an effective treatment for acquired nystagmus with oscillopsia. *Eye*, 2002. 16(6):804-6.

Nerrant E, Abouaf L, Pollet-Villard F et al. Gabapentin and memantine for treatment of acquired pendular nystagmus: effects on visual outcomes. *J Neuroophthalmol*, 2020. 40(2):198-206.

Starck M, Albrecht H, Pöllmann W et al. Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neurol*, 1997. 244(1):9-16.

Starck M, Albrecht H, Pöllmann W et al. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. *J Neurol*, 2010. 257(3):322-27.

Strupp M, Teufel J, Zwergal A et al. Aminopyridines for the treatment of neurologic disorders. *Neurol Clin Pract*, 2017. 7(1):65-76.

Thurtell M, Joshi A C, Leone A C et al. Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 2010. 67(5):676-80.

Thurtell M J, Leigh R J. Therapy for nystagmus. *J Neuro-Ophthalmol*, 2010. 30(4):361-71.

D.11 Біль

Ayzenberg I, Richter D, Henke E et al. Pain, Depression, and quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder: a cross-sectional study of 166 AQP4 antibody-seropositive patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. 8(3):e985.

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Nichtspezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2017. <https://www.leitlinien.de/nvl/kreuzschmerz> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Diener H-C, Gaul C, Kropp P et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. S1-Leitlinie, 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Filippini G, Minozzi S, Borrelli F et al. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022. 5(5):CD013444.

Flachenecker P, Stuke K, Elias W et al. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*, 2008. 105(7):113-19.

Foley P L, Vesterinen H M, Laird B J et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain*, 2013. 154(4):632-42.

Fujihara K, Hattori S, Kleiter I et al. Patient-reported burden of symptoms in neuromyelitis optica: a secondary analysis on pain and quality of life. *J Neurol Sci*, 2021. 428:117546.

Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F et al. Headache in multiple sclerosis - pharmacological aspects. *Curr Pharm Des*, 2022. 28(6):445-53.

Gürkan M A, Gürkan F T. Measurement of pain in multiple sclerosis. *Arch Neuropsychiatry* 55, 2018. 55 (Supplement 1):S58-S62.

Hadoush H, Alawneh A, Kassab M et al. Effectiveness of non-pharmacological rehabilitation interventions in pain management in patients with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *NeuroRehabilitation*, 2022. 50(4):347-65.

Heitmann H, Biberacher V, Tiemann L et al. Prevalence of neuropathic pain in early multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22:1224-30.

Heitmann H, Haller B, Tiemann L et al. Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. *Pain*, 2020;161(4):787-96.

Houshi S, Tavallaei M J, Barzegar M et al. Prevalence of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 57:103472.

Husain F, Pardo G, Rabadi M. Headache and its management in patients with multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*, 2018. 20(4):10

Jones C A, Pohar S L, Warren S et al. The burden of multiple sclerosis: a community health survey. *Health Qual Life Outcomes*, 2008. 6:1.

O'Connor A B, Schwid S R, Herrmann D N et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*, 2008. 137(1):96-111.

Pereira L G, Rodrigues P, Viero F T et al. interferon-beta injection in multiple sclerosis patients related to the induction of headache and flu-like pain symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Neuropharmacol*, 2022. 20(8):1600-12.

Pöllmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2018. 22(4):291-324.

Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ*, 2000. 320(7242):1113.

Schlereth T. et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. S2k-Leitlinie, 2019. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Solaro C, Bricchetto G, Amato M P et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis – a multicenter cross-sectional study. *Neurology*, 2004. 63(5):919-21.

Solaro C, Bricchetto G, Battaglia M A et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sci*, 2005. 25(6):307-10.

Solaro C, Messmer Uccelli M. Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs* 70, 2010. 70(10):1245-54.

Straube A et al. Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen. S1-Leitlinie, 2014. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Svendsen K B, Jensen T S, Hansen H J et al. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain*, 2005. 114(3):473-81.

Svendsen K B, Jensen T S, Overvad K et al. Pain in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2003. 60(8):1089-94.

Truini A, Barbanti P, Pozzilli C et al. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2013. 260(2):351-67.

D.12 Дизартрія/дизартрофонія

Ackermann H et al. Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien), S1-Leitlinie, 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Crispiatico V, Baldanzi C, Napoletano A et al. Effects of voice rehabilitation in people with MS: a double-blinded long-term randomized controlled trial. *Mult Scler* 2022; 28(7):1081-90.

Deuschl G, Oertel W, Reichmann R et al. Idiopathisches Parkinson-Syndrom, S3-Leitlinie, 2016. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien>. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Magnin E, Sagawa Y Jr, Chamard L et al. Verbal fluencies and fampridine treatment in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 2015. 74(5-6):243-50.

Schmidt S. Fampridine improves severe dysarthria in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2013. 19:511.

D.13 Дисфагія

Alali D, Ballard K, Bogaardt H. The frequency of dysphagia and its impact on adults with multiple sclerosis based on patient-reported questionnaires. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 25:227-31.

Bogaardt H, van Dam D, Wever N M. Use of neuromuscular electrostimulation in the treatment of dysphagia in patients with multiple sclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2009. 118(4):241-46.

Crispiatico V, Baldanzi C, Napoletano A et al. Effects of voice rehabilitation in people with MS: a double-blinded long-term randomized controlled trial. *Mult Scler*, 2022. 28(7):1081-90.

Dziewas R, Pflug C et al., Neurogene Dysphagie, S1-Leitlinie, 2020. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Printza A, Triaridis S, Kalaitzi M et al. Dysphagia prevalence, attitudes, and related quality of life in patients with multiple sclerosis. *Dysphagia*, 2020. 35(4):677-84.

Restivo D A, Casabona A, Centonze D et al. Pharyngeal electrical stimulation or dysphagia associated with multiple sclerosis: a pilot study. *Brain Stimul*, 2013. 6(3):418-23.

Restivo D A, Marchese-Ragona R, Patti F et al. Botulinum toxin improves dysphagia associated with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2011. 18(3):486-90.

Solaro C, Rezzani C, Trabucco E et al. Prevalence of patient-reported dysphagia in multiple sclerosis patients: an Italian multicenter study (using the DYMUS questionnaire). *J Neurol Sci*, 2013. 331(1-2):94-97.

D.14 Депресія

Alba Palé L, León Caballero J, Samsö Buxareu B et al. Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon- β treatment. *Mult Scler Relat Disord*, 2017. 17:138-43.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, Version 3.0, 2022 <https://www.leitlinien.de/depression> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Carletto S, Tesio V, Borghi M et al. The effectiveness of a body-affective mindfulness Intervention for multiple sclerosis patients with depressive Symptoms: a randomized controlled clinical trial. *Front Psychol*, 2017. 8:2083.

Dalgas U, Stenager E, Sloth M et al. The effect of exercise on depressive Symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the literature. *Eur J Neurol*, 2015. 22(3):443-e34.

Dauwan M, Begemann M J H, Slot M I E et al. Physical exercise improves quality of life, depressive Symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*, 2021. 268(4):1222-46.

Erlangsen A, Stenager E, Conwell Y et al. Association between neurological disorders and death by suicide in Denmark. *JAMA*, 2020. 323(5):444-54.

Fiest K M, Walker J R, Bernstein C N et al. Defining the burdens and managing the effects of Psychiatrie comorbidity in chronic immunoinflammatory disease. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2016. 5:12-26.

Fleming K M, Coote S B, Herring M P. Home-based Pilates for Symptoms of anxiety, depression and fatigue among persons with multiple sclerosis: An 8-week randomized controlled trial. *Mult Scler*, 2021. 27(14):2267-79.

Hamilton M. A Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1960:23(1):56-61.

Han A. Effects of mindfulness-and acceptance-based interventions on quality of life, coping, cognition, and mindfulness of people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*, 2022. 27(7):1514-31.

Joseph B, Nandakumar A L, Ahmed A T et al. Prevalence of bipolar disorder in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health*, 2021. 24:88-94.

Kalson-Ray S, Edan G, Leray E et al. An excessive risk of suicide may no longer be a reality for multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 2017. 23(6):864-71.

Kiropoulos L A, Kilpatrick T, Holmes A et al. A pilot randomized controlled trial of a tailored cognitive behavioural therapy based Intervention for depressive Symptoms in those newly diagnosed with multiple sclerosis. *BMC Psychiatry*, 2016. 16:435.

Longinetti E, Frisell T, Englund S. Risk of depression in multiple sclerosis across disease-modifying therapies. *Mult Scler J*, 2022. 28(4): 632–41.

Marrie R A, Walld R, Bolton J M et al. Psychiatric comorbidity increases mortality in immunemediated inflammatory diseases. *Gen Hosp Psychiatry*, 2018.53:65-72.

Messer M M, Haller I V. Ketamine therapy for treatment-resistant depression in a patient with multiple sclerosis: a case report. *Innov Clin Neurosci*, 2017. 14(1-2):56-9.

Moran P J, Mohr D C. The validity of Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression items in the assessment of depression among patients with multiple sclerosis. *J Behav Med*, 2005. 28(1):35-41.

Nathoo N, Mackie A. Treating depression in multiple sclerosis with antidepressants: a brief review of clinical trials and exploration of clinical symptoms to guide treatment decisions. *Mult Scler Relat Disord*, 2017. 18:177-80.

Palladino R, Chataway J, Majeed A, Marrie R A. Interface of multiple sclerosis, depression, vascular disease, and mortality: a population-based matched cohort study. *Neurology*, 2021. 97(13):e1322-e1333.

Palm U, Chalah M A, Créange A et al. The evaluation of depression in multiple sclerosis using the newly proposed Multiple Sclerosis Depression Rating Scale. *Encephale*, 2018. 44(6):565-7.

Raimo S, Trojano L, Spitaleri D et al. Psychometric properties of the Hamilton Depression Rating Scale in multiple sclerosis. *Qual Life Res*, 2015. 24(8):1973-80.

Rasmussen K G, Keegan B M. Electroconvulsive therapy in patients with multiple sclerosis. *J ECT*, 2007. 23(3):179-80.

Solaro C, Gamberini G, Masuccio F G. Depression in multiple sclerosis: epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*, 2018. 32(2):117-33.

D.15 Пароксизмальні симптоми

Birnbaum G, Iverson J. Dalfampridine may activate latent trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2014. 83(18):1610-12.

Bsteh G, Ehling R, Walchhofer L M et al. Paroxysmal and unusual symptoms as first clinical manifestation of multiple sclerosis do not indicate benign prognosis – The PaSiMS II study. *PLoS One*, 2017. 12(7):e0181458.

Ciampi E, Uribe-San-Martín R, Godoy-Santín J et al. Secondary paroxysmal dyskinesia in multiple sclerosis: Clinical-radiological features and treatment. Case report of seven patients. *Mult Scler*, 2017. 23(13):1791-95.

DMKG study group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2003. 250(5):542-45.

Espir M L, Millac P. Treatment of paroxysmal disorders in multiple sclerosis with carbamazepine (Tegretol). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1970. 33(4):528-31.

Freiha J, Riachi N, Chalah M A et al. paroxysmal symptoms in multiple sclerosis-a review of the literature. *J Clin Med*, 2020. 9(10):3100.

Goodwin S J, Carpenter A F. Successful treatment of paroxysmal ataxia and dysarthria in multiple sclerosis with levetiracetam. *Mult Scler Relat Disord*, 2016.10:79-81.

Houshi S, Tavallaei M J, Barzegar M et al. Prevalence of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 57:103472.

Hsieh P C, Chen S M, Guo Y H et al. Effect of acetazolamide for long-lasting paroxysmal dystonia in a patient with multiple sclerosis: a case report and review of Referenzene. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013. 9:445-448.

Lotan I, Bacon T, Kister I et al. Paroxysmal symptoms in neuromyelitis optica spectrum disorder: Results from an online patient survey. *Mult Scler Relat Disord*, 2020; 46:102578.

Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ*, 2000. 320(7242):1113.

Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci*, 1999. 162(2):162-8.

Sindrup S H, Jensen T S. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002; 18:22-7.

Solaro C, Boehmker M, Tanganelli P. Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2009. 256(10):1773-74.

Solaro C, Bricchetto G, Battaglia M A et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sci*, 2005. 25(6):307-10.

Solaro C, Ferriero G. Refractory trigeminal neuralgia successfully treated by combination therapy (pregabalin plus lamotrigine). *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 25:165-166.

Solaro C, Messmer Uccelli M. Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs* 70, 2010. 70(10):1245-54.

Solaro C, Restivo D, Mancardi G L et al. Oxcarbazepine for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *Neurol Sci*, 2007. 28(3):156-58.

Stella A B, Pasquin F, Morrison S et al. Effects of a cooling vest with sham condition on walking capacity in heat-sensitive people with multiple sclerosis. *Eur J Appl Physiol*, 2020. 120: 2467–76.

Thaera G M, Wingerchuk D M, Carter J L. Positive neurologic phenomena with initiation of dalfampridine for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3(1):107-9.

Valentino P, Nisticò R, Pirritano D et al. Lamotrigine therapy for paroxysmal dysarthria caused by multiple sclerosis: a case report. *J Neurol*, 2011. 258(7):1349-50.

Yetimalar Y, Gürgör N, Başoğlu M. Clinical efficacy of gabapentin for paroxysmal Symptoms in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 2004. 109(6):430-31.

Zakrzewska J M, Wu J, Brathwaite T S. A systematic review of the management of Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *World Neurosurg*, 2018. 111:291-306.

D.16 Епілептичні напади

Calabrese M. Multiple sclerosis and epilepsy: much more than a coincidence. *Eur J Neurol*, 2018. 25(9):1103-4.

Elger C E, Berkenfeld R et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. S1-Leitlinie, 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Jain J, Son M, Budhram A et al. Epilepsia partialis continua in relapsing-remitting multiple sclerosis: A possible distinct relapse phenotype. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022. 213:107099.

Neuß F, von Podewils F, Grothe M et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: prevalence, competing causes and diagnostic accuracy. *J Neurol*, 2021. 268:1721-7.

Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of Symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ*, 2000. 320(7242):1113.

Rosenow F, Weber J et al., Status epilepticus im Erwachsenenalter. S2k-Leitlinie, 2020. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Solaro C, Bricchetto G, Battaglia M A et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sei*, 2005. 25(6):307-10.

Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2001. 248(1):2-9.

Zaman R, Goldberg E, Zomorodi N et al. increasing patient safety among multiple sclerosis (MS) drug dalfampridine users by expanding awareness of the serious side effects. *Cureus*, 2022. 14(1): e20884.

D.17 Мультиmodalьна реабілітація

Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 1(1):CD012732.

Boesen F, NØrgaard M, Trénel P et al. Longer term effectiveness of inpatient multidisciplinary rehabilitation on health-related quality of life in MS patients: a pragmatic randomized controlled trial - The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. *Mult Scler*, 2018. 24(3):340-49.

Coenen M, Cieza A, Freeman J and Members of the Consensus Conference. The development of ICF Core Sets for multiple sclerosis: results of the International Consensus Conference. *J Neurol*, 2011. 258(8):1477-88.

Duan, Haoyang, et al. Rehabilitation treatment of multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology* 14 (2023): 1168821.

Ecker D, Mauch E, Sabolek M. Multimodale Komplexbehandlung bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt*, 2013. 84:197-201.

Freeman J A, Langdon, D W, Hobart, J C et al. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1997. 42(2):236-44.

Haselkorn J K, Hughes C, Rae-Grant A et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2015. 85(21):1896-903.

Haupts M, Haug C, Seidel D et al. Multimodale Komplexbehandlung bei fortgeschrittener Multipler Sklerose. *Nervenarzt*, 2013. 84:723.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – Kognitive Störungen und Rehabilitation. *Nervenarzt*, 2018. 89(4):453-459.

Khan F, Amatya B. Rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review of systematic reviews. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017. 98(2):353-67.

Khan F, Pallant J F, Brand C et al. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(11):1230-5.

Khan F, Turner-Stokes L, Ng L et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. (2):CD006036.

Kidd D, Thompson, A J. Prospective study of neurorehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. 62(4):423-24.

Littooij E, Doodeman S, Holla J et al. Setting meaningful goals in rehabilitation: a qualitative study on the experiences of clients and clinicians in working with a practical tool. *Clin Rehabil*, 2022. 36:415-28.

Momsen A H, Ørtenblad L, Maribo T. Effective rehabilitation interventions and participation among people with multiple sclerosis: An overview of reviews. *Ann Phys Rehabil Med*, 2022. 65:101529.

D.18 Паліативна допомога

Basedow-Rajwicz B, Koehler J. Besonderheiten der neuropalliativmedizinischen Versorgung schwerst betroffener MS-Patienten. *Akt Neurol*, 2015. 42:11-15.

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Definitionen zur Hospiz- und Palliativversorgung. 2016. <https://www.dgpalliativmedizin.de/neuigkeiten/definitionen.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2. In: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2020. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Köpke S, Giordano A, Veronese S et al. Patient and caregiver involvement in the formulation of guideline questions: findings from the European Academy of Neurology guideline on palliative care of people with severe multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2019. 26(1):41-50.

Solari A, Giordano A, Sastre-Garriga J et al. EAN guideline on palliative care of people with severe, progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2020. 27:1510-29.

Strupp J, Voltz R, Golla H. Opening locked doors: Integrating a palliative care approach into the management of patients with severe multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22(1):13-18.