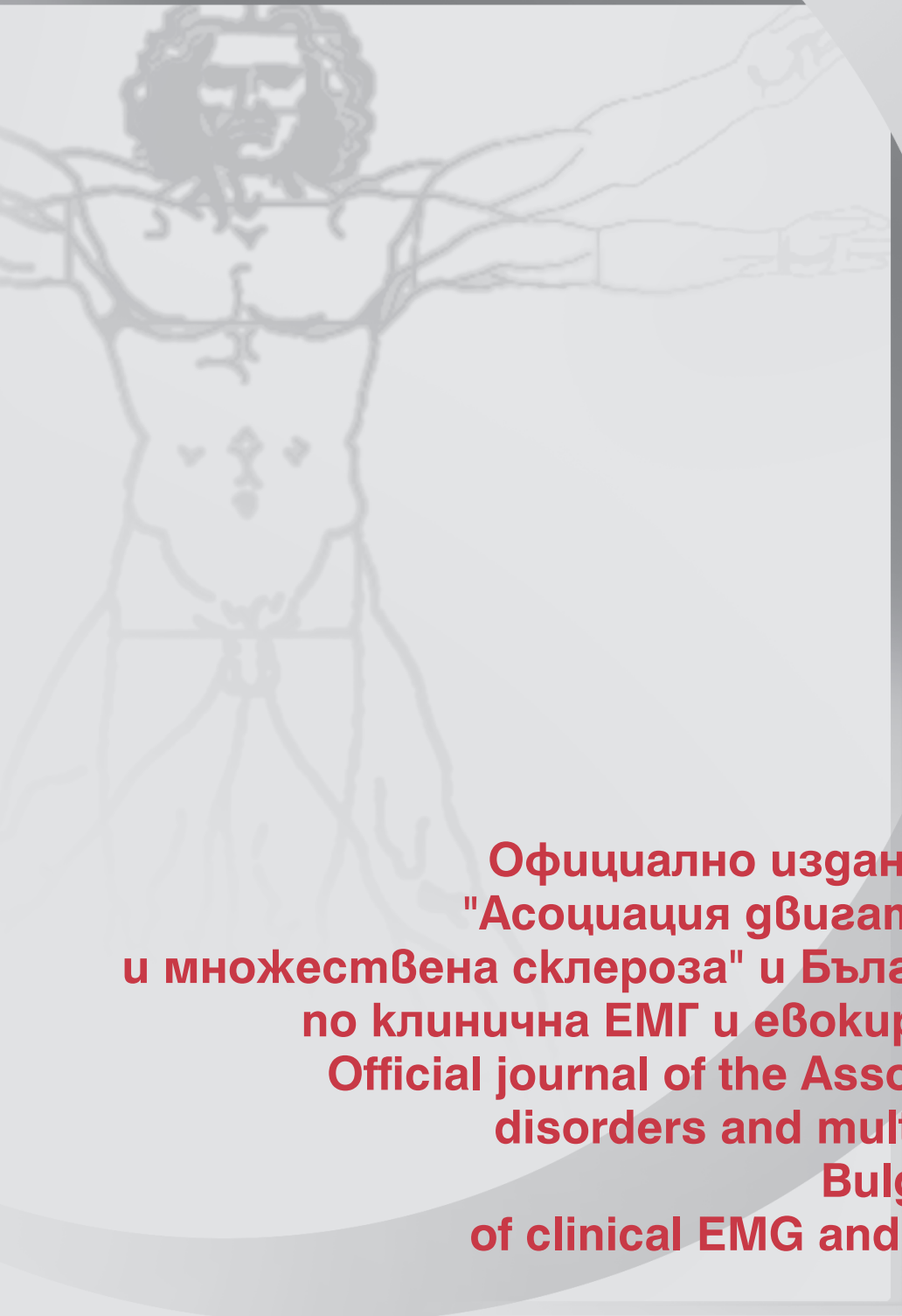


# **Двигателни Нарушения**

България

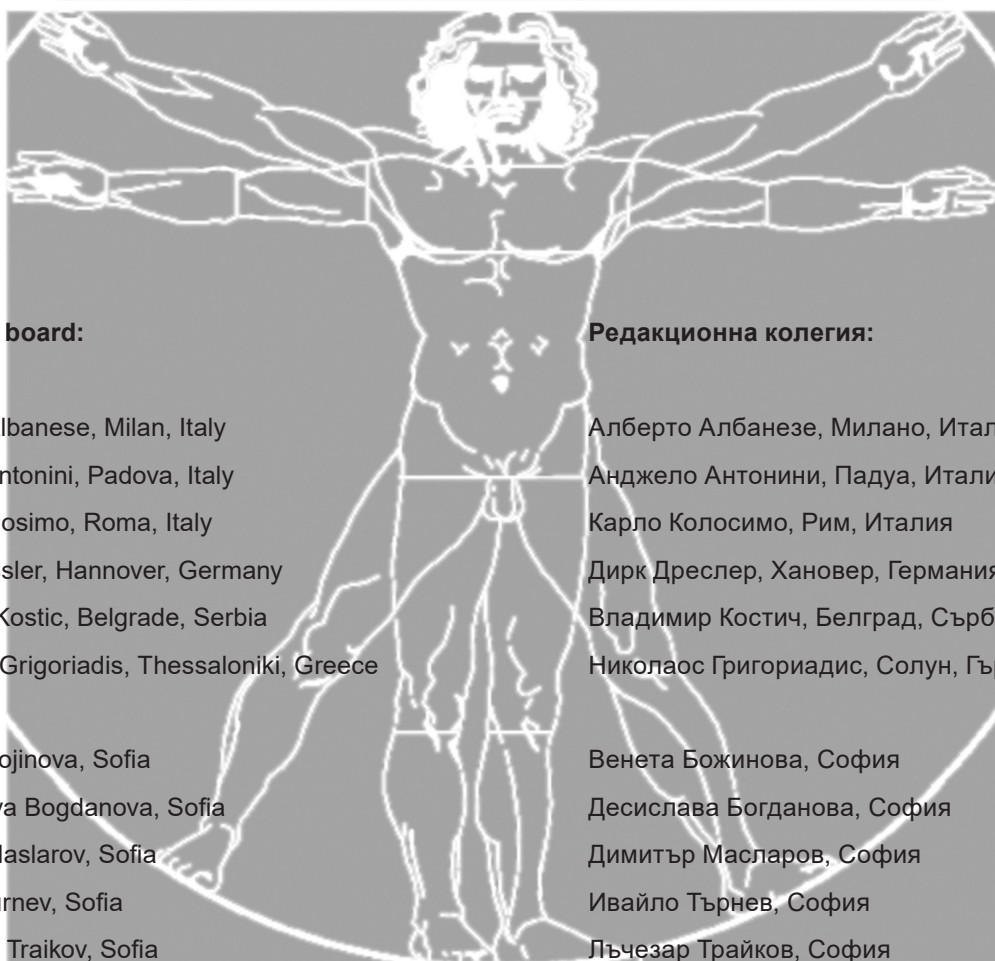
# ***Movement Disorders***

Bulgaria



Официално издание на Сдружение  
"Асоциация двигателни нарушения  
и множествена склероза" и Българска асоциация  
по клинична ЕМГ и евокирани поменциали  
Official journal of the Association movement  
disorders and multiple sclerosis and  
Bulgarian Association  
of clinical EMG and evoked potentials



**Editorial board:**

Alberto Albanese, Milan, Italy  
Angelo Antonini, Padova, Italy  
Carlo Colosimo, Roma, Italy  
Dirk Dressler, Hannover, Germany  
Vladimir Kostic, Belgrade, Serbia  
Nikolaos Grigoriadis, Thessaloniki, Greece

Veneta Bojinova, Sofia  
Dessislava Bogdanova, Sofia  
Dimitar Maslarov, Sofia  
Ivailo Tournev, Sofia  
Lachezar Traikov, Sofia  
Nikolay Topalov, Sofia  
Paraskeva Stamenova, Sofia  
Sonia Ivanova, Sofia

**Editor-in-chief:**

Ivan Milanov

**Vice editor-in-chief:**

Nevena Kamenova

**Secretary:**

Karina Atanasova-Ivanova

**Редакционна колегия:**

Алберто Албанезе, Милано, Италия  
Анджело Антонини, Падуа, Италия  
Карло Колосимо, Рим, Италия  
Дирк Дреслер, ХанOVER, Германия  
Владимир Костич, Белград, Сърбия  
Николаос Григориадис, Солун, Гърция

Венета Божинова, София  
Десислава Богданова, София  
Димитър Масларов, София  
Ивайло Търнев, София  
Лъчезар Трайков, София

Николай Топалов, София

Параскева Стаменова, София

Соня Иванова, София

**Главен редактор:**

Иван Миланов

**Зам. главен редактор:**

Невена Каменова

**Секретар:**

Карина Атанасова-Иванова

**СЪДЪРЖАНИЕ****CONTENTS****Инструкции към авторите .....3****Instructions for the authors.....3****Етични принципи.....5****Ethical principles .....5**

Под редакцията на  
Акад. проф. Д-р И. Миланов, д.м.н.  
НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС  
ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА  
МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА .....9

Under the editorship of  
Acad. Prof. I. Milanov, MD, PhD, DSc.  
NATIONAL CONSENSUS  
ON DIAGNOSIS AND TREATMENT  
OF MULTIPLE SCLEROSIS .....9

## УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

“Двигателни нарушения България” се издава и е официален орган на Асоциация двигателни нарушения и множествена склероза и Българска Асоциация по Клинична Неврофизиология. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за издаване на друго място, съгласие с етичните норми на изданието и декларации за конфликт на интереси. Предоставените материали и описанията в тях изследвания трябва да отговарят на приетите етични стандарти. При съавторство утвърдената за издаване статия трябва да бъде подписана от всички автори. При подаване на материал от автор, част от редакторския колектив на изданието се извършва процес по анонимизиране от технически сътрудник и рандомизирано възлагане на рецензент от страна на научния секретар.

## НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТАТИИТЕ:

- Списанието публикува и статии, написани изцяло на английски език.
- Авторите следва да изпратят своите ръкописи към списание „Двигателни нарушения България“ единствено онлайн. Електронното подаване значително намалява времето за редакционна обработка и преглед и съкращава общото време за публикуване. Подаването е възможно на редакционния имейл [n.k.kamenova@gmail.com](mailto:n.k.kamenova@gmail.com), но предпочитаният способ е чрез електронната система достъпна на адрес: <https://multiplesclerosis-bg.com/journal/>
- Редакционна статия с текст до 3 страници. Възлага се от Редколегията.
- Обзорните статии трябва да съдържат резюме, да бъдат до 15 стандартни страници (ок. 27000 знака), и с до 40 книгописни източника.
- Оригинални статии – до 10 страници (ок.18000 знака), включително резюме, таблици, фигури и книгопис. Включват заглавна страница, резюме, кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис (до 20 източника).
- Кратки научни съобщения и клинични случаи до 6 страници (ок.10000 знака), книгопис (до 10 източника).
- Информации и рецензии на книги. Съдържа информация за конгреси и конференции, нови книги, актуална лекарствена информация, предстоящи събития.
- Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите (име и фамилия) и месторабота, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон и e-mail. Институтцията, в която авторите работят, се означава с цифра зад името им, ако работят на различни места. Подаването на ORCID идентификатор за всеки автор е задължително.
- Резюмето е на български и английски език, общо до 600 знака. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати и обсъждане. Посочват се до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред.
- Таблиците и илюстрациите (фигури, диаграми, формули) се представят вложени в текста, номерирани, с кратко заглавие, Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане.

- Мерителните единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.
- Книгописът се подава вложен в текста. Авторите се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилията и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях – на латиница. Заглавията да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията – както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:  
Статия от списание: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index medicus), година на издаване, том, номер на книгата, страница (от-до). Пример: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.  
Публикации от сборник или част от книга: Автор (и). Заглавие. В: Заглавие на сборника. Издател (и). Местоиздаване, година на издаване, страница (от-до). Пример: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds., London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.  
Цяла книга: Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местоиздаване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997, 217 pp.
- Латиницата е задължителна. Ако оригиналната публикация в книгописа е на кирилица, тя трябва да бъде транслитерирана на латиница, непосредствено след оригиналното изписване. Транслитерацията на латиница се извършва съгласно Закона за транслитерацията, обнародван на 9 март 2009 г.  
*Примери:* Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov. I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionsni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

## AUTHOR GUIDELINES

"Movement Disorders Bulgaria" is published and is the official organ of the Association movement disorders and multiple sclerosis and Bulgarian Association of Clinical Neurophysiology. Only unpublished material is accepted. Authors sign a declaration that the submitted material has not been proposed for publication elsewhere, an agreement to the ethical standards of the publication and a declaration of conflict of interest. Submissions and the research described therein must meet accepted ethical standards. In the case of co-authorship, the article approved for publication must be signed by all authors. In the case of a submission by an author who is part of the editorial team of the journal, a process of anonymization by a technical assistant and random assignment to a reviewer by the scientific secretary is carried out.

## AUTHORS ARE KINDLY ASKED TO PREPARE THE MANUSCRIPTS IN THE FOLLOWING WAY:

- The journal also publishes articles written entirely in English.
- Authors should submit their manuscripts to "Movement Disorders Bulgaria" online only. Electronic submission significantly reduces editorial processing and review time and shortens overall publication time. Submission is possible to the editorial email [n.k.kamenova@gmail.com](mailto:n.k.kamenova@gmail.com), but the preferred method is through the electronic system available at: <https://multiplesclerosis-bg.com/journal/>
- Editorial with text up to 3 pages. Assigned by the Editorial Board.
- Review articles should contain an abstract, up to 15 standard pages (approx. 27,000 characters), up to 40 bibliographic sources.
- Original articles – up to 10 standard pages (18,000 characters), including abstract, tables, figures and bibliography. Include title page, abstract, brief introduction, contingent, methods, results, discussion, and bibliography (up to 20 sources).
- Brief research reports and clinical cases up to 6 pages (approx. 10,000 characters), bibliography (up to 10 sources).
- Information and book reviews. Contains information on congresses and conferences, new books, current drug information, upcoming events.
- The title page contains a full and abbreviated title, the authors' names (first and last), affiliation, mailing address, written on Bulgarian and English, with telephone and e-mail. The affiliation of the authors is indicated by a number after their name if they work at different places. Submission of an ORCID identifier for each author is mandatory.
- The abstract should be in Bulgarian and English, up to 600 characters, should contain a title, the names of the authors, an introduction, information about the aim and object of the study, the methods, the results obtained and a discussion. Up to 6 keywords should be listed in alphabetical order.
- Tables and illustrations (figures, diagrams, formulae) should be inserted in the text, numbered, with a short title, and should be ready for polygraph reproduction.
- Units of measurement to be presented in SI and in Latin script.
- The references should be submitted inserted in the text. Authors should be listed alphabetically, with the last names and initials of all authors. Sources are listed in Cyrillic script at the beginning, followed by Latin script. Titles should be presented in full and abbreviated journal titles as in Index Medicus. In the text, authors cited are indicated by the number of the bibliography. Entries in the bibliography are presented as follows:
  - Journal Article: Author(s). Title of article. Journal title (abbreviated by Index medicus), year of publication, volume, booklet number, page (from-to). Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke*, 1994, 25, 6, 1099-1104.
  - Papers from a compendium / digest / collective book: Author(s). Title. In: Title. Publisher(s). Place of publication, year of publication, page (from to). Example. Photosensitive epilepsies. In: *Epilepticsyndromes in infancy, childhood and adolescence*, Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds. London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.
  - Whole book: Author(s). Title. Subtitle data. Place of publication, publisher, year of publication, total number of pages. Example: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. *Management of Extracranial Cerebrovascular Disease*. New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.
  - At references the Latin alphabet is mandatory. If the original posting in the bibliography is in Cyrillic, it must be transliterated into Latin immediately following the original spelling. The transliteration into Latin is carried out in accordance with the Transliteration Act promulgated on 9 March 2009.
  - *Examples:* Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. *Българска неврология*, 2021, 22, 1, 1-5. [Каменова, Н., Milanov, I. *Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionsni metodiki*. *Balgarska nevrologia*, 2021, 22, 1, 1-5.]

Сдружение Асоциация Двигателни нарушения и МС издава списание Двигателни нарушения България два пъти годишно. В него се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията, свързани предимно с болести с двигателни нарушения и Множествена склероза. Приемат се само непубликувани материали.

#### Етични принципи на Двигателни нарушения България

Двигателни нарушения България избира висококачествени научни статии, след рецензиране от специалисти в Неврологията. Рецензирането и целият процес по публикуване са изчерпателни, обективни и честни. Репутацията на списанието се дължи на доверието на читателите, авторите, учените, рецензентите, редакторите, обекта на изследване, спонсорите и администраторите на националната здравна политика.

#### Дизайн на научната работа и Етика

Научните изследвания трябва да се провеждат при високи стандарти за контрол както на качеството, така и на анализа на данните. Записът на пълните данни трябва да се съхранява и да може да се предостави за разглеждане при поискване. Фалшификацията, укриването на данни, докладването на лъжливи данни и изопачаването им представляват научно нарушение. Изисква се документирано одобрение от етичната комисия на дадена структура, когато в научното изследване са включени хора, медицинска документация и човешки тъкани.

#### Авторство

Авторството представлява значим интелектуален принос към научната работа, определена роля в писането на статията и ревизирането на крайния й вариант; но то може да варира в известна степен. Кой ще са авторите и в каква последователност, трябва да бъде определено от участниците в научния труд сравнително рано, за да се избегнат диспути и недоразумения, които могат да забавят или да попречат на публикуването на труда. Всички автори трябва да поемат отговорността към писането и достоверността на информацията в статията и само един от тях би следвало да гарантира и да поеме отговорността за цялата статия.

#### Конфликт на интереси и представяне

Авторите трябва да обявят в труда си всички финансови и други значими конфликти на интереси, които са създадени, за да повлияят резултатите или интерпретацията на труда. Всички източници на финансова подкрепа към проекта трябва да бъдат представени.

The Movement Disorders and MS Association publishes the Movement Disorders Bulgaria magazine twice a year. It publishes original articles, reviews, short scientific communications, new diagnostic methods and novelties in therapy, mainly related to diseases with movement disorders and Multiple Sclerosis. Only unpublished materials are accepted.

#### Ethical principles of Movement disorders Bulgaria journal

Movement disorders Bulgaria journal selects, through peer review, the highest quality science. We consider the entire peer review and publication process to be thorough, objective, and fair. Journal's reputation depends on the trust of readers, authors, researchers, reviewers, editors, patients, research subjects, funding agencies, and administrators of public health policy.

#### Study Design and Ethics

Research should be conducted to high standards of quality control and data analysis. Data and records must be retained and produced for review upon request. Fabrication, falsification, concealment, deceptive reporting, or misrepresentation of data constitute scientific misconduct.

Documented review and approval from a formally constituted review board (Institutional Review Board or Ethics committee) is required for all studies involving people, medical records, and human tissues.

#### Authorship

Authorship implies a significant intellectual contribution to the work, some role in writing the manuscript and reviewing the final draft of the manuscript, but authorship roles can vary. Who will be an author, and in what sequence, should be determined by the participants early in the research process, to avoid disputes and misunderstandings which can delay or prevent publication of a paper. All authors must take responsibility in writing for the accuracy of the manuscript, and one author must be the guarantor and take responsibility for the work as a whole.

#### Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed.

Examples of potential conflicts of interest which should be disclosed include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interest should be disclosed at the earliest stage possible.

Примери за потенциални конфликти, които трябва да бъдат описани, включват работна длъжност, консултации, наличност на собственост, хонорари, платена експертна оценка, патентовани приложения/регистрации, стипендии или друг вид финансиране.

Потенциалните конфликти на интереси би трябвало да бъдат описани във възможно най-ранна фаза.

### Основни грешки при публикуване

Когато автор установи значима грешка или неточност в труда си, негово задължение е незабавно да уведоми редактора на списанието или издателството и да асистира на редактора за оттегляне или коригиране на труда. Ако редакторът или издателят научат от трета страна, че публикуваният труд съдържа основна грешка, задължение отново на автора е незабавно да оттегли или коригира работата си или да представи на редактора доказателства за вярността на оригиналния труд.

### Рецензиране

Рецензентите са експерти, избрани от редакторите на Двигателни нарушения България, за да предоставят писмена оценка на силните и слабите страни на дадена работа, с цел да се подобри докладът и да се определи най-подходящият и с най-добро качество материал за списанието. Обикновено рецензентите, избирани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

### Редакторски решения

Решенията за одобряване на даден материал и бъдещото му публикуване се основават на неговото значение и важност, оригиналност и яснота, както и на свързаността и с обсега и съдържанието на списанието. Ако впоследствие се установи, че в публикувана статия има грешки и/или недостатъци, редакторът поема отговорността да коригира докладите.

### Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

В Двигателни нарушения България се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме, при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

### Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

### Peer Review

Peer reviewers are experts chosen by editors of Movement disorders Bulgaria to provide written assessment of the strengths and weaknesses of written research, with the aim of improving the reporting of research and identifying the most appropriate and highest quality material for the journal. Regular reviewers selected for the journal are required to meet the minimum standards regarding their background in original research, publication of articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

### Editorial Decisions

Decisions about a manuscript are based only on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. If a published paper is subsequently found to have errors or major flaws, the Editor takes responsibility for promptly correcting the written record in the journal. Ratings of review quality and other performance characteristics of editors should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

### Originality, Prior Publication, and Media Relations

Movement disorders Bulgaria seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audience, may be acceptable, provided that there is full and prominent disclosure of its original source at the time of submission of the manuscript. At the time of submission, authors should disclose details of related papers they have authored, even if in a different language, similar papers in press, and any closely related papers previously published or currently under review at another journal.

### Advertising

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. Movement disorders Bulgaria requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to

### Рекламирање

Рекламодаделите и спонсорите нямат никакви контрол върху редакторския материал. Изискванията на Двигателни нарушения България са всички реклами да идентифицират ясно рекламодаителя и неговия продукт или услугата, която предлага. Реклами не се поставят в близост до статии, дискутиращи определен рекламиран продукт, нито до статии докладващи изследване на този продукт. Рекламите са представени и оформени визуално по различен начин от редакторския материал, за да не става объркване. Рекламите се отпечатват от вътрешната страна на кориците и по изключение на последната страница на списанието. Продуктите или услугите, които се рекламират трябва да са свързани с (а) медицинската практика, (б) медицинското обучение, или (в) някакъв друг вид здравна помощ. Списанието има право да откаже всяка една реклама. Рекламирането, преиздаването и всякакви други търговски приходи не оказват влияние върху решенията на редакторския екип на Двигателни нарушения България.

### Реагиране при евентуално нарушение

Всички твърдения за нарушение се изпращат до главния редактор на списанието, който преразглежда обстоятелствата и се консултира със зам. редакторите по този повод. Първоначалното изясняване на случая започва, след като всички страни бъдат помолени да предоставят своите доводи и да обяснят обстоятелствата в писмена форма. По въпросите за нарушения във връзка с представени изследователски данни (методи или технически въпроси), главният редактор може да се консултира конфиденциално с експерти, които са заслепени за идентичността на авторите; или ако твърдението е срещу главния редактор – с външен експерт. Главният редактор и зам. редакторите ще вземат решение дали има достатъчно доказателства, които да накарат разумен човек да повярва, че има възможност за извършване на такова нарушение. Тяхната задача не е да определят дали има действително нарушение, нито да установяват детайлите около това нарушение. Когато твърденията се отнасят до автори, рецензирането и публикуването могат да се преустановят за момент, докато не се проведе описаният по-горе процес. Разследването, описано по-горе ще бъде завършено, дори авторите да оттеглят материала си. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат заместени от други, докато разследването бъде завършено.

any editorial matter that discusses the product being advertised, nor adjacent to any article reporting research on the advertised product, nor should they refer to an article in the same issue in which they appear. Ads have a different appearance from editorial material so there is no confusion between the two. Ads are to be placed only on the rear, or inside cover pages. Products or services being advertised are germane to (a) the practice of medicine, (b) medical education, or (c) health care delivery. The journal has the right to refuse any advertisement for any reason. Advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions.

### Responses to possible misconduct

*All allegations of misconduct will be referred to the Editor-In-Chief, who will review the circumstances in consultation with the deputy editors. Initial fact-finding will usually include a request to all the involved parties to state their case, and explain the circumstances, in writing. In questions of research misconduct centering on methods or technical issues, the Editor-In-Chief may confidentially consult experts who are blinded to the identity of the individuals, or if the allegation is against an editor, an outside editor expert. The Editor-In-Chief and deputy editors will arrive at a conclusion as to whether there is enough evidence to lead a reasonable person to believe there is a possibility of misconduct. Their goal is not to determine if actual misconduct occurred, or the precise details of that misconduct.*

*When allegations concern authors, the peer review and publication process for the manuscript in question will be halted while the process above is carried out. The investigation described above will be completed even if the authors withdraw their paper, and the responses below will still be considered. In the case of allegations against reviewers or editors, they will be replaced in the review process while the matter is investigated.*



**НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС  
ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА  
МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА**

Под редакцията на Акад. проф. Д-р И. Миланов, д.м.н.

София, 21.04.2026 година

По инициатива на:

Асоциация за двигателни нарушения и множествена склероза  
Българско дружество по неврология

**Национален консенсус за диагностика и лечение на множествена склероза**

Днес, 21.04.2026 г., ние долуподписаните специалисти достигнахме до консенсус за диагноза и лечение на множествена склероза:

Акад. проф. Ив. Миланов

Акад. проф. Л. Трайков

Проф. И. Търнев

Проф. В. Божинова

Проф. Д. Масларов

Проф. Л. Хараланов

Проф. А. Капрелян

Проф. К. Генов

Проф. П. Атанасова

Проф. Е. Василева

Проф. Ив. Стайков

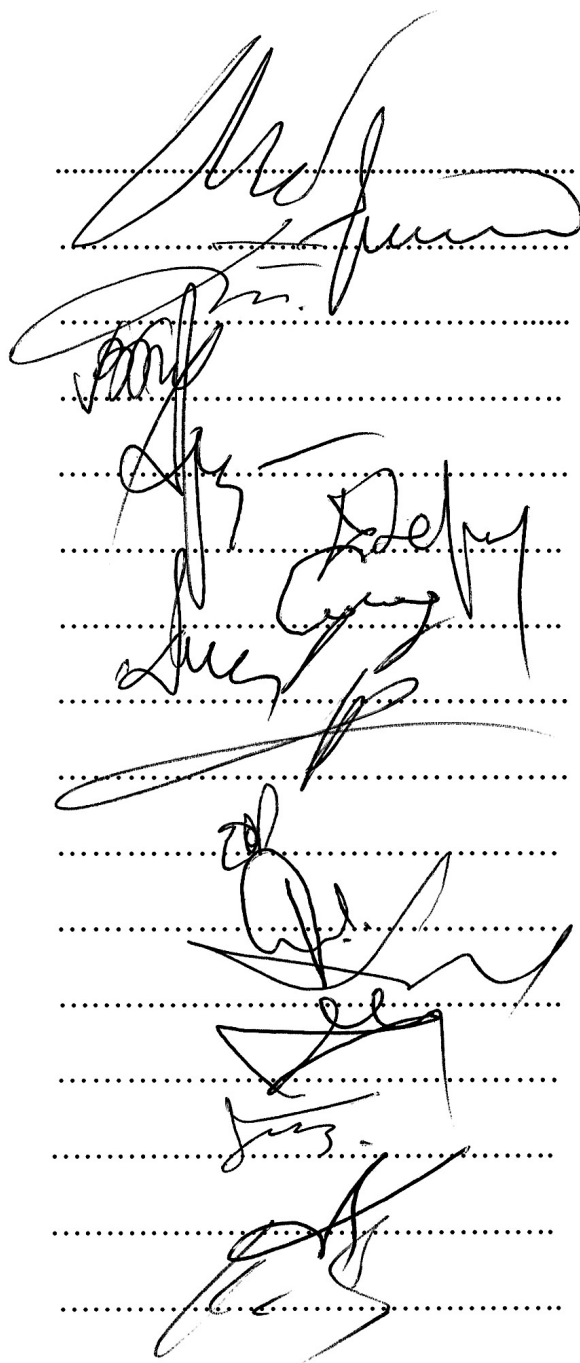
Проф. М. Дановска

Доц. С. Иванова

Доц. Н. Топалов

Доц. Д. Богданова

Д-р М. Сергеева

The image shows a series of handwritten signatures in black ink, each corresponding to one of the names listed on the left. The signatures are written on a background of horizontal dotted lines. The signatures vary in style, from cursive to more formal, and are arranged vertically, matching the order of the names.

Множествената склероза (МС) е **автоимунно заболяване**, с генетично предразположение, което в комбинация с фактори на околната среда довежда до каскада от имунни отговори и нарушаване на кръвно-мозъчната бариера. В резултат настъпва възпалителна демиелинизация на бялото мозъчно вещество в централната нервна система (ЦНС) с участието на Т и В лимфоцитите и макрофагите. Нарушава се провеждането на импулсите в ЦНС, което довежда клинично до неврологичен дефицит.

**Болестността** показва географски и расови различия в своето разпространение по света. По-честа е в северните географски зони и сред бялата раса. Болестността през 2024 г. в България е 121,2/100 000 население, а заболяемостта е 4,2/100 000 население. Тези данни показват, че в България боледуват около 8900 души, а всяка година се разболяват нови 309. Страната ни попада в зоната с висока болестност, както и съседните Европейски държави. Според данни от последните години, болестността в съседните страни и във високо-рисковите средно-европейски зони нараства и надминава 100/100 000 население. Нарастването на болестността и заболяемостта е свързано вероятно с по-добрата и ранна диагностика и намалената смъртност.

Засяга предимно млади хора, най-често между 30 – 34 годишна възраст. От 3 – 10% от случаите с МС започват в детско-юношеска възраст. Предразположението на женския пол към заболяването е двойно по-голямо. Заболяването е хронично, с продължителност между 10 и 15 години (средно 13 г.) в зависимост от клиничната форма.

**Класифицира се в 3 клинични форми според времевия профил** на заболяването (приложение 1). През 2013 г. Международната МС фенотипна група направи ревизия на тези форми и раздели пациентите с активно възпаление (пристъпи, нови или активни лезии на МРТ) подходящи за лечение, от тези с постепенната и невъзвратима клинична прогресия.

**Пристъпно-ремитентната** е най-честата форма, при 85% от пациентите (**около 7565 болни за страната**). Характеризира се с ясни пристъпи от неврологични симптоми, които показват бавно обратно развитие (пълно или частично) за няколко седмици. Следващите пристъпи (екзацербации) настъпват през неправилни интервали от време. Между пристъпите не се наблюдава прогресия. В тази форма се включват случаите с пристъпи и кумулирани последици от пристъпите поради непълно възстановяване, независимо от трудността да се различат от вторично-прогресиращата МС. При 62% от болните (**около 5518 болни за страната**) се установява инвалидизация, по-малка от 5 по скалата на Kurtzke.

При **вторично прогресираща форма** се наблюдава постепенна акумулация на невъзвратима инвалидност, с или без отделни пристъпи, малки ремисии и плато. След 6 до 10 години от началото на заболяването 70% от болните с пристъпно ремитентна преминават във вторично прогресираща форма. При начало в детско-юношеската възраст периодът за достигане до вторично-прогресираща форма е по-продължителен, но поради по-младата възраст при началото на заболяването, инвалидизацията настъпва около 10 г. по-рано в сравнение с възрастните.

**Първично-прогресираща форма** има при малка част (10%) от болните (**около 890 болни за страната**). Всяка година се разболяват нови около 31 души. При нея симптомите и дефицитът се влошават постоянно и бавно от началото, без ясно отграничени пристъпи или ремисии независимо, че могат да се наблюдават плато и временни минимални подобрения. Тя е свързана с по-ранно развитие на тежка инвалидност в сравнение с пристъпно-ремитентната форма, по-малко лезии на МРТ и преобладаване на дегенеративните пред възпалителните промени. Установени са и имуногенетични различия, най-вече преобладаване на HLA-DR4 позитивни пациенти спрямо групата с пристъпно-ремитентна форма.

Подразделя се според **степената и скоростта на развитие на неврологичния дефицит** на доброкачествена и злокачествена форма.

**Доброкачествената форма** се идентифицира ретроспективно, когато 15 години след началото на заболяването, честотата и тежестта на пристъпите, както и прогресиращият неврологичен дефицит, са явно по-слабо изразени, в сравнение с тези при другите групи. Инвалидизацията е слаба и позволява на пациента да остане относително функционално пълноценен. Не се взема обаче под внимание инвалидизацията, дължаща се на когнитивни нарушения, умора, депресия, тазово-резервоарни проблеми. Принадлежността към доброкачествената форма на протичане е относителна и търпи промяна във времето. Десет години след диагностицирането 1/3 от пациентите имат бенигнено протичане на заболяването, а след 20 години – само 1/5.

**Злокачествена MC** се намира при малко пациенти, при които заболяването се развива бързо с чести пристъпи и непрекъсната прогресия на инвалидността. Пациентите бързо (за месеци или няколко години) развиват тежък неврологичен дефицит.

**Високоактивна MC** се дефинира като:

- $\geq 2$  клинични пристъпа в рамките на 1 година **или**
- 1 пристъп и значима MPT прогресия в рамките на 1 година **или**
- Данни за активност и прогресия в контролната MPT

**Клиничното протичане** се характеризира с пръснати преходни или прогресиращи неврологични симптоми (пирамидни, координационни, сетивни, тазово-резервоарни и др.).

Заболяването най-често започва със зрителни или очедвигателни симптоми (49%), следвани от парези на крайниците или парестезии (42%), координационни (23%) или тазово-резервоарни (10%) нарушения.

Симптомите могат да се появят изолирано или в комбинация (30 до 50% от пациентите). По-рядко (5%) първоначални симптоми са вертиго, тригеминална невралгия, пароксизмални симптоми, екстрапирамидни двигателни нарушения или дизартрия.

В хода на заболяването при всички пациенти се развиват зрителни или очедвигателни симптоми, парези на крайниците или парестезии (88%), координационни (82%), тазово-резервоарни (63%) или когнитивни (40%) нарушения.

**Пристъпът** се диагностицира чрез определени критерии. Трябва да се разграничи от псевдопристъпът (период на влошаване), предизвикан от интеркурентни заболявания, повишаване на телесната температура или инфекция. За интервал между пристъпите се приема времето от началото на един пристъп до началото на следващ пристъп.

**Критериите за настъпване на нов пристъп на заболяването са:**

- Поява на нов неврологичен симптом
- Поява отново на стар симптом
- Влошаване на съществуващ симптом с  $> 0,5$  по скалата на Kurtzke
- Продължителност повече от 24 часа
- Отсъствие на повишена телесна температура и интеркурентни заболявания
- Предхождащ период на стабилност или подобрение, най-малко 30 дни

**Диагнозата** се поставя чрез *ревизираните от Montalban и сътр. през 2024 година критерии на McDonald* (приложение 2). В тях за доказване на дисеминация на MPT лезиите във времето и пространството, се използват утвърдени от Европейската многоцентрова изследователска мрежа за сътрудничество при проучване на MPT при MC (MAGNIMS) критерии (приложение 3).

Въвежда се унифициран подход за диагностика на множествена склероза, базиран на доказване на дисеминация на лезиите в пространството, като ролята на дисеминацията във времето е модифицирана.

За доказване на **дисеминация в пространство** (DIS) се използват утвърдените образни критерии (Приложение 3), като броят на анатомичните зони е разширен. Към класическите четири области (перивентрикулна, корова/юстакорова, инфратенториална и спинална) се *добавя оптичният нерв като пета анатомична област*. Дисеминация в пространството е налице при наличие на типични лезии в поне две от тези пет области. За разлика от предходните критерии, за доказване на засягане на оптичния нерв могат да се използват не само MPT, но и оптична кохерентна томография (ОСТ) и зрителни евокирани потенциали (ЗЕП).

В ревизираните критерии от 2024 г. е отразено, че една или повече късосегментни лезии в зрителния нерв, идентифицирани чрез MPT, за които няма по-добро обяснение (напр. без изразено засягане на хиазмата, периневрит на зрителния нерв или дългосегментна лезия), могат да демонстрират засягане на зрителния нерв, което доказва дисеминация в пространството (DIS).

Разширява се ролята на образните биомаркери, които могат да повишат специфичността на диагнозата. Сред тях се включват характерни находки при MPT, като central vein sign и paramagnetic rim lesions, които са типични за демиелинизиращи лезии при множествена склероза.

При определянето на дисеминацията в пространството не е необходимо лезиите да са усилены с gadolinium. Усилването с контраст остава показател за активност на процеса и може да допринесе за доказване на дисеминация във времето, но вече няма задължителна роля в диагностичния алгоритъм.

Доказването на **дисеминация във времето** (DIT) остава възможно чрез класическите критерии – наличие на едновременно контрастиращи и неконтрастиращи лезии или поява на нови лезии при проследяване – но вече не е задължително за

поставяне на диагнозата. Диагнозата може да бъде поставена при наличие на дисеминация в пространството и допълнителни параклинични доказателства, като специфично ликворно изследване.

*Разширява се ролята на ликворните биомаркери* в диагностичния процес. Олигоклоналният ликвор е със стойността на доказателство за дисеминация във времето. Освен олигоклоналните IgG ивици, като диагностичен маркер могат да се използват *и κ-свободни леки вериги (kappa free light chains)*, които при определени условия могат да подпомогнат доказването на дисеминация във времето. При пациент с типичен клинично-изолиран синдром, съответствие на клиничните или MPT критерии за дисеминиране в пространството и липса на по-добро от МС обяснение за неврологичната симптоматика, наличието на характерни за заболяването ликворни биомаркери (при отсъствие на нетипични за МС ликворни находки) позволява поставянето на диагнозата МС.

За доказване на дисеминация на демиелинизиращия процес при МС във времето и пространството могат да се използват както асимптомни, така и симптомни лезии.

При наличие на типични клинични и образни находки диагнозата множествена склероза може да бъде поставена по-рано, включително в някои случаи без класическо доказване на дисеминация във времето, когато са налице достатъчно характерни образни и биомаркерни данни и няма по-добро алтернативно обяснение за клиничната картина.

В новите критерии McDonald от 2024 г. в табличен вид са представени, удобни за практикуващите невролози алгоритми за клинично поведение при различни сценарии, свързани с диагностициране на множествената склероза (приложения 9 и 10).

Правилата за избягване на погрешна диагноза за МС, отразени в предходния консенсус остават в

сила. Критериите за McDonald не са разработени, за да разграничат МС от други състояния, а да идентифицират възможно най-рано МС или голяма вероятност за МС при пациенти с типичен клинично-изолиран синдром, след като други диагнози са били сметени за малко вероятни, т.е. критериите нямат диференциално-диагностично приложение.

Интегрирането и анализирането на анамнезата, клиничното изследване, невроизобразяващата находка и лабораторните доказателства от невролог експерт в диагностиката на МС остава основен фактор за точната диагноза или приемането на алтернативна такава.

При липсата на ясен типичен клинично-изолиран синдром трябва да се внимава при диагностицирането на МС. Диагнозата трябва да се потвърди чрез по-нататъшно клинично и МРТ проследяване. В такива случаи неврологът експерт трябва да обмисли отлагане на дългосрочни терапии за модификация на заболяването, в очакване на по-продължително проследяване за натрупване на допълнителни доказателства в подкрепа на диагнозата.

Трябва да се внимава с приемането на анамнестично събитие за пристъп на МС при отсъствие на потвърждаващи го актуални обективни доказателства (клинични, невроизобразяващи, ликворологични).

Прагът на клинициста за допълнителни изследвания (МРТ на целия гръбначен мозък и ликворно изследване) трябва да бъде нисък, когато подкрепящите диагнозата симптоматика и резултатът от МРТ на главния мозък са незадоволителни.

Според новите критерии на McDonald от 2024 г. критериите за диагностициране на първично-прогресиращата и пристъпно-ремитиращата форма на МС са унифицирани, тъй като се счита, че множествената склероза с прогресиращо начало и тази с пристъпно начало споделят сходни механизми на заболяването. За диагностициране на пристъпно-

но-ремитираща и първично-прогресираща множественa склероза трябва да се използват едни и същи диагностични критерии. За диагностициране на първично-прогресиращата МС е необходимо да има допълнителна данни за клинична прогресия, продължаваща най-малко 12 месеца. Наличието на две или повече лезии в гръбначния мозък е доказателство за DIS при диагностицирането на първично-прогресираща множественa склероза (виж приложение 8).

Използват се диагностичните категории “множественa склероза”, “възможна множественa склероза” и “не е множественa склероза”. В случай, че клиничните критерии са изцяло изпълнени и няма по-добро обяснение за клиничната симптоматика се поставя диагнозата множественa склероза. Ако са частично изпълнени, диагнозата е възможна множественa склероза. Ако критериите не могат да бъдат дори частично изпълнени или по време на оценката на състоянието възникне друга диагноза, която по-добре обяснява клиничната симптоматика, диагнозата се отхвърля.

Клиничната диагноза, базирана на обективна клинична находка за 2 пристъпа се счита за сигурна, но въпреки това МРТ на главен мозък трябва да бъде направен на всички пациенти, при които се обмисля диагнозата МС, освен ако изследването е неосъществимо по някакви причини. Анамнестичните данни за 1 преминал пристъп, при липса на обективно документирана неврологична находка, могат да включват данни за симптоми и тяхната еволюция, които са характерни за прекаран възпалителен демиелинизиращ епизод. Поне 1 пристъп обаче трябва да бъде подкрепен с обективна неврологична находка. Сигурна диагноза множественa склероза може да се постави, ако поне един пристъп е потвърден от данни от неврологичното изследване, зрителни евокирани потенциали (при пациенти с данни за зрителни нарушения) или МРТ данни за де-

миелинизация в област на ЦНС, за която има анамнестични данни, че е била засегната със съответните неврологични симптоми.

**При пациенти на възраст над 50 години или със съпътстващи заболявания**, в новите критерии на McDonald от 2024 се обръща специално внимание. По-късната възраст на появата на симптомите и съпътстващите заболявания, свързани с клинични или образни симптоми, които се припокриват с тези при множествена склероза, повишават риска от погрешна диагноза. МРТ находките, водещи до погрешна диагноза множествена склероза, включват: съдови промени в бялото вещество (напр. заболяване на малките съдове); невровакуларни болкови синдроми (напр. мигрена); и други възпалителни заболявания (напр. болестта на Behcet). Перивентрикулните лезии в тази възрастова група вече не са специфични за МС и могат да се наблюдават при различни състояния, включително исхемия на малките съдове, мигрена, инфекции и метаболитни нарушения. Повишаването на прага до три или повече перивентрикулни лезии помага да се разграничат пациентите с множествена склероза от тези с мигрена, но не може да разграничи множествената склероза от промени, свързани с възрастта, и не подобрява чувствителността и специфичността при по-възрастни пациенти. Освен това, коровите или юкстакоровите и перивентрикулните области са засегнати едновременно при до една трета от хората с мигрена, поради което остава частичен риск от погрешна диагноза. По същия начин инфратенториални лезии могат да възникнат вторично вследствие на съдови нарушения и възпалителни състояния, които са различни от МС. Лезии на гръбначния мозък обикновено не се срещат при пациенти с цереброваскуларно заболяване и трябва да се търсят целенасочено за доказване на МС при тази група пациенти. В заключение при пациенти на възраст над 50 години

или със съпътстващи заболявания, допълнителни находки, като олигоклонални ивици при електрофореза на ликвор или kFLC, една или повече спинални лезии и минимум 6 CVS положителни лезии в МРТ подобряват достоверността на диагнозата МС.

**Множествената склероза при деца и възрастни** според новите критерии на McDonald от 2024 г. може да бъде диагностицирана въз основа на едни и същи диагностични критерии. При пациенти с клинична картина на остър дисеминиран енцефаломиелит (ADEM) е необходимо да се наблюдава втори клиничен пристъп, съответстващ на типичните пристъпи при множествена склероза, или нови T<sub>2</sub>-лезии в типичните за множествената склероза анатомични локализации, настъпили след повече от 90 дни от началото на ADEM, когато ще могат да бъдат приложени диагностичните критерии за множествена склероза. При деца и юноши (на възраст под 18 години) наличието на CVS в повече от 50% от T<sub>2</sub> лезиите силно подкрепя диагнозата множествена склероза. Изследването за миелинов олигодендроцитен гликопротеин (MOG)-IgG чрез клетъчен тест се препоръчва силно при деца на възраст под 12 години с инцидентен епизод на демиелинизация на ЦНС. При лица на възраст 12 години и повече с инцидентно демиелинизиращо събитие се препоръчва тест за MOG-IgG чрез клетъчен анализ при прояви със симптоми, които не са специфични за множествена склероза или които не насочват към заболяване, свързано с антитела срещу миелин-олигодендроцитен гликопротеин.

С настоящите критерии диагнозата се поставя в повечето случаи още при появата на първи клинични оплаквания. На практика намалява броя на пациентите, които се категоризират като клинично изолиран синдром.

**Клинично изолираният синдром (CIS)** е епизод, с който множествената склероза дебютира,

но при който все още няма данни за разпръснатост във времето, поради което не са изпълнени критериите за поставяне на диагнозата. Синдромът е по-отчетлив, ако симптомите са от трите области на централната нервна система, от които най-често започва заболяването – зрителния нерв, ствола и гръбначния мозък. Според ревизията на диагностичните критерии от 2024 г. диагнозата CIS може да се постави чрез MPT и при установяване на специфични биомаркери в ликвора.

**Радиологично изолиран синдром** представлява наличието на MPT аномалии, подозрителни за множествена склероза, без клинични симптоми. Все по-честото използване на MPT в ежедневната практика доведе до инцидентно откриване на неспецифични T<sub>2</sub> аномалии, които се обозначават като „неидентифицирани светли обекти“. Някои от тези промени са много подозрителни за множествена склероза поради тяхната локализация (перивентрикулно, corpus callosum) и морфология (овоидни, добре отграничени, хомогенни). Тези пациенти са с повишен риск от задълбочаване на MPT промените през следващите 3 години и развитие на клинично изолиран синдром след 5 години. При 80% от тях се развива множествена склероза. При ревизията от 2024 г. на критериите McDonald радиологично изолираният синдром се разглежда като част от спектъра на ранните демиелинизиращи състояния с повишен риск за развитие на множествена склероза, като се подчертава ролята на MPT и ликворните биомаркери за оценка на риска и проследяване на пациентите.

Проучванията показват, че 51,2% от пациентите с радиологично изолиран синдром развиват клинични симптоми на MC в рамките на 10-годишен период на проследяване. Рисковите фактори за развитие на симптоми на множествена склероза при радиологично изолиран синдром са сходни с

тези, наблюдавани при кохорти с клинично изолиран синдром, и включват по-млада възраст (<37 години), инфратенториални или спинални лезии, контрастиращи се лезии, олигоклонални ивици в ликвора или промени в ЗЕП, съответстващи на демиелинизация. Поради това MAGNIMS групата решава, че радиологично изолираният синдром трябва да бъде включен в диагностичните критерии за множествена склероза. Резултатите от други проучвания показват, че при радиологично изолирания синдром до 75% от лезиите имат CVS, като средната пропорция на CVS на случай е 87%. По-голямата пропорция на CVS лезии съответства на по-висок риск от развитие на множествена склероза, а около 95% от хората с радиологично изолиран синдром отговарят на критерия за шест или повече CVS-положителни лезии в бялото вещество. Така се стига до формулирания в приложение 9 диагностичен алгоритъм за радиологично изолиран синдром и други неспецифични за MC прояви. Според MAGNIMS отразените в този алгоритъм критерии важат и за пациенти с неспецифични за MC симптоми, като пароксизмални състояния, епилептични припадъци или други неспецифични неврологични симптоми, които не могат да бъдат определени като пристъп на MC. Според тези критерии при пациенти с радиологично изолиран синдром наличието на DIS и DIT е достатъчно за поставяне на диагнозата множествена склероза. Също така при пациенти с радиологично изолиран синдром, при които са налице DIS и олигоклонални ивици в електрофореза на ликвора, това е достатъчно за диагностициране на множествена склероза. При пациенти с радиологично изолиран синдром, при които са налице DIS, наличието на критерия за шест или повече CVS-положителни лезии в бялото вещество е достатъчно за диагностициране на множествена склероза (приложение 9).

В този диагностичен алгоритъм прави впечатление понижения праг за приемане на диагнозата МС при радиологично изолирания синдром, в сравнение например с диагностичния алгоритъм за пристъпно-ремитентни и първично-прогресиращи форми на множествена склероза, където е включена и възможността за подкрепа на диагнозата МС с наличие на МРТ лезии в четири или пет анатомични области на ЦНС, а всъщност при радиологично изолирания синдром става въпрос само за МРТ белези, насочващи към МС. Имайки предвид, че диагностицирането на множествената склероза изисква изключителен баланс между улесняване на ранното разпознаване на заболяването и избягване на погрешна диагноза, може би трябва да се подходи с особено внимание към промените в новите критерии McDonald от 2024, касаещи радиологично изолирания синдром.

При оплаквания от слабост в крайниците, залитане, зрителни нарушения вследствие на ретробулбарен неврит, тазово-резервоарни нарушения или изтръпвания на крайниците при пациент, при който не е диагностицирана множествена склероза до този момент или при поява на нови оплаквания при болни с вече поставена диагноза, общопрактикуващият или очният лекар или неврологът трябва да насочи болния незабавно към невролог, специалист в областта на множествена склероза в университетските диагностично-лечебни центрове (УДЛЦ) за множествена склероза (МС)

Неврологът трябва да прецизира диагнозата, като използва ревизираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald, да извърши съответните лабораторни изследвания и консултации, като хоспитализира болния в УДЛЦ-МС. Неврологът трябва да установи формата на протичане на множествената склероза, годишният брой на получените пристъпи и тяхната тежест.

**Диагностичните методи** целят ранното поставяне на диагнозата с оглед на съвременните тера-

певтични възможности. Ранната диагноза е трудна, тъй като първите симптоми са обикновено неспецифични, леки и бързо преходни. Досега не е известен специфичен лабораторен тест. При много заболявания могат да се открият мултифокални мозъчни лезии при МРТ и клинични симптоми с пристъпно-ремитиращ ход в млада възраст. Неточна диагноза се поставя в около 5%, така че 1 на 20 болни не е с такова заболяване.

**Лабораторните методи за поставяне на диагнозата включват:**

**1. Офталмологично изследване:** визус, очни дъна, периметри. Типично е темпоралното побледняване на папилите, като симптом на прекаран ретробулбарен неврит.

**Оптичната кохерентна томография (ОСТ)** дава информация за атрофия или оток на специфични слоеве на ретината и може да служи за оценка на невродегенерацията в централната нервна система. При неврит на зрителния нерв и патология на ганглийните клетки аксоните претърпяват ретроградна дегенерация и се установява изтъняване на ретинния слой от влакна. Промените в ретината корелират с активността на множествената склероза. ОСТ е много чувствителен и специфичен метод за откриване на изтъняване на ретината след симптоматичен оптичен неврит и за откриване на асимптомно или субклинично отдалечено демиелинизиращо увреждане на зрителния нерв. Максималното изтъняване на ретината обикновено се открива най-малко 6 месеца след оптичния неврит. Винаги е необходимо да се вземе под внимание диференциалната диагноза на оптичния неврит и оптичната невропатия, която включва над 60 известни етиологии, включително регионални инфекции. Важно условие за диагностичната стойност на ОСТ при доказване на оптичен неврит е строгият контрол на качеството на изследването, базиран на прецизно и детайлно

фиксиран параметри в отделна публикация в същия брой на Lancet, където са публикувани ревизираните от Montalban и сътр. критерии на McDonald през 2024 година.

**2. Неврофизиологични изследвания:** зрителни, стволни слухови, моторни и соматосензорни предизвикани потенциали. С тях се търсят лезии в централната нервна система (ЦНС) при болни с осъдени клинични симптоми. Изследва се този вид предизвикани потенциали, с които може да се установи субклинична лезия на система, която не показва клинични симптоми на увреда. Промените в предизвиканите потенциали се изразяват в удължена латентност, изменени амплитуда и конфигурация на вълните и междухемисферни асиметрии. При пациенти с множествена склероза много често предизвиканите потенциали показват удължени латентности на компонентите, поради демиелинизация, но промените не са специфични за заболяването. Промените в амплитудите и патерна на евокираните потенциали не са специфични за демиелинизация. С изключение на зрителните, останалите евокирани потенциали се променят и при заболявания с аксонна дегенерация, протичащи без първична демиелинизация.

Изследването на *зрителните предизвикани потенциали* (ЗЕП) има най-голяма диагностична стойност. Типично показва удължени пикови латентности на компонента P100, при запазена форма на вълните, както и асиметрия на междучните латентности (inter-ocular latency difference), обикновено >2,5 стандартни отклонения спрямо нормата за лабораторията. Тези резултати подкрепят наличието на демиелинизиращо увреждане на зрителния нерв, което доказва DIS. Има изискване за апаратурата, опита на изследващия и точни числови измервания, зависещи от технически и методологични фактори (подробно разгледани в публикация в същия брой на Lancet, където са публикувани ревизираните от Montalban и сътр. критерии на McDonald през 2024 година.).

Наличието на ясна клинична увреда на зрението обезсмисля изследването.

Когато при един пациент ЗЕП са били с нормални стойности при първото изследване, а при повторно изследване показват типичното удължаване на латентностите, това може да се приеме като поява на нова лезия.

**3. Невроизобразяващи изследвания** – магнитно резонансната томография (МРТ) е метод на избор. Използва се техника с аксиални и парасагитални  $T_1$  и  $T_2$  скенирания, серийни изобразявания, gadolinium натоварено скениране и FLAIR изобразяване.

При  $T_2$  изобразяване, както в ранните стадии (преобладава възпалението), така и в късните стадии (преобладава увредата на тъканите и глиозата), при пациенти с множествена склероза се установяват хиперинтензни лезии (светли).

При  $T_1$  изобразяване се установяват хипоинтензни лезии (тъмни), които показват остро настъпил оток или деструкция на тъканите. Корелират с тежестта на клиничните симптоми и отговарят патохистологично на демиелинизираща лезия с аксонна деструкция и реактивна глиоза. Хроничните  $T_1$  хипоинтензни лезии (черни дупки) са по-специфични за деструкция на тъканите, в сравнение с  $T_2$  абнормностите.

FLAIR изобразяването (техника потискаща сигнала от течностите) усилва контрастът между ликвора и лезиите. Този метод осигурява по-добро разграничаване между вентрикулния ликвор (тъмен) и перивентрикулните  $T_2$  лезии (светли) и повишава контраста на лезиите, особено на коровите и юкстакоровите в сивото мозъчно вещество. Препоръчително е FLAIR изобразяването да се осъществява с тънкосрезова 3D секвенция (3D-FLAIR), защото по този начин от една страна рискът от пропускане на нови лезии е минимален, а от друга сравняването с

предходни MPT изследвания е по-точно. 3D-FLAIR позволява и изобразяване на оптичния неврит.

3D-FLAIR позволява също така, ако MPT апаратът разполага със специализиран софтуер за количествени измервания на брой и обем на лезиите да покаже прецизно т.нар. „лезионен товар“, който да бъде проследяван и сравняван с предходното при всяко следващо MPT изследване.

За детекция на плаките на демиелинизация в мозъчната кора е препоръчително да се използва секвенцията *DIR (Double Inversion Recovery)*.

За доказване на наличието на т.нар. белег на централната вена (CVS – central vein sign), който е свързан с перивенуларното формиране на плаките на демиелинизация и е много специфична находка при MC, както и за доказване на наличието на т.нар. ръбови парамагнитни лезии (PRLs – paramagnetic rim lesions) е препоръчително да се използват секвенциите *T2\* 3D echo planar imaging* или *Susceptibility weighted imaging (SWI)*. Оптималният метод за оценка на CVS е изчисляването на дела на лезиите с централна вена от общия брой лезии. Методът „Select 6“ се счита за положителен, когато шест или повече лезии в бялото вещество са CVS-положителни; ако при MPT се открият по-малко от десет лезии в бялото вещество, броят на CVS-положителните лезии трябва да бъде преобладаващ. Някои проучвания са показали, че CVS и олигоклоналните ивици в ликвора имат сходни диагностични свойства поотделно и че положителната предикторна стойност при наличие както на олигоклонални ивици, така и на „Select 6“-положителност се доближава до 100%. Въпреки че CVS може да се наблюдава на изображения, получени с 1,5T MPT, делът на откритите CVS при тази сила на магнитното поле е по-нисък (56–58%) в сравнение с 3T (74–79%) или 7T (79–82%). Следователно при MPT машини с магнитно поле 1,5T може да се наложи оптимизиране на секвенциите

*T2\* 3D echo planar imaging* или *Susceptibility weighted imaging (SWI)* и допълнително прилагането на парамагнитен контраст за адекватно откриване на CVS.

Gadolinium е контраст, който се използва за повишаване на чувствителността на  $T_1$  изобразяването. Контрастът дава информация за повишения пермеабилитет на кръвно-мозъчната бариера, вследствие на възпалението. Нормално не преминава кръвно-мозъчната бариера, освен когато нейният пермеабилитет е повишен. Изследването е полезно за разграничаване на нови от по-стари лезии. Усилването от gadolinium корелира с възпалението и се наблюдава при всички нови плаки. Продължава от 2 до 6 седмици, колкото продължава и пристъпа. Ако при пациент в пристъп е предприета терапия с кортикостероиди, контрастното изследване става невалидно, защото терапията възстановява кръвно-мозъчната бариера.

Ако някои от лезиите показват контрастно усилване под формата на „отворен пръстен“, това е много специфичен белег за MC. Специфичната локализация на лезиите е в долната част на corpus callosum, граничеща с ликвора (т. нар. калозо-септален интерфейс), перивентрикулно или субтенториално в ствола, малкия мозък и шийния отдел на гръбначния мозък. Типичната форма е овоидна, а размерът на лезиите обикновено е над 6 mm в диаметър. Лезиите трябва да бъдат по-големи от 3 mm напречен диаметър и поне една от тях да бъде над 5 mm. Трябва да се има предвид, че лезиите установени при MPT са характерни, но не са специфични за множествена склероза. Формата и ориентацията на лезиите в corpus callosum са важни, защото възпалението при множествена склероза е перивенуларно по хода на мозъчните съдове, които са разположени перпендикулярно на corpus callosum. Поради тази причина лезиите са удължено овоидни и наподобяват пръсти излизащи от дланта на ръка,

наречени "пръсти на Dawson". Наличието на  $T_2$  хиперинтензни гръбначно-мозъчни лезии е важно за множествена склероза, защото такива лезии не се появяват с възрастта. В типичните случаи те трябва да бъдат поне 3 mm, но по дължина да заемат по-малко от два гръбначно-мозъчни сегмента и да не засягат целия напречник на гръбначния мозък. Използването на MPT находката като самостоятелен критерий за започване, продължаване, промяна или спиране на имуномодифициращото лечение не е обосновано. Корелацията между MPT лезиите, клиничната находка и клинично установената инвалидност е умерена.

MPT лезиите при децата са повече на брой и с по-големи размери, повече лезии се усилват с Gadolinium и по-често са локализирани в задна краиална ямка.

Диференциалната диагноза на MPT абнормностите трябва да се прави с други мултифокални заболявания, които се проявяват с хиперинтензни  $T_2$  лезии, но с различна форма и локализация.

**4. Ликворното изследване** (общо изследване и електрофореза), дава друг вид информация – за възпаление и имунно нарушение. Може да бъде полезно когато клиничната картина или MPT лезиите са необичайни. Най-специфичната находка е наличието на олигоклонални ивици при агаргова и агарозна електрофореза и при изоелектрично фокусиране. Като допълнителен ликворен биомаркер може да се използва и повишена концентрация на **к-свободни леки вериги (kappa free light chains)**, които отразяват интратекална продукция на имуноглобулини. При пациенти с множествена склероза се установяват три типа абнормности в ликвора, показващи наличие на имунно-медиан патологичен процес:

1. Наличие на олигоклонални IgG фракции в ликвора, установени за предпочитане чрез изоелек-

трично фокусиране. Установяват се само в ликвора, но не в кръвта (задължително е да се изследват) и са налице при 90% от пациентите. Персистират през целия живот на пациентите.

2. Лимфоцитна плеоцитоза, която ако е налице не трябва да е по-висока от 50 клетки на  $mm^3$ .

3. Повишените к-свободни леки вериги (kappa free light chains)

**5. Изследването на неутрализиращи антитела** срещу бетаинтерферони може да подпомогне избора на терапевтична стратегия и да го индивидуализира. Те възникват на 6-24 месец от началото на лечението. Персистирането на висок титър на антителата намалява ефективността на интерфероновото лечение. Препоръчително е тестването им на 18 м. от започване на терапията. При наличие на неутрализиращи антитела трябва да се обмисли превключване към медикаментите от първа или втора линия (според активността на заболяването), които не са от групата на бетаинтерфероните.

Не е необходимо да се извършват всички лабораторни изследвания, а само тези които са достатъчни за поставяне на диагнозата по ревидираните критерии, като се провеждат съобразно диагностичните възможности по указаната последователност.

**Диференциалната диагноза** включва множество заболявания, които клинично или по резултатите от лабораторните изследвания наподобяват МС. Заболяванията с които се прави диференциална диагноза при МС са:

**1. Демиелинизиращи заболявания, варианти на множествена склероза**

**Острият дисеминиран енцефаломиелит (ADEM)** започва след прекарана вирусна инфекция или имунизация. Това монофазно или пристъпно мултифазно, възпалително демиелинизиращо заболяване се развива по-често при деца. Започва остро, с

повишена температура, общомозъчна симптоматика, мултифокални неврологични симптоми и епилептични припадъци. Лезиите при MPT изследването могат да бъдат идентични на тези при множествена склероза, но по-често са обширни, с неясни очертания и могат да са локализирани и в сивото мозъчно вещество. Анти-MOG антитела в серума се установяват при 40% от пациентите, по-често при деца. Албуминът и левкоцитите в ликвора са повишени.

**Острият хеморагичен левкоенцефаломиелит (AHLEM, болест на Weston-Hurst)** е най-рядката, но най-фулминантната и тежка форма на ADEM. Клиничното протичане е фулминантно и монофазно с епилептични припадъци, хеми или квадриплегия, псевдобулбарна парализа, други симптоми наподобяващи нарастващ мозъчен тумор и задълбочаващ се ступор до кома. MPT установява масивни лезии на бялото мозъчно вещество и мозъчен оток. Ликворът изтича под повишено налягане, налице са протеинорахия и полиморфонуклеарна плеоцитоза.

**Заболяването от спектъра на оптичния невромиелит (NMOSD)** е термин, който замести синдромът (болестта) на Devic (neuromyelitis optica). Средната възраст на начало на NMOSD е от 32 до 41 години, но са описани случаи при деца и възрастни хора. Засяга 9 пъти по-често жени. Клинично протича монофазно, по-рядко с повторни пристъпи, с остро двустранно или едностранно засягане на зрителния нерв, папилит и последващ миелит с параплегия. MPT на главния мозък може да покаже перивентрикулни демиелинизиращи лезии. В гръбначния мозък се установяват лезии в централната част, обхващащи три и повече сегмента (LETM). Съгласно критериите от 2015 г. на Международният панел за диагностика на NMOSD (IPND), диагнозата е сигурна при серопозитивност за NMO-IgG (AQP4) антитела и наличие на най-малко една основна клинична характеристика (оптичен неврит, остър трансверзален миелит,

синдром на area postrema, изразена с необясними по друг начин хълцане, гадене или повръщане, остро засягане на мозъчния ствол и симптоматична нарколепсия или остър диенцефален клиничен синдром с типични за NMOSD диенцефални MPT лезии и симптоматичен мозъчен синдром с типични за NMOSD мозъчни лезии). При серонегативни пациенти критериите за поставяне на диагнозата изискват най-малко две основни клинични характеристики, възникнали в резултат на един или повече клинични пристъпи и наличието на всички от следните изисквания: – най-малко една от клиничните характеристики трябва да бъде оптичен неврит, трансверзален миелит с LETM или синдром на area postrema, -дисеминация в пространството (наличие на две или повече различни основни клинични характеристики) и характерна находка при MPT.

AQP4 позитивни са около 70% от пациентите, възможно е и наличие на анти MOG антитела.

**Заболяването свързано с миелиново олигодендроцитно гликопротеин антитяло (MOGAD)** е възпалително заболяване на ЦНС, което се характеризира с пристъпи от имунно медирана демиелинизация, засягаща предимно зрителните нерви, мозъка и гръбначния мозък. Засяга предимно пациенти на 20 – 30 годишна възраст и деца. Клинично оптичният неврит е най-честата начална клинична проява, последвана от трансверзален миелит. Острият дисеминиран енцефаломиелит (ADEM) и мозъчният коров енцефалит също се включват в спектъра на заболяването. Диагнозата се поставя по диагностични критерии предложени през 2023 г. от международен експертен панел за отдиференцирането на заболяванията, свързани с MOG-IgG (MOGAD). Необходимо е установяване на анти-миелин олигодендроцит гликопротеин имуноглобулин G (MOG-IgG) антитела за потвърждаване на диагнозата. Установяването на антитела, особено в ниски

титри, без наличие на съответните клинични симптоми не потвърждава диагнозата. Клиничните симптоми насочващи към заболяването са: – оптичен неврит, – трансверзален миелит с пълен (не частичен) спинален синдром, с изразени тазоворезервоарни нарушения и еректилна дисфункция, – симптоми на ADEM с недобре отграничени  $T_2$  хиперинтензни мозъчни и  $T_2$  спинални лезии, -мозъчен монофокален или полифокален дефицит, -стволов или малкомозъчен дефицит, – мозъчен коров енцефалит с повишена температура, главоболие, епилептични припадъци, енцефалопатия и други фокални неврологични симптоми с корови  $T_2$  хиперинтензни лезии и оток. Правилната диагноза на MOGAD е важна, тъй като патологията, лечението и прогнозата за това заболяване са различни от тези за множествена склероза или оптичният невромиелит и заболяванията от спектъра му.

**Оптичният неврит** често е първият симптом на МС и се налага да се отдиференцира от моносимптомна МС. Болни с ретробулбарен неврит, които имат лезии на МРТ често развиват МС в различно дълъг период от време, докато тези с нормална МРТ имат по-добра прогноза и може никога да не развият МС. Характеризира се с бързо намаляване на зрителната острота в едното или двете очи, ретробулбарна болка, липса на яркост и цветно зрение и често централен скотом. Зрението се подобрява за период от няколко седмици до няколко месеца. Зрителните нарушения се дължат на първична демиелинизация на нерва, която трябва да се различава от вторичната демиелинизация при зрителна невропатия, която имитира ретробулбарния неврит. Най-често вторична демиелинизация се развива при компресия, исхемия или токсична увреда на зрителния нерв. Освен това различни вирусни, бактериални и гъбични инфекции могат да предизвикат възпалителни процеси в него. Описани са постви-

русни и постваксинални зрителни неврити, а също така такива и при колагенози. Трябва да се изключи и херeditарната оптична атрофия на Leber.

**Трансверзалният миелит** се развива остро, монофазно, със симптоми на двустранно симетрично увреждане под определено гръбначно-мозъчно ниво, за разлика от типичното асиметрично засягане при множествена склероза. МРТ изследването на главния мозък е нормално, докато на гръбначния мозък показва сериозни лезии.

**Тумороподобната форма на множествена склероза** е описателно понятие под което се разбира форма на заболяването при която при МРТ изследването се намират една или повече лезии с оток и mass-ефект, имитиращи мозъчен тумор. Клинично се представя с главоболие поради мозъчния оток и повишеното интракраниално налягане, епилептични припадъци, когнитивни и ментални нарушения, афазия, апраксия и фокални неврологични симптоми, най-често хемипареза и спастичност. МРТ показва голям  $T_2$  фокус на демиелинизация (над 2 cm) с вазогенен едем около лезиите, който наподобява мозъчен тумор.

**Концентричната склероза на Baló** представлява вариант на множествена склероза, с атипични лезии представени от алтерниращи ивици от демиелинизация и непроменено бяло мозъчно вещество. При МРТ се установяват концентрични лезии на бялото мозъчно вещество смесени с типични за множествена склероза лезии. Клинично започва остро предимно около 40 годишна възраст. Протича с бързо прогресираща тежка клинична картина, подобно на варианта на Marburg на множествена склероза, с главоболие, фокални двигателни и сетивни нарушения, афазия, епилептични припадъци, тазоворезервоарни нарушения и хемипареза, наподобяваща мозъчен обемен процес. В ликвора се установява леко увеличен протеин.

**Болестта на Marburg** представлява остър, фулминантен, монофазен, псевдотуморен вариант на множествената склероза. Клинично се характеризира с фулминантно настъпваща монофазна демиелинизация на главния мозък и мозъчния ствол. Протича с потиснато съзнание, хемиплегия, афазия, епилептични припадъци и други фокални неврологични симптоми, в зависимост от засегнатите структури, много бърза прогресия и смъртен изход до няколко седмици. МРТ с контраст установява обширни тумороподобни лезии с усилване около плаките от gadolinium като отворен пръстен (оток) и данни за загуба на тъкани. Плаките на демиелинизация се установяват супратенториално и субтенториално – в ствола. Често се установява голяма туморовидна плака в centrum ovale. В ликвора се установяват олигоклонални фракции и леко повишен протеин.

**Дифузната церебрална склероза (болест на Schilder)** се характеризира с двустранна хемисферна демиелинизация в детска възраст. Клинично се проявява предимно в детска възраст, с афазия, деменция, епилептични пристъпи и повишено интракраниално налягане. При МРТ се установяват големи конфлуиращи зони на демиелинизация в бялото мозъчно вещество при  $T_2$  усилване. В ликвора се установяват плеоцитоза и олигоклонални фракции.

## **2. Автоимунни заболявания на съединителната тъкан**

**Болестта на Behcet** е мултисистемно възпалително заболяване, което засяга и ЦНС. Кожно-лигавичните улцерации по устната лигавица и перинеума са типични. Паренхимните лезии при болестта на Behcet обикновено засягат следните анатомични зони: мезодиенцефалния преход (таламус, среден мозък и вътрешна капсула), pons и базални ганглии. Ликворната находка е много подобна на тези при МС.

**Системният lupus erythematosus** е мултиорганно автоимунно заболяване с флукутиращо протичане. При 30% от болните на МРТ се намират хиперинтензни лезии над 6 mm, в ликвора могат да се намерят увеличени IgG и понякога олигоклоналност. При клинична картина с миелопатия и зрителни нарушения диференциалната диагноза е още по-трудна. Наличието на антинуклеарни антитела е специфично, но се намира и при 25% от болните с МС.

**Синдромът на Sjogren** е автоимунно заболяване с прогресивна деструкция на слюнчените и слъзните жлези, което в 25% засяга и ЦНС с клинична картина близка до тази на МС. Протичането е най-често пристъпно-ремитащо, МРТ показва множествени перивентрикулни лезии и миелопатия, налице е олигоклонален ликвор. Наличието на промени в жлезите, невропатия, миозити и серологични абнормности помага в диференциалната диагноза.

**Саркоидозата** е мултисистемно грануломатозно заболяване засягащо предимно лимфо-ретикуларната система, което в 5% от болните може да даде симптоми от страна на ЦНС. Неврологичните симптоми, изразени в лезии на краниални нерви, зрителни разстройства и пирамидни симптоми, могат да бъдат първа проява на заболяването, което има пристъпно-ремитащ ход. При ликворното изследване може да се установи олигоклоналност. МРТ показва промени както при МС, но при контрастно изследване с gadolinium е характерно лептоменингеалното контрастиране.

## **3. Съдови заболявания**

**Васкулитите** могат да протекат клинично с мултиорганно или засягане предимно на централната нервна система. При МРТ изследването се установяват инфаркти със засягане на сивото мозъчно вещество. При васкулитите засягащи първично централната нервна система се установяват  $T_2$  лезии

в перивентрикулното и дълбокото бяло мозъчно вещество, които наподобяват лезиите при множествена склероза. За диференциално-диагностичното им отграничаване голяма роля играе DWI секвенцията, когато се касае за остър мозъчен инфаркт. За поставяне на диагнозата е необходимо изследването на СУЕ, антинуклеарни антитела, МР ангиография и мозъчна биопсия.

**Антифосфолипидният синдром** може да протече с прогресираща миелопатия, спиноцеребеларно увреждане или синдром от типа на neuromyelitis optica. При МРТ изследване се установяват дифузни или конфлуирани лезии в бялото мозъчно вещество, които много наподобяват тези при множествена склероза. Ликворното изследване показва нормален брой клетки и олигоклонални фракции при 15% от пациентите. За поставяне на диагнозата е необходимо да се установят IgG и IgM антикардиолипидни антитела и да се проведат антикоагулантните тестове за lupus.

**CADASIL** (церебрална автозомно-доминантна артериопатия със субкорови инфаркти и левкоенцефалопатия) е свързана с мутация в NOTCH3 гена в 19p13.12 хромозома, който кодира трансмембранен рецепторен протеин с неясна функция. Първите симптоми се проявяват между 30 и 50 годишна възраст с повтарящи се инсултосободни епизоди и последващо развитие на деменция. При МРТ се установяват множествени подкорови лезии. CADASIL е и едно от малкото заболявания в диференциалната диагноза на МС, при които също се наблюдават юстакортикални лезии в бялото вещество. Нормалният ликвор и генетичният анализ помагат за поставянето на диагнозата.

**Синдромът на Sneddon** се наблюдава при млади хора и протича с livedo reticularis и повтарящи се инсултосободни пристъпи. При МРТ се установяват множество малки лезии в бялото и сиво мозъчно ве-

щество, вследствие на инсултите. За поставяне на диагнозата е необходимо изследване за антифосфолипидни антитела, ангиография и кожна биопсия.

**Венозната оклузивна и кардиоемболична болест** се наблюдава при млади хора без рискови фактори за съдово заболяване, но с фамилна анамнеза за венозни оклузии. Протича с повтарящи се пристъпи от фокални неврологични симптоми. При МРТ изследването лезиите са както при инсулти и не приличат на тези при множествена склероза, освен в случаите когато лезиите са малки и в бялото мозъчно вещество. Необходимо е да се проведат изследвания за диагностициране на хиперкоагулобилитет, както и доплер-сонографско и ехокардиографско изследване. Ликворната находка е нормална.

#### 4. Инфекциозни заболявания

**Прогресивната мултифокална енцефалопатия** се дължи на инфекция на централната нервна система с JC вируса при пациенти с имунен дефицит. Протича с непрекъсната прогресия на дефицита в когницията, езика и зрението. По-рядко има флукуиращо протичане, което наподобява множествена склероза. При МРТ се откриват нарастващи по големина юстакортикални T<sub>2</sub> лезии в бялото мозъчно вещество, обикновено по-конфлуирани, отколкото при множествена склероза и неусилващи се от контраст. Окончателната диагноза се поставя чрез мозъчна биопсия.

**Лаймската болест** често протича като невроборелиоза с менингит, краниален неврит, миелопатия или енцефалит. Промените в МРТ и ликвора трудно се отличават от тези при МС. T<sub>2</sub> лезиите в бялото мозъчно вещество обаче не са разположени перивентрикулно. Установяват се антитела срещу *Borrelia burgdorferi*, но те не са абсолютно специфични и могат да се намерят и при други възпалителни

заболявания на ЦНС, включително и при МС.

**Луесът** засяга и ЦНС, като предизвиква неврити на зрителния нерв, васкулити, миелопатия и хронична енцефалопатия и клинично може да създаде диференциално-диагностични затруднения. При МРТ изследването на находката зависи от стадия на заболяването и включва инфаркти, неспецифични лезии на бялото мозъчно вещество, гуми и менингеално контрастиране. Диагнозата се поставя въз основа на резултатите от серологичното и ликворно изследване на VDRL, серологично изследване на микрохемаглутинационен тест за *Treponema pallidum*.

**HIV-1 левкоенцефалопатията** се предизвиква от HIV-1 вирусът. Той предизвиква типично HIV-свързано неврокогнитивно нарушение, но по рядко предизвиква по-леко, пристъпно заболяване изразяващо се в неврит на зрителния нерв, миелопатия и когнитивни нарушения, което наподобява множествена склероза. СПИН често засяга ЦНС в по-късните стадии, но в 10%, това може да бъде начална проява. МРТ изследването показва T<sub>2</sub> лезии в бялото мозъчно вещество, които са по-големи и по-конфлуирани в сравнение с тези при множествена склероза. Ликворното изследване и евокираните потенциали показват същите промени, както при множествена склероза. Могат да се установят повишен общ белтък и клетки в ликвора, който рядко може да бъде олигоклонален. Диагнозата се поставя чрез положителните серологични проби за HIV-1 и установяване на намален брой CD4 клетки.

### 5. Дегенеративни заболявания

**Адренолеводистрофията** е генетично заболяване свързано с натрупване на много дълговерижни мастни киселини (VLFA). X-свързаната форма на заболяването се проявява в юношеска и по-зряла възраст с прогресивна миело и невропатия и при липса на анамнеза за фамилност създава сериозни

диференциално-диагностични затруднения. Протича с парепареза, атаксия и когнитивни нарушения и има пристъпно ремитентно или прогресиращо протичане. Изследването на VLFA в плазмата може да постави диагнозата, която е трудна, защото ликворното изследване показва изменения като при МС. В много от случаите МРТ демонстрира относително симетрично разположени изменения в дълбокото бяло вещество парieto-окципитално и в splenium на corpus callosum.

**Митохондриалната енцефалопатия** с лактатна ацидоза и инсултоподобни инциденти (MELAS) се проявява в детската възраст. Това наследствено заболяване се проявява с външна офталмопареза, слабост на проксималните мускулни групи и епилептични припадъци. При МРТ се установяват корови и подкорови инсултоподобни лезии видими при T<sub>2</sub> и FLAIR изобразяване. Ликворното изследване за лактат и пируват поставя диагнозата.

**Наследствената оптична невропатия на Leber** протича подостро с двустранна атрофия на зрителния нерв. Засяга предимно мъже, протича без ремисии и се придружава от миелопатия, атаксия и сетивни нарушения. При МРТ се установяват T<sub>2</sub> лезии в бялото мозъчно вещество, идентични с лезиите при множествена склероза. Не се установяват ликворни промени. Диагнозата се потвърждава чрез ДНК изследване.

**Малкомозъчните атрофии** (спиноцеребеларни атаксии, атаксията на Friedreich и оливопонтocereбеларната атрофия) се отдиференцират на базата на данните за фамилност, липсата на ремисии и нормалният ликвор.

**Недостатъчност или дизметаболизъм на витамин B<sub>12</sub> (cobalamin)** поради метаболитен дефект или придобит дефицит, предизвиква прогресираща миелопатия, засягаща задните и странични стълбци на гръбначния мозък и полиневропатия. МРТ

изследването показва преходни  $T_2$  лезии в бялото мозъчно вещество на главния и гръбначния мозък. Лезиите изчезват след възстановяване на  $B_{12}$  дефицитът. Диагнозата се поставя чрез изследване на кръвната картина и установяване на понижени серумни нива на витамин  $B_{12}$ .

### **6. Гръбначно мозъчни заболявания**

**Малформацията на Arnold Chiari** предизвиква изолирани спинални синдроми, но и засягане на каудалната група краниални нерви, малкият мозък, атаксия и повишено интракраниално налягане. МРТ показва абнормности в кранио-цервикалната област.

**Миелопатията** с прогресивно развиваща се пара- или квадрипареза в средна възраст трябва да се диференцира от МС. Необходимо е да се изключи като причина външна или вътрешна гръбначно-мозъчна компресия, цервикална спондилоза и дефицит на витамин  $B_{12}$ . МРТ решава проблема с наличието на спинални и церебрални лезии при МС.

**Амиотрофичната латерална склероза** в ранните стадии, когато все още не са се проявили симптомите на периферния, а са изявени симптомите на централния двигателен неврон, може да създаде диагностични трудности. МРТ изследването е нормално. Диагнозата се поставя чрез електромиографско изследване, което показва предногова увреда на много нива, поне в 3 крайника.

Заболяванията с които се прави диференциална диагноза могат да се разделят на три групи, според това дали показват само клинични, клинични и МРТ или клинични, МРТ и ликворологични прилики с МС.

**Заболяванията, които наподобяват клинично МС, но се различават при МРТ включват:**

1. Грануломатоза на Wegener

2. Изолирани спинални синдроми
3. Компресивни лезии
4. Дефицит на витамин  $B_{12}$
5. Интракраниални тумори
6. Малформация на Arnold Chiari

**Заболяванията, които наподобяват МС клинично и с МРТ критерии включват:**

1. СПИН
2. Митохондриална енцефалопатия
3. Цереброваскуларни заболявания
4. CADASIL

**Заболяванията, които наподобяват МС клинично, по МРТ и ликворни критерии са:**

1. Васкулити:  
синдром на Sjogren  
нодозен полиартериит  
системен lupus erythematosus  
болест на Behcet
2. Лаймска болест
3. Саркоидоза
4. Адренолевкодистрофия
5. HTLV-1
6. Наследствената оптична невропатия на Leber
7. Остър дисеминиран енцефаломиелит

### **Лечение**

Най-важната цел е да се забави и намали инвалидизацията на пациента в дългосрочен аспект. Лечението се различава според формата на протичане и според това дали заболяването е в пристъп или в ремисия. Подразделя се на лечение на пристъпите, модифициращо хода на заболяването и симптоматично.

**Лечението на пристъпа** има за цел да ускори и засили възстановяването на неврологичните симптоми получени по време на пристъпа. Екзацербациите при пристъпно- ремитентната форма на мно-

жествена склероза са сигнал за бърза намеса на невролога.

- При вече диагностициран болен, неврологът трябва да установи дали е настъпил нов пристъп, използвайки съответните критерии.
- При настъпване на нов пристъп трябва да се определи неговата тежест, с оглед преценка на необходимостта от провеждане на кортикостероиден курс.
- Леките пристъпи не изискват лечение с кортикостероиди. Пациентът се наблюдава, лекува се инфекцията, която предизвиква пристъпа, ако има такава и се прилагат нестероидни противовъзпалителни медикаменти за 1 – 2 седмичен период.
- Наличието на остро настъпили и изразени зрителни, двигателни и малкомозъчни симптоми или нарушение на походката са индикации за провеждане на кортикостероиден курс. В тези случаи трябва незабавно да се проведе кортикостероидно (приложение 4) и симптоматично лечение (приложение 5) в болнични условия, в зависимост от тежестта на пристъпа.
- Терапия на втора линия при липса на ефект от проведения кортикостероиден курс и тежък пристъп, е плазмафереза.

**Глюкокортикостероидите** (ГКС) имат най-голяма ефективност за лечение на пристъпите. Те са средство на първа линия при лечение на пристъп, защото имат противовъзпалително, имunosупресивно и стабилизиращо кръвно-мозъчната бариера действие. Лечението води до намаляване на активирания Т-лимфоцити, като се намаляват повече Т-хелперите, отколкото Т-супресорите. Стабилизира се кръвно-мозъчната бариера и се повлиява каскадата от имунни процеси, водеща до демиелинизация. Курсовете с кортикостероиди не повлияват хода на болестта дори и при по-дълготрайна терапия с по-малки дози. Те само ускоряват възстановяването на неврологичните симптоми от пристъпа.

Глюкокортикостероидите се различават по съотношението на глюкокортикоидната и нежелателната минералкортикоидна активност.

*Methylprednisolone* е медикамент на първа линия за лечение на пристъп, защото биологичният му полуживот е 18 – 36 часа, противовъзпалителният му ефект е много добър, има слабо минералкортикоидно действие и много добре прониква през кръвно-мозъчната бариера. Прилага се в дози от 500 до 1000 mg дневно (според тежестта на пристъпа) интравенозно в *serum glucose* за 3 до 5 дни, но при рефрактерни симптоми курсът може да се продължи до 10 дни. Не се препоръчва прилагането на по-ниски дози, които имат негативен ефект – често се получават рецидиви. Последва се от прилагане на снижаващи се дози, т.н. “опашка”, инжекционно или перорално. Снижаването на дозата става за 10-12 дни с по 10 – 20 mg през 3 дни, като се започва от 80 mg дневно. Прилагането на “опашка” предотвратява ново отваряне на кръвно-мозъчната бариера. Не се препоръчва прилагане на по-дълга “опашка”.

Ако скоро (дни до седмици) след приключване на кортикостероидния курс се получи нов пристъп, необходимо е да се проведе втори по-кратък (3 дни) кортикостероиден курс.

При пациенти с прогресиращо развитие на симптомите в рамките на 8 до 12 седмици също може да се приложи кортикостероиден курс, но той ще бъде по-малко ефективен.

В детска възраст се прилага *methylprednisolone* 20 до 30 mg/kg/дневно интравенозно, в единична доза 0,2 до 0,5 g (максимално 1 g) дневно в солеви разтвор, бавно в продължение на 2 часа. Кортикостероидното лечение продължава 4 до 6 дни. При пълно възстановяване лечението се преустановява, при непълно дозата се понижава постепенно при орален прием през 2-3 дни.

*Страничните ефекти* от кортикостероидното лечение включват стомашно-чревни оплаквания, язва, артериална хипертония, ритъмни сърдечни нарушения, захарен диабет, различни инфекции,

остеопороза, акне, тромбози, мании, депресии и др. За избягване на гастро-интестиналните странични ефекти е необходима стомашна протекция с  $H_2$  рецепторни блокери (Ranitidine 300 mg дн. на два приема и др.). Кръвното налягане може да се контролира по време на лечението с промяна на дозата на антихипертензивните медикаменти (ако пациентът е хипертоник) или с диуретици и бета блокери. След завършване на кортикостероидния курс кръвното налягане се нормализира. Появата на мания, депресия или остра психоза изискват спиране на кортикостероидното лечение и своевременно прилагане на съответното лечение (анксиолитици, невролептици, транквилизатори, антидепресанти).

Не се препоръчва за лечение на пристъп да се използват АСТН (синтетични аналози Cortrosin, Synacthen), който има сходни с ГКС механизми на действие. Ефектът от лечението настъпва по-бавно при прилагане на АСТН (след 1 месец), отколкото на Methylprednisolon (след 1 седмица). Освен това АСТН дава повече странични ефекти, вкл. алергии, като спирането му не ги отстранява, защото има последствие.

**Плазмаферезата** е процедура, при която плазмата на пациента се отделя и отстранява от цялата кръв. Отстраненият обем плазма се замества със заместителен разтвор в съотношение 1:1. Може да се използва скоро след остър и тежък пристъп, с непълно възстановяване на неврологичните симптоми от приложените кортикостероиди. Прилагат се 7 процедури през 1 – 2 дни, като при всяка процедура 54 ml/kg плазма се замества със смес от 5% албумин и физиологичен разтвор.

**Страничните ефекти** са артериална хипотония, септицемия, бронхопневмония, нарушено кръвосъсирване, усложнения от централния венозен път и хипокалциемия.

**Лечението модифициращо хода на множествената склероза** се прилага извън пристъп за да намали клиничната и субклинична активност на болестта, която допринася за дългосрочната инвалидизация. Определя се от формата на заболяването и неговата активност. Повечето медикаменти от тази група се прилагат при *пристъпно-ремитентен* ход на заболяването. При болни с *вторично прогресиращ* ход на множествената склероза клинична ефективност е доказана само за интерферон бета-1в и siponimod. При пациенти с *първично-прогресиращ* ход на множествена склероза клинична ефективност е доказана само за ocrelizumab.

**Лечението при пациенти с пристъпно-ремитентен ход** на заболяването се започва с **медикаменти от първа линия**: бетаинтерферон  $\beta$ -1a (Avonex, Rebif и Plegridy) и  $\beta$ -1b (Betaferon и Extavia), синтетичния кополимер glatiramer acetate, dimethyl fumarate, diroximel fumarate и teriflunomide. При високоактивна форма на заболяването с тежки клинични симптоми и множество МРТ лезии лечението може да се започне направо с медикаменти от втора линия.

**Интерферон бета** е 166-амино киселинен глюкопротеин, който се произвежда от фибробластите и някои други клетки в отговор на вирусни инфекции. За получаването му в големи количества е необходимо използването на рекомбинантни ДНК технологии.

От човешкия интерферон бета чрез генно инженерство са създадени две рекомбинантни молекули. Интерферон бета-1а от овариални клетки на китайски хамстер е глюкозилиран и по-близък до човешкия интерферон бета. Интерферон бета-1в се продуцира от бактериите *E. coli* и съдържа мутация на аминокиселината на позиция 17, липсва метионин в азотния терминал на аминокиселинната верига, освен това аспаргиновият остатък на позиция 80 не е глюкозилиран. Тези промени са внесени с оглед

стабилизирането на молекулата и не оказват влияние върху неговата функция. Двата продукта имат еднакви физични и химични свойства, еднаква фармакодинамика и фармакокинетика.

Интерферон бета при множествена склероза потиска активацията и пролиферацията на патологично автореактивните Т клетки и тяхната миграция през кръвно-мозъчната бариера към ЦНС, където увреждат миелина и олигодендроцитите. Стимулира продукцията на противовъзпалителния цитокин интерлевкин 10 и потиска синтеза на интерферон гама който засилва имунните реакции. Клиничното подобрение започва след 2 до 12 месеца, а ефектът от прилагането на интерфероните продължава до 6 месеца след тяхното спиране.

**Интерферон бета-1в (Betaferon, Extavia)** е първият интерферон одобрен за лечение на множествената склероза през 1993 г. в САЩ и през 1995 г. в Европа. Прилага се подкожно през ден в доза 250 µg, което се равнява на 8 милиона международни единици (IU).

**Интерферон бета-1а** се произвежда в две форми.

Формата за **интрамускулно** приложение (**Avonex**) е одобрена за лечение в САЩ през 1996 година и в Европа през 1997 г. Прилага се веднъж седмично по 6 милиона IU (30 µg).

Формата за **подкожно** приложение (**Rebif**) е одобрена за лечение през 1998 г. в Европа и през 2002 г. в САЩ. Прилага се 3 пъти седмично по 12 милиона IU (44 µg).

**Пегилираният интерферон бета-1а за подкожно приложение (Plegridy)** е одобрен от FDA и ЕМА през 2014 година за лечение на пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза. Прилага се в доза 125 µg на всеки 2 седмици. Първата апликация е 63 µg, втората – 94 µg и при третата се поставя пълната доза. В резултат от удълженото време на резорбция се удължава по-

луживота, стабилността и активността и се намаляват интервалите на прием. Намаляват клирънсът и имуногенността, без да се променя безопасността и поносимостта на медикамента.

С всеки един от трите стандартни бета интерферони са публикувани клинични проучвания при болни с пристъпно-ремитентна форма на МС, доказващи тяхната ефективност. Намаляват годишната честота на пристъпите с около 30%, което се подкрепя и от данните от MPT. Около 31% от болните не получават пристъпи през първите 2 години, времето до първият пристъп нараства двойно, тежестта на пристъпите намалява и броя на средно тежките и тежките пристъпи намалява с 50%. Удължава се времето за нарастване на инвалидността, намалява броят на хоспитализираните болни и на тези при които се налага лечение с кортикостероиди. MPT показва намаляване на броя на новите лезии за една година със 75%.

Клиничните проучвания с пегилираният интерферон бета-1а показват намаление на годишната честота на пристъпите с до 36% и намаляване на прогресията на инвалидизиране с до 38%. Намалява с до 67% на появата на нови или увеличени T<sub>2</sub> лезии, с до 53% на нови хипоинтензни T<sub>1</sub> лезии и с до 86% на появата на Gd+ T<sub>1</sub> лезии.

**Биологична активност** на интерферон бета-1в е най-висока, следвана от тази на интерферон бета-1а за подкожно приложение и е най-слабо изразена за интерферон бета-1а за интрамускулно приложение веднъж седмично, поради по-малката седмична доза. Биологичната активност на пегилирания интерферон бета-1а е повишена и по-равномерна във времето в сравнение с обикновената форма.

**Клиничната ефективност** на трите вида бета интерферони също е различна. Четирите препарата интерферон бета не са взаимнозаменими и при болни с агресивен ход на заболяването и бърза про-

гресия се предпочита прилагането на интерферон бета-1в или на пегилирания интерферон бета-1а. Годишната честота на пристъпите, тежките пристъпи и болничният престой намаляват най-много, а времето до първия пристъп е най-дълго при групата болни лекувани с интерферон бета-1в. Клиничната ефективност на пегилирания интерферон бета-1а е сходна на ефективността на интерферон бета-1в и бета-1а за подкожно приложение и по-висока от тази на интерферон бета-1а за интрамускулно приложение. По-редките приложения са по-удобни и имат по-малко странични ефекти, но клиничната им ефективност е по-слаба. Въпреки по-слабата клинична ефективност на интерферон бета-1а за интрамускулно приложение спрямо останалите бетаинтерферони, предвид по-малкото странични реакции, по-удобното приложение както и по-рядкото продуциране на антитела той може да се прилага при млади работещи пациенти с малка давност на заболяването и не висока активност. Пегилираният интерферон бета-1а за подкожно приложение също е подходящ за млади и работещи пациенти, поради по-редките приложения.

*Неутрализиращи антитела* се образуват при 10 до 35% от болните лекувани с интерферон бета след 1 година, което води до намаляване на клиничната ефективност. Най-силно имуногенен е интерферон бета-1в (35%) поради по-честите приложения, по-слабо интерферон бета-1а за подкожно приложение (15 до 23%) и най-слабо имуногенен е интерферон бета-1а за мускулно приложение (2 до 5%). Само 1-3% от пациентите лекувани с пегилиран интерферон бета-1а развиват персистиращи неутрализиращи антитела. След известно време неутрализиращите антитела могат да изчезнат и клиничната ефективност от прилагането на медикамента да се възстанови.

Когато няма възможност да бъдат изследвани неутрализиращите антитела промяната на терапи-

ята става въз основа на клиничните показатели. Появата на антитела към един от бетаинтерфероните означава, че няма смисъл от преминаването към друг интерферон, защото са налице кръстосани реакции между интерферон  $\beta$ -1а и  $\beta$ -1b. Такива кръстосани реакции обаче не се наблюдават към другите медикаменти, което означава, че при загуба на клиничната ефективност от прилагане на интерферони може да се премине към друг медикамент.

*Страничните ефекти* от лечението с интерферон бета и пегилирания интерферон включват локални кожни реакции, симптоми наподобяващи простудно заболяване (температура, треска и миалгия) и рядко умора, влошаване на депресията, астения, главоболие, повишаване на нивото на трансaminaзите, цитопения, тиреоидни абнормности. Симптомите наподобяващи простудно заболяване са най-изразени през първите 24 часа след прилагане на първата доза и изчезват за 6 – 7 дни. По-изразени са при прилагането на интерферон бета-1в, поради по-честите приложения. Те се повлияват добре от прилагане на нестероидни противовъзпалителни медикаменти (ibuprofen, aspirin) едновременно със започване на лечението. Локалните кожни реакции се редуцират чрез обучение на болния или сестрите които аплицират медикамента в добра техника на инжектиране и инжектиране в различни области на тялото по схема.

**Glatiramer acetate (Copaxone, Remurel)** е регистриран през 1996 година от FDA, а през 2000 г. и от ЕМА, за лечение на пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза. Прилага се ежедневно подкожно в доза 20 mg/ml. Представлява молекула съставена от синтетични полипептиди, съдържащи четири аминокиселини: L-glutamine, L-lysine, L-alanine и L-tyrosine във фиксирано съотношение.

Механизмът на действие е свързан с образуване на специфични glatiramer acetate-реактивни пре-

димно T2 хелперни (Th2) клетки, които продуцират антиинфламаторни цитокини. Потиска се активацията на миелин базичния протеин от реактивните Т хелперни (Th1) клетки, които продуцират проинфламаторни цитокини. Glatiramer acetate-реактивните Т клетки секретират мозъчен невротрофичен фактор (BDNF), който ускорява възстановяването на увредените аксони и неврони и стимулира ремиелинизацията. Основният ефект на медикамента е свързан с потискане на възпалението и автоимунните отговори при множествена склероза.

Клинично намалява с 30% честотата на пристъпите, броя и обема на новите и нарастването на старите плаки при МРТ изследването.

**Glatiramer acetate 40 mg/ml** за подкожно приложение 3 пъти седмично е одобрен през 2014 година от FDA и EMA за лечение на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза. Има същата клинична ефективност, както и стандартната доза от 20 mg/ml ежедневно.

*Страничните реакции* са локални: болка, еритем, прурит, възпаление и втвърдяване на тъканите, които преминават спонтанно. Рядко предизвиква умора, депресия, астения и главоболие, алергични и постинжекционни системни реакции. Не предизвиква симптоми на простудно заболяване.

Предизвиква образуването на *неутрализиращи антитела*, които достигат своя пик 3 до 6 месеца след началото на лечението, след което намаляват. Антителата не намаляват терапевтичната ефективност.

### Критерии за лечение на множествената склероза с бета интерферони и **glatiramer acetate** при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

#### I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald

2. Възраст над 16 години (над 18 г. за **glatiramer acetate** и пегилиран бета интерферон)

3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke

#### II. Изключващи

1. Придружаващи хронични заболявания, които скъсяват продължителността на живота (алкохолизъм, деменция, психози, злокачествени новообразувания, които не са в ремисия).

2. Болни с тежка депресия и суицидните по време на лечението (само за бета интерферони)

3. Бременност (по преценка, спрямо конкретната терапия и срока на бременността)

#### III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1. Забременяване на пациентка (по преценка, спрямо конкретната терапия и срока на бременността)

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението (2 и повече пристъпа за 1 година или нарастване на инвалидността по скалата на Kurtzke с 1 т.), или увеличаване на T<sub>2</sub> лезиите (поне 2 нови лезии), в сравнение с предходно МРТ изследване.

5. При лекуваните с бета интерферони без клинична ефективност и/или наличие на неутрализиращи антитела може да се премине на други медикаменти от първа или втора линия, в зависимост от активността на заболяването

6. При липса на ефективност от медикаменти на първа линия може да се премине на медикаменти от втора линия

7. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke

8. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

**Dimethyl fumarate (Tecfidera)** е утвърден от FDA и ЕМА през 2013 г. за лечение на пристъпно-ремитентна форма на МС. Прилага се перорално, при пациенти между 18 и 65 годишна възраст. Началната доза е 120 mg два пъти дневно. След 7 дни дозата се увеличава до 240 mg два пъти дневно. Представлява дериват на фумаровата киселина с противовъзпалителни, цитопротективни и имуномодулиращи свойства.

Активира транскрипционния път на ядрения фактор Nrf2. Това води до стимулиране на синтеза на противовъзпалителни интерлевкини, намаляване на проинфламаторните цитокини, стимулиране експресията на антиоксидантни и детоксификационни ензими, потискане на лимфоцитната активация и намаляване на левкоцитните адхезионни молекули.

Клиничните проучвания показват редукция на годишната честота на пристъпите с 44 – 53%. Намалява риска от прогресия на инвалидизирането с до 38%. Намалява се и риска от появата на Gd+ лезии с 74% до 90%, и появата на нови или увеличени T2 хиперинтензни лезии с 71% до 85%.

*Страничните реакции* са зачервяване, диария, гадене и коремна болка предимно в началото на лечението (през първия месец), но могат да продължат да се появяват периодично в хода на лечението. Възможна е лимфопения и са регистрирани 4 случая на PML, свързвани с трайна лимфопения. Временно намаляване на дозата до 120 mg два пъти дневно намалява появата на нежеланите реакции. В рамките на 1 месец трябва да се възобнови приемът на препоръчителната доза от 240 mg два пъти дневно.

*Противопоказан* е при персистираща тежка лимфопения, тежко чернодробно или бъбречно заболяване.

Няма данни за образуване на *неутрализиращи антитела*.

**Diroximel fumarate (Vumerity)** е утвърден от FDA през 2019 г. и от ЕМА през 2021 г. за лечение на пристъпно-

но-ремитентна форма на МС. Прилага се перорално, при пациенти между 18 и 65 годишна възраст. Началната доза е 231 mg два пъти дневно. След 7 дни дозата се увеличава до 462 mg два пъти дневно. Представлява дериват на фумаровата киселина с противовъзпалителни, цитопротективни и имуномодулиращи свойства.

Подобно на dimethyl fumarate, diroximel fumarate се метаболизира до монометилфумарат, който оказва своят ефект чрез активирането на транскрипционния път на ядрения фактор Nrf2. Това води до стимулиране на синтеза на противовъзпалителни интерлевкини, намаляване на проинфламаторните цитокини, стимулиране експресията на антиоксидантни и детоксификационни ензими, потискане на лимфоцитната активация и намаляване на левкоцитните адхезионни молекули.

Клиничната ефективност на diroximel fumarate се базира на проучванията проведени с dimethyl fumarate, поради факта, че бионаличността на монометилфумарат (активният метаболит на двете лекарствени средства) е идентична. Това предполага идентични резултати по отношение намаляването на честотата на пристъпите, на риска от прогресия на инвалидизирането, както и намаляване на риска от появата на Gd+ лезии и появата на нови или увеличени T2 хиперинтензни лезии.

*Страничните реакции* наподобяват тези, които се наблюдават и при dimethyl fumarate, но профила на поносимост е по-добър. Зачервяване и горещи вълни са съобщени съответно при 32,8% и 1,6% от пациентите, срещу 40,6% и 0,8% от пациентите, лекувани с dimethyl fumarate. Стомашно-чревни нежелани реакции (диария, гадене, коремна болка и повръщане) са наблюдавани при 34,8% от пациентите, срещу 49,0% от пациентите, лекувани с dimethyl fumarate. Възможна е появата на лимфопения, като при пациенти с брой на лимфоцитите  $< 0,5 \times 10^9/L$ , който персистира за  $\geq 4$  седмици е препоръчително спиране на лечението. Както и при dimethyl fumarate,

продължителна умерена или тежка лимфопения увеличава риска от развитие на ПМЛ.

*Противопоказан* е при персистираща тежка лимфопения, тежко чернодробно или бъбречно заболяване.

Няма данни за образуване на *неутрализиращи антитела*.

### Критерии за прилагане на лечение с dimethyl fumarate и diroximel fumarate при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

#### I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревирираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald

2. Възраст над 18 години

3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke

#### II. Изключващи

1. Бременност и кърмене или планирана бременност.

2. Пациенти с имунодефицитен синдром или провеждащи имunosупресивна терапия

3. Активни остри или хронични инфекции (хепатит, туберкулоза)

4. Неоплазми, с изключение на кожен базалноклетъчен карцином

5. Тежко чернодробно увреждане

#### III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1. Забременяване на пациентка

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението (2 и повече пристъпа за 1 година или нарастване на инвалидността по скалата на Kurtzke с 1 т.) или увеличаване на T2 лезиите (поне 2 нови лезии), в сравнение с предходно МРТ изследване.

5. При липса на ефективност от медикаменти на първа линия може да се премине на други медикаменти от първа или втора линия в зависимост от активността на заболяването

6. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke

7. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

### Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с dimethyl fumarate и diroximel fumarate

#### I. Преди започване на лечение:

1. Актуални изследвания (до 1 – месечна давност) на пълна кръвна картина, серумни трансаминизи и билирубин, урея и креатинин.

#### II. По време на лечението:

1. Проследяване на бъбречната функция (урея, креатинин и урина) и на чернодробните трансаминизи на 3-ти и 6-ти месец от началото на лечението както и на 6 или 12 месечен период след това.

2. Периодично проследяване на всеки 6 месеца на пълна кръвна картина с ежемесечно мониториране на ДКК при брой на лимфоцитите под  $0,8 \times 10^9/L$  и преустановяване на лечението при спадане на броя на лимфоцитите под  $0,5 \times 10^9/L$ , до възстановяване на лимфоцитния брой.

3. Пациентите трябва да съобщават на лекуващия лекар за всякакви признаци и симптоми на инфекция.

**Teriflunomide** (Aubagio, Boxarid, Clefirem, Terebyo, Teriflucon, Teriflunomide Pharmascience, Teriflunomide Zentiva) е утвърден за лечение на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза от FDA и ЕМА, съответно през 2012 и 2013 година. Показан е за лечение на пациенти на възраст между 10 и 65 г., с пристъпно-ремитентна множествена склероза. Прилага се в доза 7 mg и 14 mg еднократно дневно, перорално. Представява пуринов аналог, активен метаболит на leflunomide, с имunosупресивни свойства.

Блокира непълно и възвратимо митохондриалния ензим дихидрооротат дехидрогеназа, с което нарушава синтеза на пиримидини, необходими за бързо делеящите се В и Т лимфоцити. Потиска абнормната пролиферация и активацията на патогенните Т и В клетките. Чрез този цитостатичен ефект потиска имунните отговори свързани с активността на заболяването. Лимфоцитите в покой не се увреж-

дат, те могат да се делят и пролиферират на ниско ниво, като използват наличните пиримидини. Поради тази причина придобитият преди това клетъчен имунитет не се губи и рискът за инфекциозни заболявания не нараства.

Клиничните проучвания при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза показват, че намалява годишния брой на пристъпите и прогресията на инвалидизацията с 30%, броят на активните и нови MPT лезии с 60%, а на усилващите се с gadolinium лезии – с 80%.

*Страничните ефекти* включват инфекции на горните дихателни пътища, главоболие, диария, гадене, алопеция или изтъняване на косата, повишено кръвно налягане и повишени концентрации на аланин аминотрансферазата (ALT). В единични случаи са установени токсична чернодробна некроза, панцитопения и тератогенни ефекти. При деца са наблюдавани случаи на панкреатит, понякога остър, след месеци до 3 години.

#### **Критерии за лечение на множествената склероза с teriflunomide при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването**

##### **I. Включващи**

1. Диагноза множествена склероза по ревирираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald

2. Възраст над 18 години

3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke

##### **II. Изключващи**

1. Тежки имунодефицитни състояния

2. Тежка активна инфекция до оздравяване

3. Значимо нарушение на костномозъчната функция или значима анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения

4. Тежко чернодробно увреждане

5. Диализа

6. Тежка хипопропротеинемия

7. Бременност или кърмене

#### **III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:**

1. Забременяване на пациентка. Препоръчва се процедура за ускорено елиминиране за постигане на плазмена концентрация под 0,02 mg/L.

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението (2 и повече пристъпа за 1 година или нарастване на инвалидността по скалата на Kurtzke с 1 т.) или увеличаване на T2 лезиите (поне 2 нови лезии), в сравнение с предходно MPT изследване.

5. При липса на ефективност от медикаменти на първа линия може да се премине на други медикаменти от първа или втора линия в зависимост от активността на заболяването. През период, равен на 5 полуживота (3,5 месеца), започването на друга терапия води до адитивен афект върху имунната система и налага повишено внимание.

6. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke.

7. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

#### **Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с teriflunomide**

##### **I. Преди започване на лечение:**

1. Актуални изследвания (до 1 – месечна давност) на пълна кръвна картина (включително диференциално броене на бели кръвни клетки и брой на тромбоцитите), аланин аминотрансфераза (ALT/SGPT) и кръвно налягане.

##### **II. По време на лечението:**

1. Периодично проследяване на чернодробните ензими ALT (SGPT) – на всеки 4 седмици през първите 6 месеца и редовно след това. Когато се прилага при пациенти с предшестващи чернодробни нарушения, чернодробните ензими трябва да се оценяват на всеки 2 седмици през първите 6 месеца от лечението и най-малко на всеки 8 седмици след това, в продължение на 2 години от началото на лечението. При ALT/SGPT между 2 и 3 пъти над горната граница на нормата, проследяването трябва да се извършва ежеседмично. При повишение 3 пъти над горна граница на нормата трябва да се обмисли преустановяване на терапията.

2. Пълна кръвна картина се изследва според симптомите (напр. инфекции) по време на лечението.

3. Контрол и лечение на повишеното кръвно налягане.

**Клиничната ефективност** на медикаментите от първа линия на лечение бетаинтерферони, glatiramer acetate 20 и 40 mg/ml и teriflunomide е сходна и е по-ниска от ефективността на dimethyl fumarate. Интерферон бета-1в предизвиква най-често антитела и най-много нежелани странични реакции. При поява на антитела към бета интерфероните, недобра клинична ефективност или повишаване на активността на заболяването може да се премине към друг медикамент на първа или втора линия, в зависимост от активността на заболяването. Не се препоръчва преминаване към перорална терапия без медицинско основание (субефективност или непоносимост), само заради удобство на пациента.

**Неповлияването от лечение** се дефинира като поява на поне 2 клинични пристъпа или зачестяване на честотата и тежестта на пристъпите, в сравнение с предходната година или нарастване на инвалидността по скалата на Kurtzke с 1 т. или увеличаване на T2 лезиите (поне 2 нови лезии), в сравнение с предходно МРТ изследване.

**Лечението на различните форми на множествената склероза** има специфични особености.

Пациентите с **клинично изолирани симптоми**, при които диагнозата множествена склероза не може все още да се постави, са с висок риск за втори пристъп, когато диагнозата вече ще бъде сигурна. Лечението на тези пациенти забавя възникването на следващи пристъпи и поставянето на сигурна диагноза. При пациенти, които имат особено активна находка при МРТ изследването, изразена в множество лезии (10-20 лезии), както и с множе-

ство засилващи се от контраст лезии, препоръчваме започване на лечение с модифициращи хода на заболяването медикаменти. При пациенти с по-бедна находка от МРТ изследването, показваща по-малка активност на заболяването е възможно да се изчака следващ пристъп, когато диагнозата ще може да се постави и след това да се започне лечението.

**В началото на заболяването, при клинично изолирани симптоми се прилагат:**

- Медикаменти модифициращи хода на заболяването от първа линия

**Лечението на пристъпно-ремитентната форма** на заболяването с медикаменти от първа линия, модифициращи неговия ход трябва да започне с поставяне на диагнозата, с оглед предотвратяване на нови лезии. Ранното лечение може да промени естественият ход на заболяването, като намали честотата и тежестта на пристъпите, забави прогресията, появата на инвалидност и нетрудоспособност (средно с 18 месеца), подобри качеството на живот и удължи живота на болните. При пациенти с високоактивна МС може да се започне направо лечение с медикаменти от втора линия.

- Неврологът трябва да определи формата на заболяването и да вземе решение за започването и вида на медикаментозното лечение на болния извън пристъпа.
- Лечението трябва да продължи 1 година, след което неврологът трябва да прецени неговата ефективност (приложение 6).
- При данни за намаляване на клиничната ефективност, оценена по показателите за ефективност на терапията трябва да се обсъди промяна на терапията.

**Лечение на новодиагностицирана пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза**

- лечение на **първа линия** – с бета интерферони (включително с пегилирана форма), glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate или diroximel fumarate
- лечение на **втора линия** с S1P рецепторни модулатори, селективния имunosупресор cladribine или моноклонални антитела
- спазване на хигиенно-диетичен режим
- симптоматично лечение

В детската възраст (под 16 години) лечението остава проблемно.

За лечението на пристъпите могат да се използват кортикостероиди.

Прилагането на *модифициращи хода на заболяването* медикаменти в детска възраст е ограничено, поради липсата на клинични проучвания. Повечето медикаменти нямат регистрирано разрешение за употреба, независимо че резултатите от някои малки проучвания показват че тяхната безопасност и клиничен ефект са сходни с тези при възрастни. Поради високата пристъпна честота в юношеската възраст, което е свързано с по-ранна инвалидизация, прилагането на медикаменти модифициращи хода на заболяването е желателно. Ползата от ранното лечение веднага след поставяне на сигурна диагноза е категорично установена.

**Интерферон бета-1в, интерферон бета-1а за интрамускулно приложение и glatiramer acetate** при пациенти между 12 и 16 годишна възраст и **интерферон бета-1а за подкожно приложение** при пациенти между 2 и 17 годишна възраст, приложени в обичайните дози за възрастни, са с профил на безопасност, сходен с този при възрастни. Тези заключения са на базата на ограничени публикувани данни. Прилагането на терапията в тази възраст става при титриране по схема според телесното тегло при преценка на ползата спрямо риска и на собствена отговорност на лекуващия лекар.

**Teriflunomide** може да се прилага при деца на възраст от 10 до 17 години въз основа на резултатите от проучването TERIKIDS, които показват профил на безопасност, подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. Препоръчителната доза зависи от телесното тегло:

- при телесно тегло  $\leq 40$  kg – 7 mg веднъж дневно.
- при телесно тегло  $> 40$  kg – 14 mg веднъж дневно.

#### Критерии за лечение на множествената склероза с teriflunomide при деца с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

##### I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald

2. Възраст от 10 до 17 години

3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke

##### II. Изключващи

1. Тежки имунодефицитни състояния

2. Тежка активна инфекция до оздравяване

3. Значимо нарушение на костномозъчната функция или значима анемия, левкопения, нейтропения или тромбоцитопения

4. Тежко чернодробно увреждане

5. Диализа

6. Тежка хипопротеинемия

7. Бременност или кърмене

##### III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1. Забременяване на пациентка. Препоръчва се процедура за ускорено елиминиране за постигане на плазмена концентрация под 0,02 mg/L.

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението (2 и повече пристъпа за 1 година или нарастване на инвалидността по скалата на Kurtzke с 1 т.) или увеличаване на T2 лезиите (поне 2 нови лезии), в сравнение с предходно MPT изследване.

5. При липса на ефективност от медикаменти на първа линия може да се премине на други медикаменти от първа или втора линия в зависимост от активността на заболяването. През период, равен на 5 полуживота (3,5 месеца), започването на друга терапия води до адитивен афект върху имунната система и налага повишено внимание.

6. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke.

**Fingolimod** (Gilenya) е одобрен през 2018 г. за лечение на деца над 12-годишна възраст с телесно тегло над 40 kg, с пристъпно-ремитентна МС. Прилага се в дневна доза 0,5 mg. Профилът на безопасност е подобен на този при възрастни, но е необходимо повишено внимание. Липсват данни за дългосрочната безопасност. Препоръчва се да се направят всички необходими имунизации, преди започване на лечението.

**Критерии за лечение на множествената склероза с fingolimod при деца с пристъпно-ремитентен ход на заболяването**

**I. Включващи**

1. Диагноза множествена склероза по ревирираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald
2. Възраст от 12 до 18 години и телесно тегло над 40 kg.
3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke
4. Пациенти с тежка пристъпно-ремитентна множествена склероза, дебютираща с 2 или повече инвалидизиращи пристъпа за една година и наличие на 1 или повече активни мозъчни лезии на МРТ или при зачествяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с други медикаменти.
5. Значително увеличаване на T2 лезиите в сравнение с предшестваш МРТ през последните 12 месеца

**II. Изключващи**

1. Пациенти с имунодефицитен синдром или провеждащи имunosупресивна терапия
2. Активни остри или хронични инфекции (хепатит, туберкулоза)
3. Неоплазми, с изключение на кожен базалноклетъчен карцином
4. Тежко чернодробно увреждане
5. Пациенти с AV блок втора степен тип Mobitz 2 или по-висока степен AV блок, синдром на болния синусов възел или синоатриален сърдечен блок, анамнеза за симптоматична брадикардия или повтарящ се синкоп, пациенти със значително удължаване на QT интервала ( $c > 460$  ms при педиатрични пациенти от женски пол и  $> 450$  ms при педиатрични пациенти от мъжки пол).

6. Лечение с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (chinidine, disopyramide) или клас III (amiodarone, sotalol), бета блокери, понижаващи сърдечната честота блокери на калциевите канали (verapamil, diltiazem или ivabradine) или други вещества, които могат да понижат сърдечната честота (digoxin, антихолинестеразни средства или pilocarpine).

7. Бременност и кърмене

**Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:**

1. Забременяване на пациентка
2. Сериозни странични реакции от лечението
3. Системно неспазване на лечебната схема от болния
4. Липса на клинична ефективност от лечението (2 и повече пристъпа за 1 година или нарастване на инвалидността по скалата на Kurtzke с 1 т.) или увеличаване на T2 лезиите (поне 2 нови лезии), в сравнение с предходно МРТ изследване.
5. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke.

**При пациенти с множествена склероза се препоръчва спазване на хигиенно-диетичен режим:**

- достатъчна почивка и избягване на физическа и умствена преумора
- предпазване от преохлаждане и прегряване
- предпазване от простудни заболявания
- намаляване на солта и на животинските мазнини в диетата за сметка на диета, богата на полиненаситени (линолова) мастни киселини и витамин D и спиране на тютюнопушенето
- лечебна физкултура

**Лечението с медикаменти от втора линия**

при болни с пристъпно-ремитентна форма на заболяването се провежда с S1P рецепторния модулатор fingolimod, S1P рецепторния модулатор ponesimod, селективния имunosупресор cladribine или моноклоналните антитела natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab и ofatumumab. Тези медикаменти са най-високоэффективните при пристъпна форма на множествена склероза. Те се прилагат при наличие

на противопоказания за лечение с медикаментите на първа линия или когато лечението с тях е неуспешно и при високоактивна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза.

Противопоказани са при бременност, а възможностите за безопасно планирано забременяване и кърмене варират спрямо конкретния медикамент.

Строго препоръчително е провеждане на изходен MPT преди започване на медикаментите от втора линия и при смяна помежду им за оценка на риска от PML. Трябва да се има предвид потенциалният риск от PML при пациенти, лекувани с natalizumab, fingolimod, ponesimod и ocrelizumab. Нараства и риска от възникване на опортюнистични инфекции и малигненост, особено при продължителна употреба. При пациенти лекувани с fingolimod и ponesimod могат да възникнат криптококови или херпесни инфекции, а при лекувани с natalizumab – херпесни инфекции. Повишен е риска от базално клетъчен карцином при пациенти лекувани с fingolimod.

**S1P рецепторния модулатор fingolimod (Gilenya)** е одобрен за лечение на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза през 2010 г. в САЩ и през 2011 г. в Европа. Прилага се в доза 0,5 mg еднократно дневно, перорално, при пациенти между 18 и 65 годишна възраст. Има имуномодулиращи свойства.

Представлява структурен аналог на сфингозин-1-фосфата (S1P), модулатор на сфингозин-1-фосфатния рецептор, който играе роля в процесите на възпаление и регенерация. S1P рецепторите са експресирани в лимфоидните тъкани, а S1P5 – в бялото мозъчно вещество на централната нервна система.

Медикаментът конвертира ендогенния сфингозин във фосфатна форма, която се свързва с рецептора (S1P1), разположен върху лимфоцитите. Това води до интернализация на рецептора и лишаване на клетките от механизма на разпознаване на стимула за излизане от лимфоидната тъкан. Блокира се излизането на лимфоцитите от лимфните възли и тимуса

и миграцията им към централната нервна система. Задържането на лимфоцитите в лимфоидните тъкани води до намаляване на броя на Т и особено В клетките (до 25% от изходното ниво) в периферното кръвообращение. Лимфоцитите, които остават във вторичните лимфоидни органи и периферната кръв са със запазени функции. Медикаментът преминава през кръвно-мозъчната бариера и стимулира рецепторите в централната нервна система, което потиска невродегенеративните и стимулира регенеративните процеси. Предизвиква тимочитна апоптоза, потиска предизвиканата от съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) пропускливост на мозъчните капиляри, стабилизира кръвно-мозъчната бариера, измества продукцията на цитокини от Th1 (проинфламаторни) към Th2 (антиинфламаторни) и редуцира трансмиграцията на макрофаги към мозъчния паренхим.

Намалява годишната честота на пристъпите с 50% и на активните лезии, установени чрез MPT – с 60%. Забавя прогресията на инвалидизацията с 37%.

*Страничните* сериозни реакции са свързани с поява на инфекции, едем на макулата и AV блок. По-малко сериозни странични реакции са грипоподобни симптоми, главоболие, диария, депресия, болки в гърба, кашлица, хипертония, лимфопения, левкопения и повишаване на серумните трансаминази.

*Противопоказан* е при пациенти с имунодефицитен синдром, провеждащи имunosупресивна терапия, активни инфекции (хепатит, туберкулоза), ритъмни и проводни сърдечни нарушения, AV блок, синдром на увредения синусов възел, синоатриален сърдечен блок, симптоматична брадикардия, повтарящи се синкопи, удължен QT интервал, приемащи антиаритмични и медикаменти намаляващи сърдечната честота, неконтролирана хипертония, хронична обструктивна белодробна болест, белодробна фиброза, неоплазми, чернодробно увреждане, бременност и кърмене.

### Критерии за лечение на множествената склероза с fingolimod при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

#### I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните от през 2024 г. диагностични критерии на McDonald

2. Възраст над 18 години

3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke

4. Агресивен ход на заболяването със зачетяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с други медикаменти.

5. Значително увеличаване на T2 лезиите в сравнение с предшестващ MPT през последните 12 месеца

#### II. Изключващи

1. Пациенти с имунодефицитен синдром или провеждащи имunosупресивна терапия

2. Активни остри или хронични инфекции (хепатит, туберкулоза)

3. Неоплазми, с изключение на кожен базал-ноклетъчен карцином

4. Тежко чернодробно увреждане

5. Пациенти с AV блок втора степен тип Mobitz 2 или по-висока степен AV блок, синдром на болния синусов възел или синоатриален сърдечен блок, анамнеза за симптоматична брадикардия или повтарящ се синкоп, пациенти със значително удължаване на QT интервала (с > 470 ms при жени и > 450 ms при мъже).

6. Лечение с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (chinidine, disopyramide) или клас III (amiodarone, sotalol), бета блокери, понижаващи сърдечната честота блокери на калциевите канали (verapamil, diltiazem или ivabradine) или други вещества, които могат да понижат сърдечната честота (digoxin, антихолинестеразни средства или pilocarpine).

7. Бременност и кърмене

### Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1. Забременяване на пациентка

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението (2 и повече пристъпа за 1 година или нарастване на инвалидността по скалата на Kurtzke с 1 т.) или увеличаване на T2 лезиите (поне 2 нови лезии), в сравнение с предходно MPT изследване.

5. Пациента може да премине на лечение с cladribine, alemtuzumab, natalizumab, ofatumumab, или ocrelizumab след период на изчистване от 1 месец.

6. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke.

7. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

### Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с fingolimod

#### I. Преди започване на лечение:

1. Актуални изследвания (до 1 – месечна давност) на пълна кръвна картина, серумни трансаминази и билирубин.

2. Изследване за антитела срещу varicella zoster вирус (VZV). В случаи, че са негативни, е необходимо да се направи имунизация преди започване на лечението.

3. Офталмологична оценка.

#### II. При започване на лечението:

1. ЕКГ, консултация с интернист и измерване на кръвното налягане и пулса преди прилагане на първата доза fingolimod и на 6-я час.

2. Проследяване в продължение на 6 часа за симптоми на брадикардия, чрез ежечасно измерване на пулса и кръвното налягане. Препоръчва се ЕКГ мониторинг в реално време.

#### III. По време на лечението:

1. Офталмологична оценка на 3-4 месец след започване на лечението.

2. Проследяване на чернодробните трансаминази на 1-ви, 3-ти, 6-ти, 9-ти и 12-ти месец от лечението и на всеки 6 месеца след това.

3. Периодично проследяване на всеки 6 месеца на пълна кръвна картина и преустановяване на лечението при спадане на броя на лимфоцитите под  $0,2 \times 10^9/L$ , до подобряване на лимфоцитния брой.

4. Пациентите трябва да съобщават на лекуващия лекар за всякакви зрителни нарушения или признаци и симптоми на инфекция.

5. Ако лечението се прекъсне за повече от 2 седмици, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за период от 6 часа при възобновяване на лечението.

**S1P рецепторния модулатор Ponesimod (Ponvory)** е одобрен за лечение на активна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза през 2021 г. в САЩ и в Европа. Прилага се при възрастни пациенти в поддържаща доза 20 mg, перорално, веднъж дневно, след като завърши титрирането на дозата.

Представлява сфингозин-1-фосфат (S1P) рецепторен модулатор. Свързва се с висок афинитет към S1P рецепторите 1, локализирани в лимфоцитите. Блокира капацитета на лимфоцитите да напускат лимфните възли, като по този начин намалява броя на лимфоцитите в периферната кръв до 26% от изходната стойност. Засегнати са всички клетъчни подгрупи в периферната кръв – В клетките [CD19+] и Т клетките [CD3+], Т-хелперните [CD3+CD4+] и Т-цитотоксичните клетки [CD3+CD8+], с изключение на NK клетките. Т-хелперните клетки са по-чувствителни към ефектите на медикамента отколкото Т-цитотоксичните клетки. Броят на лимфоцитите се връща в границата на нормата при >90% от здравите лица до 1 седмица след спиране на терапията. Механизмът, по който оказва терапевтичните си ефекти, може да включва намаление на миграцията на лимфоцитите в централната нервна система.

Намалява годишната честота на пристъпите с 30,5% и намалява с 56% кумулативния брой на комбинираните уникални активни лезии, установени с MPT спрямо teriflunomide 14 mg.

*Нежеланите лекарствени реакции* са: много чести – назофарингит, инфекция на горните диха-

телни пътища, повишена аланин аминотрансфераза и чести – инфекция на пикочните пътища, бронхит, ринит, фарингит, синусит, ларингит, пневмония, лимфопения, депресия, безсъние, тревожност, замаяване, хипестезия, сънливост, мигрена, вертиго, макулен едем, хипертония, диспнея, кашлица, болка в гърба, артралгия, умора, пирексия, повишени чернодробни ензими, повишен С-реактивен протеин, повишени трансаминази, повишен холестерол.

*Противопоказан* е при имунна недостатъчност, при пациенти, които през последните 6 месеца са претърпели инфаркт на миокарда, нестабилна стенокардия, инсулт, преходна исхемична атака, декомпенсирана сърдечна недостатъчност, налагаща хоспитализация или сърдечна недостатъчност клас III или IV, пациенти с наличие на AV блок втора степен тип Mobitz II, трета степен или синдром на болния синусов възел, освен ако пациентът има функциониращ пейсмейкър, тежки активни инфекции, активни хронични инфекции, активни злокачествени заболявания, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (съответно клас B или C по Child-Pugh), по време на бременност и кърмене, както и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

**Критерии за лечение на множествена склероза с ropesimod при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването**

**I. Включващи**

1. Диагноза множествена склероза по реви-зираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald

2. Възраст над 18 години

3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke

4. Агресивен ход на заболяването със зачес-тяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с други медикаменти.

5. Значително увеличаване на T2 лезиите в сравнение с предшестващ МРТ през последни-те 12 месеца

**II. Изключващи**

1. Пациенти с имунодефицитен синдром или провеждащи имunosupресивна терапия

2. Активни остри или хронични инфекции (хе-патит, туберкулоза)

3. Активни злокачествени заболявания

4. Умерена или тежка степен на чернодроб-но увреждане (съответно клас B или C по Child-Pugh)

5. Пациенти с декомпенсирана сърдечна не-достатъчност, налагаща хоспитализация или сърдечна недостатъчност клас III или IV, паци-енти с AV блок втора степен тип Mobitz 2, трета степен или синдром на болния синусов възел, освен ако пациентът има функциониращ пей-смейкър.

6. Бременност и кърмене; жени с детероден потенциал, които не използват ефективна кон-трацепция

**Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:**

1. Забременяване на пациентка

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лече-нието (2 или повече пристъпа за 1 година или нарастване на инвалидността по скалата на Kurtzke с 1 т.) или увеличаване на T2 лезиите (поне 2 нови лезии), в сравнение с предходно МРТ изследване.

5. Пациентът може да премине на лечение с cladribine, alemtuzumab, natalizumab, ofatumumab, или ocrelizumab след период на изчистване от 1 месец.

6. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke.

7. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

### Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с *ponesimod*

#### I. Преди започване на лечение:

1. Актуални изследвания (до 1 – месечна давност) на пълна кръвна картина, серумни трансаминази и билирубин.

2. Изследване на антитела срещу *varicella zoster* вирус (VZV). В случай, че са негативни, е необходимо да се направи имунизация преди започване на лечението.

3. Офталмологична оценка.

#### II. При започване на лечението:

1. ЕКГ и измерване на кръвното налягане и пулса преди прилагане на първата доза *ponesimod* и на 4-я час.

2. Проследяване в продължение на 4 часа след приложение на първата доза при пациенти със синусова брадикардия (СЧ по-ниска от 55 удара в минута), AV блок първа и втора степен (тип Mobitz I) или анамнеза за миокарден инфаркт или сърдечна недостатъчност, настъпили повече от 6 месеца преди започване на лечението.

#### III. По време на лечението:

1. Офталмологична оценка по всяко време, ако пациента съобщи за някаква промяна в зрението след започване на лечението.

2. Проследяване на чернодробните трансаминази на 1-ви, 3-ти, 6-ти, 9-ти и 12-ти месец от лечението и на всеки 6 месеца след това.

3. Периодично проследяване на всеки 6 месеца на пълна кръвна картина и преустановяване на лечението при спадане на броя на лимфоцитите под  $0,2 \times 10^9/L$ , до подобряване на лимфоцитния брой.

4. Пациентите трябва да съобщават на лекуващия лекар за всякакви зрителни нарушения или признаци и симптоми на инфекция.

5. Ако лечението се прекъсне за повече от 2 седмици, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за период от 4 часа при възобновяване на лечението.

**Cladribine (Mavenclad)** е селективен имуносупресор, одобрен от EMA през 2017 г. и от FDA през 2019 г. за лечение на възрастни пациенти с високо-активна пристъпна форма на МС.

Прилага се перорално в кумулативна доза 3,5 mg/kg телесно тегло за 2 години, прилагана като 1 курс на

лечение от 1,75 mg/kg годишно. Всеки курс се състои от 2 седмици на лечение, една в началото на първия месец и една в началото на втория месец на съответната година на лечение. Всяка седмица на лечение се състои от 4 или 5 дни, в които един пациент получава 10 mg или 20 mg (една или две таблетки) като единична дневна доза, в зависимост от телесното тегло. След приключване на 2-та курса на лечение, не се налага по-нататъшно лечение с *cladribine* през 3-тата и 4-тата година. Повторното започване на терапия след 4-тата година не е проучено.

*Cladribine* е нуклеозиден аналог на дезоксиаденозин. Механизмът, по който проявява терапевтичните си ефекти при МС не е напълно изяснен, но се счита, че неговият преобладаващ ефект върху В и Т лимфоцитите със селективно намаление на дялящи се и неделящи се Т и В клетки прекъсва каскадата от най-важните за МС събития, свързани с имунитета. Клетките на вродената имунна система се повлияват по-слабо от клетките на адаптивната имунна система. Лечението води до бързо понижение на циркулиращите CD4+ и CD8+ Т клетки. CD8+ Т клетките са с по-слабо изразено понижение и по-бързо възстановяване от CD4+ Т клетките, водещо до временно понижение на съотношението на CD4 към CD8. *Cladribine* понижава CD19+ В клетките и CD16+/CD56+ клетките естествени убийци, които също се възстановяват по-бързо от CD4+ Т клетките.

Намалява годишната честота на пристъпите с 58% и средния брой на MPT Gd+ T<sub>1</sub> лезиите с 86%. Намалява на риска от прогресия на инвалидизацията с 47% в сравнение с плацебо. При пациенти с висока активност на заболяването, намалява годишната честота на пристъпите с 66-68% и риска от прогресия на инвалидността с 82%. Силата на ефекта за намаляване на честотата на пристъпите и забавянето на прогресията на инвалидността се запазва на 3-тата и 4-тата година без по-нататъшно лечение.

Страничните ефекти с най-голяма клинична значимост са лимфопения и herpes zoster. Преходна лимфопения 3-та или 4-та степен са развили до 25% от пациентите, предимно 2 месеца след първата доза през всяка от годините на лечение. Преходна лимфопения 4-та степен е наблюдавана при по-малко от 1% от пациентите. Повечето пациенти се възстановяват до нормализиране на броя на лимфоцитите или до лимфопения 1-ва степен в рамките на 9 месеца.

Противопоказан е при инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV), активна хронична инфекция (туберкулоза или хепатит), имунокомпрометиращи пациенти, включително пациенти, понастоящем получаващи имunosупресивна или миелосупресивна терапия, активно злокачествено заболяване, умерено тежко или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min), бременност и кърмене.

**Критерии за лечение на множествената склероза с cladribine при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването**

**I. Включващи**

1. Диагноза множествена склероза по ревирираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald
2. Възраст над 18 години
3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke
4. Агресивен ход на заболяването със зачетяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с други медикаменти.
5. Значително увеличаване на T2 – лезиите, в сравнение с предшестваш MPT през последните 12 месеца

**II. Изключващи**

1. Тежки придружаващи заболявания – умерено или тежко чернодробно увреждане (повече от 6 по скалата на Child-Pugh), умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min)
2. Инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV)

3. Имунокомпрометирани пациенти, включително пациенти, понастоящем получаващи имunosупресивна или миелосупресивна терапия

4. Активна хронична инфекция – туберкулоза или хепатит

5. Бременност и кърмене

6. Активно злокачествено заболяване

**III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:**

1. Забременяване на пациентка
2. Сериозни странични реакции от лечението
3. Системно неспазване на схемата на приложението
4. При липса на клинична ефективност от лечението (2 или повече пристъпа за 1 година или нарастване на инвалидността по скалата на Kurtzke с 1 т.) или увеличаване на T2 лезиите (поне 2 нови лезии), в сравнение с предходно MPT изследване.
5. Пациентът може да премине на лечение с fingolimod, ponesimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab или ofatumumab.
6. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke
7. Достигане възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години

**Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с cladribine**

**I. Преди започване (първия курс) на лечение:**

1. Пълна кръвна картина с диференциално броене: броят на лимфоцитите трябва да е нормален  $\geq 1000$  клетки/mm<sup>3</sup>
2. Серумни трансаминази, общ билирубин, алкална фосфатаза, урея и креатинин. Анамнеза за чернодробни нарушения.
3. Скрининг за латентни инфекции, особено хепатит В и С и туберкулоза (T-spot тест). Започването на приема на cladribine трябва да се отложи, докато не се проведе адекватно лечение на инфекцията и тя не се овладее напълно.

4. Антитела срещу varicella zoster вирус (VZV) при пациентите без анамнеза за прекарана варицела или без ваксинация. При антитяло-негативните пациенти се препоръчва ваксинация.

### **II. По време на първия и до 6 месеца след последния (втория) курс на лечение:**

1. Пълна кръвна картина с диференциално броене:

а) на 2-ри и 6-ти месец след започване на лечението през всяка година на лечение.

б) преди започване на приема на cladribine през втората година, като броят на лимфоцитите трябва да е най-малко 800 клетки/mm<sup>3</sup>. Курсът на лечение през втората година може да се забави с до 6 месеца, за да се даде възможност за възстановяване на лимфоцитите.

### **III. Преди започване на втория курс на лечение:**

1. Серумни трансаминази, общ билирубин, алкална фосфатаза, урея и креатинин

**Моноклоналните антитела** доведоха до революция при автоимунните заболявания. Развитието на технологията на моноклоналните антитела позволява да се създаде много специфично насочена към целта имунотерапия. Проблемът е, че толкова специфична терапия може би не е подходяща за заболяване с не напълно изяснена имунопатология, поради появата на непредвидими странични ефекти

**Natalizumab (Tysabri)** е първото хуманизирано моноклонално антитяло одобрено през 2004 г. от FDA за лечение на пристъпно-ремитентна множествената склероза. Прилага се веднъж месечно по 300 mg интравенозно, вливани за 1 час или подкожно в същата доза. Прилага се при по-млади пациенти в ранна и активна фаза на заболяването, когато преобладават възпалителните промени. Предвид на потенциалните тежки странични ефекти се прилага

само като монотерапия при пациенти с агресивна пристъпно-ремитентна форма на заболяването, които не се повлияват от терапията на първа линия и за предпочитане са негативни за антитела спрямо JC (John Cunningham) вирус. Не се комбинира с други модифициращи хода на заболяването медикаменти, поради поява на тежки усложнения. Полуживотът на медикамента е 11 дни.

Представява рекомбинантно, анти- $\alpha 4$  интегрин моноклонално антитяло, насочено срещу  $\alpha 4$  веригата (CD49d) на  $\alpha 4$ - $\beta 1$  и  $\alpha 4$ - $\beta 7$  (VLA-4) интегрина рецептор върху повърхността на активирани Т клетки. Свързва се със специфичен Т клетъчен рецепторен антиген VLA-4 (Very Late Appearing Antigen-4) интегрин, който медира свързването с адхезионна молекула-1 (VCAM-1) на мозъчния ендотел и засилва трафика на Т клетки към централната нервна система. По този начин блокира свързването на интегрина рецептор на лимфоцитите с VCAM-1 рецепторите на съдовата ендотелна мембрана. Потиска частично активацията, пролиферацията и миграцията на левкоцитите към областите с възпаление.

Намалява броя на пристъпите с около 60% и на МРТ лезиите с 90%. Намалява новите МРТ плаки и тяхното прерастване в "черни дупки", което е свързано и с аксонна загуба. Подобрява зрителните нарушения, свързани с възпалителната демиелинизация. Намалява риска от прогресия на инвалидизацията с 25-40%. Ефективността нараства през втората година от прилагането на лечението.

**Биологичните маркери** за активността на natalizumab не са проучени, но концентрациите на медикамента се измерват лесно чрез ELISA и са реален маркер за неговата бионаличност.

**Неутрализиращи антитела** възникват при около 10% от пациентите още след третата инфузия. Въпреки че е хуманизирано моноклонално антитяло, една малка част от него е прицел на антитела,

защото е произведена от мишки. При 6% от пациентите неутрализиращите антитела персистират във времето, намаляват клиничната ефективност на медикамента и увеличават неговите алергични странични реакции. След около 2 години при част от пациентите неутрализиращите антитела изчезват.

*Страничните ефекти* са свързани с умора, главоболие, депресия, ставни болки, уринарни и белодробни (бронхопневмония) инфекции и абдоминален дискомфорт. При по-малко от 1% от пациентите възникват сериозни реакции на свръхчувствителност. При някои пациенти са установени данни за хепатотоксичност, поради което медикаментът е противопоказан при пациенти с данни за чернодробно заболяване.

*Прогресивната мултифокална левкоенцефалопатия (PML)* е най-тежкото усложнение на лечението. Рискът достига до 4 на 1000 лекувани пациенти. Рискът е по-висок при по-високо ниво на JCV антитела, по-дълготрайно лечение и прилагана друга имunosупресивна терапия. Настъпва поради нарушаване на Т-клетъчната имунна защита (дρασично намаляване на Т клетките) и предсрочното освобождаване на пре-В клетки от костния мозък. Natalizumab повишава нивото на В клетките в циркулацията. Те са носители на J.C. полиомавируса, който предизвиква PML. Намалява и броят на CD4 клетките, които играят важна роля в контрола на вируса. Въпреки опасността от възникване на животозастрашаващата PML, ползата от лечението превъзхожда риска.

Рискът от възникване на PML се прецизира чрез скрининг за антитела към J.C. вируса преди започване на лечението. Препоръчва се ежегодно тестване на пациентите, защото годишно при 2% от населението настъпва сероконверзия в антигенният статус. Рискът от развитие на левкоенцефалопатия е най-голям през третата година на лечение. При пациенти, които са позитивни за антитела спрямо J.C.

вирус, след едногодишен или двугодишен курс на лечение с natalizumab трябва да се обмисли смяна на терапията с друг медикамент. Трябва да се има предвид, че тази смяна е много вероятно да доведе до повишаване на честотата на пристъпите.

При възникване на PML е необходимо спешно да се възстанови имунният ефекторен отговор, чрез възвръщане на възможността за миграция на левкоцитите през кръвномозъчната бариера, която е потисната от natalizumab. Това се постига чрез плазмафеза, която намалява сатурацията на  $\alpha 4$  интегрин.

### **Критерии за лечение на множествената склероза с natalizumab при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването**

#### **I. Включващи**

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald
2. Възраст над 18 години
3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke
4. Агресивен ход на заболяването със зачесвяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с други медикаменти.
5. Значително увеличаване на  $T_2$  лезиите в сравнение с предшествващ МРТ през последните 12 месеца

#### **II. Изключващи**

1. Тежки придружаващи заболявания – сърдечни, белодробни, бъбречни, чернодробни и инфекции.
2. Бременност.

#### **III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:**

1. Забременяване на пациентка.
2. Сериозни странични реакции от лечението:
  - При поява на нови неврологични симптоми, до изясняване на състоянието, като евентуална причина се приемат PML или друга опортюнистична инфекция.
  - Провеждат се МРТ изследване и лумбална пункция с изследване за J.C. полиомавируса
  - При негативен резултат от изследванията се приема, че появата на нови симптоми се дължи на пристъп на заболяването и се провежда лечение, както при пристъп

- След лечението, ако симптомите отзвучат, се възобновява лечението с Natalizumab

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението (2 и повече пристъпа за 1 година или нарастване на инвалидността по скалата на Kurtzke с 1 т.) или увеличаване на T<sub>2</sub> лезиите (поне 2 нови лезии), в сравнение с предходно MPT изследване.

5. Пациентът може да премине на лечение с fingolimod, ponesimod, cladribine, alemtuzumab, ocrelizumab или ofatumumab след 2 месеца период на изчистване.

6. След провеждане на 2 годишно лечение при JCV-позитивните пациенти ползата от лечението следва да се преоцени спрямо рисковете, а при преценка за продължение на natalizumab, JCV-индекса и MPT да се проследяват минимум на 6 месеца.

7. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke

8. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

9. Рискът от PML съществува и след спиране на natalizumab, поради което проследяването на тези пациенти е препоръчително, особено при преминаване на друго лечение, което потенциално може да предизвика PML.

#### Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с natalizumab

##### I. Преди започване на лечение:

1. MPT

2. Изследване за антитела към J.C. вирус. При пациенти с отрицателен резултат за анти-JCV антитела при старта на лечение може да се провежда ново изследване на всеки 6 месеца.

##### II. По време на лечението:

1. Ежегодно изследване за антитела към J.C. вирус

2. Ежемесечно проследяване за промени в неврологичния статус

3. През 6 месеца проследяване на ALAT, ASAT, билирубин

4. На всеки 6 месеца MPT и лабораторно проследяване на JCV-индекса при JC позитивни пациенти

**Alemtuzumab** (Lemtrada) е одобрен през 2013 г.

от ЕМА за лечение от първа линия на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза. През 2014 г. FDA одобри приложението му само като втора линия на терапия при пациенти с агресивен ход на заболяването, които не са се повлияли от терапията на първа линия. Представява хуманизирано моноклонално антитяло за лечение на В-клетъчна хронична лимфоцитна левкемия. Медикаментът не е ефективен при вторично прогресираща форма на множествена склероза.

Прилага се веднъж годишно в интравенозни инфузии от 12 mg дневно за 4 часа, за 5 последователни дни (обща доза 60 mg). След 12 месеца се прилагат три последователни инфузии (36 mg). Ползите и рисковете от повече от 2 курса на лечение не са напълно установени, но профилът на безопасност изглежда не се променя.

Свързва се с CD52 антигенните гликопротеинни рецептори на лимфоцитите (Т и В клетките), натуралните килърни клетки, моноцитите и макрофагите. Предизвиква клетъчна смърт и изчерпване на лимфоцитите с CD52 рецептори, посредством антитяло медирана клетъчна токсичност. В клетките и моноцитите се възстановяват в рамките на 6 месеца, но възстановяването на Т клетките отнема повече време. CD8+ Т клетките се възстановяват средно след 30 месеца, но CD4+ Т клетките – чак след 5 години. Поради активация на В клетките и преходно нарастване на нивото на цитокините след започване на лечението може да има преходно влошаване. Няма данни медикамента да засяга имунологичната памет по отношение на антитела към често срещани вируси и проведени ваксинации. Запазва се и възможността за изграждане на хуморален имунен отговор срещу нови антигени.

Клиничните проучвания при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза по-

казват намаляване на годишния брой на пристъпите с 55% спрямо интерферон  $\beta$ -1a, прилаган подкожно, намаляване на T<sub>2</sub>, усилващите се с контраст МРТ лезии и мозъчната атрофия, без повлияване на прогресията на заболяването. При пациенти лекувани преди това с бетаинтерферони, които не са имали добър ефект от лечението, alemtuzumab намалява честотата на пристъпите и риска от инвалидизация с 40%. При пациенти в ранна фаза на заболяването се установява подобрене на инвалидизацията и нарастване на мозъчния обем, които вероятно се дължат на секретиране на невротрофични фактори от имунните клетки, възстановяващи се след лечението.

*Инхибиторни антители* се установяват при 85% от пациентите, но няма връзка между тях и намаляване на ефикасността или поява на нежелани реакции.

*Страничните ефекти* са свързани с инфузионни реакции на втрисане, обриви, главоболие, гадене и повръщане, инфекция на горни дихателни и пикочни пътища, лимфопения, левкопения, зачервяване на лицето, гадене, умора, както и преходно засилване на неврологичните симптоми (няколко часа), поради освобождаване на цитокини. Описани са и случаи на анафилаксия. Потискат се чрез предварително прилагане на кортикостероиди (methylprednisolone 1000 mg) ежедневно в първите 3 дни от инфузиите на всеки лечебен курс.

Сериозни редки реакции, възникващи в рамките на 1-3 дни след инфузията са възможни след всяка от дозите през първата година, а също и след втория инфузионен курс. Те са непредвидими и засягат различни органи и системи, развиват се остро и могат да завършат летално. Към тях спадат усложнения, които не са свързани с придружаващо заболяване или известен подлежащ медицински риск за пациента.

*Хеморагичен инсулт* в дните след инфузията, възниква при пациенти на възраст под 50 години,

без анамнеза за хипертония, коагулационни нарушения или съпътстваща употреба на антикоагуланти или тромбоцитни инхибитори.

*Исхемия на миокарда (вкл. инфаркт на миокарда)* е инфузионно усложнение, което не е свързано с придружаващи рискови фактори. Част от пациентите са били на възраст под 40 години и не са имали рискови фактори за исхемична болест на сърцето.

*Артериални дисекации* на клонове на вертебралната и каротидната артерии, включително множествени дисекации възникват в първите дни след приложението на alemtuzumab, но са описани и по-късни случаи, през първия месец след инфузията.

*Белодробен алвеоларен кръвоизлив* възниква спонтанно без времева или причинна връзка с анти-GBM (glomerular base membrane) антитела гломерулонефрит (синдром на Goodpasture).

*Тромбоцитопенията*, като инфузионно усложнение възниква в първите дни след инфузията (за разлика от идиопатичната имунна тромбоцитопенична пурпура). Тя често е самоограничаваща се и относително лека.

*Вторичните аутоимунни усложнения*, появяващи се до 5 години след проведеното лечение, но достигащи максимума си на втората година са основният проблем.

*Аутоимунен хипертиреозидизъм* (болест на Graves) се развива при 30% от пациентите поради възникване на антитела срещу тиреотропните рецептори. Възниква до 48 месеца след първата експозиция на медикамента. В повечето случаи усложненията са леки до умерени и сериозни само при <1% от пациентите.

*Идиопатична имунна тромбоцитопенична пурпура* (ИТП) се развива при 2% от пациентите между 14 и 36 месеца след първата експозиция на медикамента.

*Нефропатии*, включително анти-гломерулно базално-мембранна болест, са наблюдавани при 0,3%

от пациентите и настъпват в рамките на 39 месеца след последното приложение на медикамента.

На всички пациенти се прилага перорална профилактика срещу херпесни инфекции (acyclovir 200 mg два пъти дневно), от първия ден на всеки лечебен курс, минимум един месец.

### **Критерии за лечение на множествената склероза с alemtuzumab при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването**

#### **I. Включващи**

1. Диагноза множествена склероза по ревирираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald

2. Възраст над 18 години

3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke

4. Агресивен ход на заболяването със зачетяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с други медикаменти.

5. Значително увеличаване на T<sub>2</sub> лезиите в сравнение с предшестваш MPT през последните 12 месеца

6. Приложението на медикамента се извършва задължително в болнични условия при осигурен достъп до интензивно звено

#### **II. Изключващи**

1. Тежка активна инфекция, до пълното ѝ отшумяване

2. Неконтролирана хипертония

3. Анамнеза за артериална дисекция на цервикоефалните артерии.

4. Анамнеза за инсулт

5. Анамнеза за стенокардия или инфаркт на миокарда

6. Известна коагулопатия, съпътстваща анти-тромбоцитна или антикоагулантна терапия

7. Наличие на други съпътстващи аутоимунни заболявания (освен MS)

8. Инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV)

9. Бременност и кърмене

#### **III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при**

1. Забременяване на пациентка.

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Системно неспазване на схемата на приложение

4. При липса на клинична ефективност от лечението (2 и повече пристъпа за 1 година или нарастване на инвалидността по скалата Kurtzke с 1 т.) или увеличаване на T<sub>2</sub> лезиите (поне 2 нови лезии), в сравнение с предходно MPT изследване.

5. Пациентът може да премине на лечение с fingolimod, ponesimod, cladribine, natalizumab, ocrelizumab или ofatumumab.

6. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke

7. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

### **Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с alemtuzumab**

#### **I. Преди започване на лечение:**

1. Пълна кръвна картина с диференциално боене

2. Нива на серумен креатинин

3. Нива на чернодробни трансминази

4. Анализ на урина с микроскопия

5. Изследване на тиреоидна функция – нива на тиреостимулиращия хормон (TSH)

6. Скрининг за активна и неактивна туберкулоза с T-spot тест. При активна инфекция началото на лечението се отлага до нейното пълно овладяване.

7. Антитела срещу VZV при пациентите без анамнеза за прекарана варицела или без ваксинация срещу varicella zoster вирус (VZV). При антитяло-негативните пациенти се прилага ваксинация.

8. Изследване за носителство на вирус на хепатит В и С

9. При наличие на някаква активна инфекция не се започва лечение

10. Преди започване и повторно прилагане на лечение трябва да се направи MPT и оценка на признаци за PML.

#### **II. По време и в продължение на 48 месеца след последния курс на лечение:**

1. Пълна кръвна картина с диференциално боене (ежемесечно)

2. Нива на серумен креатинин (ежемесечно)

3. Нива на чернодробни трансминази (ежемесечно)

4. Анализ на урина с микроскопия (ежемесечно)

5. Изследване на тиреоидна функция – нива на тиреостимулиращия хормон (TSH) – на всеки 3 месеца

**Ocrelizumab** (Ocrevus) е рекомбинантно хуманизирано анти-CD20 моноклонално антитяло. През 2017 г. медикаментът е одобрен от FDA за лечение на пристъпна и на първично прогресираща форми на множествена склероза. През 2018 г. получи одобрение и от ЕМА за лечение на възрастни пациенти с активна пристъпна форма на множествена склероза, както и на пациенти с ранна първично прогресираща множествена склероза, по отношение на продължителност на заболяването и ниво на инвалидизиране и с образно-диагностични характеристики на възпалителна активност.

Прилага се в начална доза 600 mg като две отделни интравенозни инфузии – първоначално като инфузия на 300 mg за 2,5 часа, последвана 2 седмици по-късно от втора инфузия на 300 mg. Последващите дози ocrelizumab се прилагат след това като единична интравенозна инфузия на 600 mg за 3,5 часа през 6 месеца. Ако пациентите не са получили сериозна реакция, свързана с инфузията, при нито една от предишните инфузии Ocrevus, за последващите дози може да се приложи по-кратка (2-часова) инфузия. Задължителна е премедикацията с 100 mg methylprednisolone (или еквивалент) интравенозно 30 минути преди инфузията, както и антихистамини 30-60 минути преди вливането на ocrelizumab с цел намаляване на честотата и тежестта на реакциите свързани с инфузията. Може да се има предвид премедикация с антипиретик (напр. paracetamol) 30-60 минути преди всяка инфузия.

Форма за подкожно приложение в дозировка от 920 mg/23ml е одобрена през 2024 г. Препоръчителната доза е 920 mg на всеки 6 месеца, като не е необходимо разделяне на началната или следващите дози на отделни приеми. Трябва да се приложи като подкожна инжекция в корема за приблизително 10 минути, като се препоръчва използването на комплект за подкожна инфузия (напр. с крилца/

тип „Бътерфлай“). Инжекциите никога не трябва да се прилагат в области, където кожата е зачервена, натъртена, чувствителна или твърда, или в области, където има бенки или белези. Винаги трябва да се прилага от медицински специалист. За първоначалната доза се препоръчва наблюдение след инжектиране с достъп до подходящо медицинско оборудване за овладяване на тежки реакции свързани с инжекцията, в продължение на поне един час след инжектирането. За следващите дози, необходимостта от мониториране след инжектиране е по преценка на лекуващия лекар. Необходима е премедикация с 20 mg dexamethasone, перорално (или еквивалент), както и перорален антихистамин преди всяка подкожна инжекция ocrelizumab, с цел намаляване на риска от локални или системни реакции, свързани с инжекцията. Може да се има предвид премедикация с антипиретик (напр. paracetamol) преди всяко приложение.

Ocrelizumab селективно таргетира CD20-експресиращите В-клетки. CD20 е клетъчен повърхностен антиген, който се намира върху пре-В-клетките, зрелите В-клетки и паметовите В-клетки, но не се експресираща върху лимфоидни стволови клетки и плазмоцити. След свързване с клетъчната повърхност ocrelizumab селективно изчерпва CD20-експресиращите В-клетки посредством антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза (ADCP), антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC), комплемент-зависима цитотоксичност (CDC) и апоптоза. Капацитетът за възстановяване на В-клетките и съществуващият преди това хуморален имунитет се запазват. Освен това, вроденият имунитет и общият брой Т-клетки не се засягат.

Клиничните проучвания при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза показват намаляване на годишната честота на пристъпите с 47% спрямо интерферон  $\beta$ -1a, прилаган подкожно, намаляване на MPT Gd+T1 лезии с 94% и на

новите или увеличаващи се  $T_2$  хиперинтензни лезии с 80%, както и намаляване на мозъчната атрофия спрямо интерферон  $\beta$ -1a. Ocrelizumab намалява риска от инвалидизация с 40% спрямо интерферон  $\beta$ -1a.

Резултатите от клиничното проучване при пациенти с първично прогресираща МС показват, че ocrelizumab значимо намалява риска от 12 седмична прогресия на инвалидизацията с 24% и намалява влошаването на скоростта на ходене в сравнение с плацебо. Лечението с ocrelizumab също така намалява обема на МРТ  $T_2$  хиперинтензните лезии, а също и загубата на мозъчен обем спрямо плацебо.

*Инхибиторни антители* се установяват при 1% от пациентите, но те не са свързани с промени в ефикасността или безопасността на медикамента.

*Страничните ефекти* с най-голяма клинична значимост са реакциите свързани с инфузията (РСИ) и инфекциите. Включват сърбеж, обрив, уртикария, еритем, зачервяване, хипотония, пирексия, умора, главоболие, замайване, дразнене на гърлото, орофарингеална болка, диспнея, оток на ларинкса или на фаринкса, гадене, тахикардия. Сред инфекциите водещи са тези на горните дихателни пътища, назофарингит, грип, синусит, бронхит, орален херпес, гастроентерит, вирусна инфекция, херпес зостер, конюнктивит, целулит и др. Наблюдавано е и понижаване на имуноглобулин М. Съществува потенциален риск от развитие на PML.

Профилът на безопасност на формата за подкожно приложение е в съответствие с профила на безопасност на интравенозната форма, с изключение на много честите нежелани локални реакции, свързани с инжекцията: еритема, болка, подуване и сърбеж. Най-честите системни реакции, свързани с инжекцията включват: главоболие и гадене.

*Противопоказан* е при пациенти с активна инфекция (напр. хепатит, туберкулоза) до овладяване на инфекцията, силно имунокомпрометирани пациен-

ти (лимфопения, неутропения, хипогамаглобулинемия), известни активни злокачествени заболявания, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) или съмнение за ПМЛ и бременност.

### **Критерии за лечение на множествената склероза с ocrelizumab при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването**

#### **I. Включващи**

1. Диагноза множествена склероза по ревидираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald

2. Възраст над 18 години.

3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke

4. Агресивен ход на заболяването със зачетяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с други медикаменти.

5. Значително увеличаване на  $T_2$  лезиите в сравнение с предшестваш МРТ през последните 12 месеца

#### **II. Изключващи**

1. Тежки придружаващи заболявания – силно имунокомпрометирани пациенти (напр. с лимфопения, неутропения, хипогамаглобулинемия), известни активни злокачествени заболявания.

2. Приложение на други имunosупресори едновременно с ocrelizumab с изключение на кортикостероиди за симптоматично лечение на пристъпи.

3. Бременност.

#### **III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:**

1. Забременяване на пациентка.

2. Сериозни странични реакции от лечението – животозастрашаващи реакции свързани с инфузията или сериозни реакции на свръхчувствителност, появили се по време на предшестващата инфузия.

3. Активна инфекция с изключение на гъбична инфекция на ноктите. Последващата инфузия се отлага до пълно излекуване на инфекцията.

4. Подлежащо имунодефицитно състояние, установено при лабораторно проследяване с анализ на лимфоцитните субпопулации.

5. Активна хепатит В инфекция или реактивация на хепатит В

6. Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

7. Активна туберкулоза – нова или реактивирана

8. Системно неспазване на схемата на приложение

9. При липса на клинична ефективност от лечението (2 и повече пристъпа за 1 година или нарастване на инвалидността по скалата на Kurtzke с 1 т.) или увеличаване на  $T_2$  лезиите (поне 2 нови лезии), в сравнение с предходно МРТ изследване.

10. Пациентът може да премине на лечение с fingolimod, ponesimod, cladribine, natalizumab, alemtuzumab или ofatumumab.

11. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke

12. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

### Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с ocrelizumab

#### I. Преди започване на лечение:

1. ПКК с диференциално броене, вкл. имунофенотипизиране на лимфоцити, като броят на лимфоцитите трябва да е нормален, а броят на  $CD4 \geq 250/\mu L$ .

2. Серумни трансаминази, билирубин, урея, креатинин.

3. Скрининг за латентни инфекции, особено хепатит В, С, HIV и туберкулоза (T-spot тест). При пациенти с активна инфекция приложението на ocrelizumab трябва да се отложи до овладяване на инфекцията.

4. Пациенти, които се нуждаят от ваксиниране с жива или атенюирана ваксина, трябва да приключат с имунизиранието си най-малко 6 седмици преди започване на лечението с ocrelizumab.

#### II. Преди всяка последваща инфузия, на всеки 6 месеца:

1. ПКК с диференциално броене. Имунофенотипизиране на лимфоцити следва да се провежда по преценка на наблюдаващия невролог при подозрение за подлежащо имунодефицитно състояние.

2. Серумни трансаминази, билирубин, урея, креатинин.

3. Скрининг за латентни инфекции, особено хепатит В, С, HIV и туберкулоза (T-spot тест). При пациенти с активна инфекция приложението на ocrelizumab трябва да се отложи до овладяване на инфекцията.

**Ofatumumab** (Kesimpta) е одобрен през 2020 г. от Агенцията за контрол на храните и лекарствата в САЩ (FDA) за лечение на пристъпни форми на множествена склероза. През 2021 г. получава одобрение и от Европейската агенция по лекарствата (EMA) за лечение на възрастни пациенти с пристъпни форми на множествена склероза с активно заболяване.

Препоръчителната доза е 20 mg, приложена чрез подкожна инжекция, като първоначално се прилага на седмици 0, 1 и 2, след което се прилага веднъж месечно, като се започне от седмица 4. Не е необходимо премедикация и последващо наблюдение непосредствено след приложението. С възможност за самостоятелно приложение, след като първото инжектиране е извършено под ръководството на медицински специалист.

Ofatumumab е изцяло човешко анти-CD20 моноклонално имуноглобулин G1 (IgG1) антитяло. Свързването на ofatumumab към CD20 индуцира лизиране на CD20+ В-клетки предимно чрез комплемент-зависима цитотоксичност и в по-малка степен, чрез анти-тяло-зависима, клетъчно-медирана цитотоксичност. Води до бързо и трайно намаление на В-клетките до под долна граница на нормата 2 седмици след началото на лечението. Индуцира лизиране на клетките както с висока, така и с ниска експресия на CD20. Запазена е способността за възстановяване на В-клетките и хуморалния имунен отговор. Времето до възстановяване на броя на В-клетките до под долна граница на нормата или стойността в изходното ниво е 24,6 седмици след прекратяване на лечението.

Намалява годишната честота на пристъпите с 50,5% – 58,5%, броя на  $Gd+$   $T_1$  лезиите средно с 95,9% и честотата на нови или уголемени  $T_2$  лезии с 83% спрямо teriflunomide.

Честотата на развитие на *антилекарствени антитела* е 0,2%, като не е установено неутрализиране на ефекта на лечението.

Страничните ефекти са инфекции на горните дихателни пътища (39,4%), системни реакции, свързани с инжектирането (20,6%), инфекции на пикочните пътища (11,9%) и реакции на мястото на инжектиране (10,9%). Наблюдавано е понижение на средните стойности на имуноглобулин М (IgM), но не се наблюдава връзка с риск от инфекции. Ofatumumab се свързва с преходно намаление с 4,3% на средните нива на имуноглобулин G (IgG) след 48 седмици лечение, но с 2,2% увеличение след 96 седмици.

Противопоказан е при пациенти с активна инфекция (напр. хепатит, туберкулоза) до овладяване на инфекцията, силно имунокомпрометирани пациенти (лимфопения, неутропения), известни активни злокачествени заболявания, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) или съмнение за ПМЛ и бременност.

#### **Критерии за лечение на множествената склероза с ofatumumab при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването**

##### **I. Включващи**

1. Диагноза множествена склероза по ревирираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald
2. Възраст над 18 години
3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke
4. Агресивен ход на заболяването със зачесвяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с други медикаменти.
5. Значително увеличаване на T<sub>2</sub> лезиите в сравнение с предшестваш MPT през последните 12 месеца

##### **II. Изключващи**

1. Тежки придружаващи заболявания – силно имунокомпрометирани пациенти (напр. с лимфопения, неутропения, хипогамаглобулинемия), известни активни злокачествени заболявания.
2. Приложение на други имunosупресори едновременно с ofatumumab с изключение на кортикостероиди за симптоматично лечение на пристъпи.
3. Бременност.

#### **III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:**

1. Забременяване на пациентката.
2. Сериозни странични реакции от лечението.
3. Подлежащо имунодефицитно състояние, установено при лабораторно проследяване с анализ на лимфоцитните субпопулации.
4. Активна инфекция. Приложението се преустановява до пълно излекуване на инфекцията.
5. Активна хепатит В инфекция или реактивация на хепатит В
6. Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия
7. Активна туберкулоза – нова или реактивирана
8. Системно неспазване на схемата на приложение
9. При липса на клинична ефективност от лечението (2 и повече пристъпа за 1 година или нарастване на инвалидността по скалата на Kurtzke с 1 т.) или увеличаване на T<sub>2</sub> лезиите (поне 2 нови лезии), в сравнение с предходно MPT изследване.
10. Пациентът може да премине на лечение с fingolimod, ponesimod, cladribine, natalizumab, alemtuzumab, или ocrelizumab.
11. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke
12. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

#### **Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение/ преди започване на лечение с ofatumumab**

##### **I. Преди започване на лечение:**

1. ПКК с диференциално броене, вкл. имунофенотипизиране на лимфоцити, като броят на лимфоцитите трябва да е нормален, а броят на CD4  $\geq 250/\mu\text{L}$ .
2. Скрининг за латентни инфекции, особено хепатит В, С, HIV и туберкулоза (T-spot тест). При пациенти с активна инфекция приложението на ofatumumab трябва да се отложи до овладяване на инфекцията.

3. Всички имунизации трябва да се извършват съгласно имунизационните препоръки най-малко 4 седмици преди започване на лечение с ofatumumab в случай на прилагане на живи или живи атенюирани ваксини и, по възможност, поне 2 седмици преди започване на лечение с ofatumumab в случай на инактивирани ваксини.

**Преминаването** на заболяването от пристъпно-ремитентна към **вторично-прогресираща форма** се дефинира при установяване на постепенна прогресия (нарастване с повече от 1 точка по скалата на Kurtzke за 1 година) без данни за пристъпна активност на болестта или при наличие на тласъчни влошавания.

**Лечението на вторично прогресиращата форма** с данни за активност на заболяването се провежда със siponimod (Mayzent). Лечение се провежда при възрастни пациенти с вторично прогресираща множествена склероза (ВПМС) с активно заболяване, доказано чрез тласъчна активност или данни от образна диагностика за възпалителна активност.

**Siponimod** (Mayzent) е сфингозин-1-фосфат (S1P) рецепторен модулатор, одобрен през 2019 год. от FDA за лечение на пристъпни форми на множествена склероза, включително вторично-прогресираща множествена склероза с активно заболяване. През 2020 г. siponimod получава одобрение от ЕМА за лечение на възрастни пациенти с вторично прогресираща множествена склероза (ВПМС) с активно заболяване, доказано чрез пристъпи или данни от образна диагностика за възпалителна активност.

Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат генотипизирани по CYP2C9. При пациенти с генотип CYP2C9\*3\*3, siponimod не бива да се използва. При пациенти с генотип CYP2C9\*2\*3 или \*1\*3, препоръчителната поддържаща доза е 1 mg, приета веднъж дневно. Препоръчителната поддържаща доза siponimod при пациентите с всички останали CYP2C9 генотипове е 2 mg, приемана веднъж

дневно. Лечението започва с 0,25 mg веднъж дневно на ден 1 и 2, последвани от доза 0,5 mg веднъж дневно на ден 3, след това доза 0,75 mg веднъж дневно на ден 4 и 1,25 mg на ден 5, за да се достигне предписаната на пациента поддържаща доза siponimod, с която се започва на ден 6. Ако поддържащата терапия се прекъсне за 4 или повече последователни приема, лечението със siponimod трябва да започне отново с титриране.

Siponimod се свързва селективно с два от петте сфингозин-1-фосфат рецептори, а именно S1P1 и S1P5. Действайки като функционален антагонист върху S1P1 рецепторите на лимфоцитите, siponimod предотвратява излизането им от лимфните възли. Това намалява циркулацията на Т-клетки в централната нервна система (ЦНС) и ограничава централното възпаление. Siponimod води до дозозависимо понижаване на броя на лимфоцитите в периферната кръв в рамките на 6 часа след приема на първата доза вследствие на обратима секвестрация на лимфоцити в лимфоидната тъкан. С продължаване на ежедневния прием броят на лимфоцитите продължава да се понижава, достигайки приблизително 20-30% от изходното ниво при типичните CYP2C9\*1\*1 или \*1\*2 пациенти с ВПМС. Ниският брой на лимфоцитите се запазва при ежедневен прием.

Резултатите от клиничното проучване при пациенти с ВПМС показват, че времето за настъпване на 3- и 6-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията е значимо забавено при siponimod, с намаляване на риска съответно с 21% и 26% спрямо плацебо, и съответно с 31% и с 37% при пациентите с активност на заболяването. Честотата на пристъпите е намалена с 46% спрямо плацебо, а понижението на броя на Gd+ T1 лезии за 24 месеца е 85% в сравнение с плацебо.

**Страничните ефекти** са главоболие, хипертония и повишаване на чернодробните функционални

показатели. Други чести странични ефекти са замаяност, гърчове, тремор, макулен едем, брадикардия, атриовентрикуларен блок, гадене, и диария. Съществува потенциален риск от развитие на херпес зостер и базалноклетъчен карцином.

**Противопоказан** е при пациенти с имунодефицитен синдром, анамнеза за ПМЛ или криптококов менингит, активно злокачествено заболяване, тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh), миокарден инфаркт през последните 6 месеца, нестабилна стенокардия, мозъчен инсулт/ преходна исхемична атака, декомпенсирана сърдечна недостатъчност или сърдечна недостатъчност клас III/IV, пациенти с анамнеза за втора степен атриовентрикуларен блок Mobitz тип II, AV блок от трета степен, синоатриален сърдечен блок или синдром на болния синусов възел, ако не е поставен пейсмейкър, пациенти хомозиготи по CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3) генотип, през периода на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

#### **Критерии за лечение на множествената склероза със siponimod при пациенти с вторично прогресираща форма на заболяването**

##### **I. Включващи**

1. Диагноза множествена склероза по ревирираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald
2. Възраст над 18 години
3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke
4. Продължителност на прогресията от 6 месеца, като могат да се наблюдават и тласъчни влошавания на заболяването.

5. Данни от МРТ доказващи наличие на възпалителната активност – Gd-усилващи се T<sub>1</sub> лезии и/или активни (нови или нарастващи) T<sub>2</sub> лезии.

##### **II. Изключващи**

1. Пациенти с имунодефицитен синдром или провеждащи имunosупресивна терапия.
2. Анамнеза за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или криптококов менингит.
3. Активно злокачествено заболяване.

4. Тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh)

5. Пациенти, които в предходните 6 месеца са имали миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, мозъчен инсулт/ преходна исхемична атака, декомпенсирана сърдечна недостатъчност (изискваща болнично лечение) или сърдечна недостатъчност клас III/IV по NYHA.

6. Пациенти с анамнеза за втора степен атриовентрикуларен (AV) блок Mobitz тип II, AV блок от трета степен, синоатриален сърдечен блок или синдром на болния синусов възел, ако не е поставен пейсмейкър.

7. Пациенти хомозиготни по CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3) генотип (слаби метаболитизатори)

8. Бременност и кърмене; жени, които не използват ефективна контрацепция.

#### **III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:**

1. Забременяване на пациентката.
2. Сериозни странични реакции от лечението.
3. Системно неспазване на схемата на приложение
4. Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или криптококов менингит
5. Липса на клинична ефективност от лечението – прогресивно влошаване на състоянието на болния с повече от 1 точка по скалата на Kurtzke за 1 година.
6. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke
7. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.
8. Предходно лечение с alemtuzumab.

#### **Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение със siponimod**

##### **I. Преди започване на лечение:**

1. Актуални изследвания (до 1- месечна давност) на ПМК, серумни трансаминази и билирубин.
2. Изследване за антитела срещу varicella zoster вирус (VZV). В случай, че са негативни, е необходимо да се направи имунизация преди започване на лечението.
3. Генетично изследване за определяне на генотипа по CYP2C9

4. Офталмологична оценка.

### II. При започване на лечението:

1. При пациенти със синусова брадикардия (сърдечна честота под 55 удара в минута), първа или втора степен AV блок Mobitz тип I или анамнеза за прекаран миокарден инфаркт преди повече от 6 месеца или сърдечна недостатъчност: проследяване в продължение на 6 часа за симптоми на брадикардия, чрез ежечасно измерване на пулса и кръвното налягане.

2. Серумни трансаминази, билирубин, урея, креатинин.

3. През първите 6 дни от лечението, ако се пропусне една титрираща доза в един ден, лечението трябва да се започне отново с нова опаковка за титриране.

### III. По време на лечението:

1. Офталмологична оценка на 3-4 месец след започване на лечението.

2. Периодично проследяване на всеки 6 месеца на пълна кръвна картина и ако се потвърди абсолютен брой на лимфоцитите  $<0,2 \times 10^9/L$ , дозата трябва да се намали на 1 mg. Ако се потвърди абсолютен лимфоцитен брой  $<0,2 \times 10^9/L$  при пациенти, които вече получават siponimod 1 mg, лечението трябва да се прекъсне докато броят на лимфоцитите стане  $0,6 \times 10^9/L$ , след което може да се обмисли подновяване на лечението.

3. Пациентите трябва да съобщават на лекуващия лекар за всякакви зрителни нарушения или признаци и симптоми на инфекция.

4. Ако се прекъсне за повече от 4 последователни дни, лечението трябва да започне отново с нова опаковка за титриране.

Лечението на вторично-прогресиращата форма на заболяването при пациенти, които на фона на прогресията продължават да получават чести пристъпи (**прогресиращо-ремитентна форма**) би могло да се проведе и с интерферон бета-1в (Betaferon, Extavia). Приложението на тази терапия с индикация вторично-прогресивна МС към момента не намира широка употреба в практиката. Въпреки, че данните за ефикасност не се основават на актуални клинични изпитвания, интерферон бета-1в показва намаление на честотата и силата на насложени

пристъпи при болни с вторично прогресиентен ход на множествената склероза. Удължава се времето за нарастване на инвалидността с около 12 месеца за 2 години, намалява броя на новите МРТ лезии. Лечение се провежда при пациенти с по-бърза прогресия, при бавна прогресия не е необходимо прилагане на медикаменти.

### Критерии за прилагане на лечение на множествената склероза с интерферон бета-1в (Betaferon, Extavia) при пациенти с вторично прогресиентен ход на заболяването и насложени чести пристъпи

#### I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревидираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald

2. Възраст над 18 години

3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke

#### II. Изключващи

1. Придружаващи хронични заболявания, които скъсяват продължителността на живота (алкохолизъм, деменция, психози, злокачествени новообразувания, които не са в ремисия).

2. Болни с тежка депресия и суицидизитет по време на лечението

3. Бременност

### III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1. Забременяване на пациентката

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Липса на клинична ефективност от лечението – прогресивно влошаване на състоянието на болния с повече от 1 точка по скалата на Kurtzke за 1 година.

4. Системно неспазване на лечебната схема от болния

5. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke

6. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

При пациенти с вторично-прогресираща форма на заболяването и насложени пристъпи неврологът трябва да вземе решение за започване на:

1. Лечение със siponimod
2. Лечение с интерферон бета-1в (Betaferon, Extavia)
3. Симптоматично лечение

**Лечението на първично прогресиращата форма** на заболяването се провежда с ocrelizumab (Ocrevus). Лечение се провежда при пациенти с ранна първично прогресираща множествена склероза (ППМС) по отношение на продължителност на заболяването и ниво на инвалидизиране и с образно-диагностични характеристики на възпалителна активност.

**Критерии за лечение на множествената склероза с ocrelizumab при пациенти с първично прогресираща форма на заболяването**

#### I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревирираните през 2024 г. диагностични критерии на McDonald
2. Възраст над 18 години
3. Инвалидност до 5,0 по скалата на Kurtzke
4. Продължителност на заболяването от появата на симптомите повече от една година и по-малко от 3 години.
5. Липса на пристъпи от началото на заболяването, при прогресивно влошаване на симптомите.
6. Данни от MPT доказващи наличие на възпалителната активност – Gd-усилващи се T<sub>1</sub> лезии и/или активни (нови или нарастващи) T<sub>2</sub> лезии.

#### II. Изключващи

1. Тежки придружаващи заболявания – силно имунокомпрометирани пациенти (напр. с лимфопения, неутропения, хипогамаглобулинемия), известни активни злокачествени заболявания.
2. Приложение на други имunosупресори едновременно с ocrelizumab.
3. Бременност.

**III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:**

1. Забременяване на пациентка.
2. Сериозни странични реакции от лечението – животозастрашаващи реакции свързани с инфузията или сериозни реакции на свръхчувствителност, появили се по време на предшестващата инфузия.
3. Активна инфекция с изключение на гъбична инфекция на ноктите. Последващата инфузия се отлага до пълно излекуване на инфекцията.
4. Данни за подлежащо имунодефицитно състояние (вкл. CD4 лимфоцити < 250/μL), установени при лабораторно проследяване с анализ на лимфоцитните субпопулации.
5. Активна хепатит В инфекция или реактивация на хепатит В
6. Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия
7. Активна туберкулоза – нова или реактивирана
8. Системно неспазване на схемата на приложение
9. При липса на клинична ефективност от лечението с прогресивно влошаване на състоянието на болния с повече от 1 точка по скалата на Kurtzke за 1 година.
10. Достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke
11. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

**Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с ocrelizumab**

#### I. Преди започване на лечение:

1. ПКК с диференциално броене, вкл. имунофенотипизиране на лимфоцити, като броят на лимфоцитите трябва да е нормален, а броят на CD4 ≥ 250/μL.
2. Серумни трансаминази, билирубин, урея, креатинин.
3. Скрининг за латентни инфекции, особено хепатит В, С, HIV и туберкулоза (T-spot тест). При пациенти с активна инфекция приложението на ocrelizumab трябва да се отложи до овладяване на инфекцията.

4. Пациенти, които се нуждаят от ваксиниране с жива или атенюирана ваксина, трябва да приключат с имунизиранието си най-малко 6 седмици преди започване на лечението с ocrelizumab.

**II. Преди всяка последваща инфузия, на всеки 6 месеца:**

1. ПКК с диференциално броене. Имунофенотипизиране на лимфоцити следва да се провежда по преценка на наблюдаващия невролог при подозрение за подлежащо имунодефицитно състояние.

2. Серумни трансаминази, билирубин, урея, креатинин.

3. Скрининг за латентни инфекции, особено хепатит В, С, HIV и туберкулоза (T-spot тест). При пациенти с активна инфекция приложението на ocrelizumab трябва да се отложи до овладяване на инфекцията.

**Трансплантацията на стволови клетки** се прилага за постигане на бърза, глобална и продължителна имunosупресия. След дълбока имunosупресия се трансплантират стволови клетки от периферната кръв. Може да има ефект при пациенти с малигнена форма на заболяването, но трябва да се има предвид нейната токсичност, със смъртност 5 – 10%. До този момент има малко публикувани проучвания с проследяване на пациентите до 2 години, като се наблюдава повлияване с прекратяване на пристъпите при 80% от пациентите с ремитентна форма, но само около 40% при тези с първично прогресираща форма. Не се налага поддържащо имunosупресивно лечение. Необходими са по-продължителни проучвания за да се приложи трансплантацията на стволови клетки в клиничната практика. Българската асоциация за двигателни нарушения и множествена склероза и Българското дружество по неврология не препоръчват това лечение, докато неговата ефективност и безопасност не се потвърдят чрез контролирани проучвания.

**Перкутанната транслуминална ендоваскуларна ангиопластика или стентирание на екстракраниалните венозни стенози** за лечение на хроничната церебро-спинална венозна недостатъчност

не бива да се прилага при болни с множествена склероза. Хроничната церебро-спинална венозна недостатъчност не играе роля в патогенезата на множествената склероза.

**Пациентите могат да се хоспитализират в неврологично отделение и извън УДЛЦ от невролог:**

- При лечение на пристъп
- При започване на медикаментозно лечение извън пристъп
- При наличие на други, застрашаващи симптоми

**Неврологът в УДЛЦ трябва да преглежда болния веднъж на 6 месеца и при всяко влошаване и да наблюдава за:**

- настъпване на нов пристъп
- прогресивно влошаване на симптоматиката с повече от 1 точка по скалата на Kurtzke годишно
- зачестяване на пристъпите повече от 2 годишно
- странични ефекти от прилаганото лечение извън пристъп
- ефективност от прилаганото лечение извън пристъп
- поява на депресия, умора, когнитивни, сексуални и тазово-резервоарни нарушения
- необходимост от симптоматично лечение

**За контрол на лечението**, с оглед неговото оптимизиране е необходимо пациентите да се проследяват клинично поне веднъж на 6 месеца. Трябва да се следи за честотата на пристъпите, тяхната тежест, времетраенето и процента на възстановяване след пристъпа. По този начин може да се прецени дали пациентът се повлиява оптимално от приложеното имуномодулиращо лечение. Честотата на пристъпите трябва да се намали с 30 до 45% в сравнение с честотата преди започване на лечението, за да се приеме, че е налице терапевтична ефективност. Оценка за ефективността от терапията може да се прави 6 месеца, след нейното начало. Пристъпите имат различна значимост за пациента, в зависимост от клиничната симптоматика, която предизвикват. Засягането на двигателната и малкомозъчната системи, както и

появата на тазово-резервоарни нарушения и особено комбинираното засягане на няколко системи по време на пристъп, имат по-лоша прогноза. Значими са и пристъпите които изискват кортикостероидно лечение. По-лоша е прогнозата и при неповлияване на пристъпа от кортикостероиди в началото на заболяването. В по-напредналите стадии на заболяването рефрактерността на пристъпите към кортикостероидно лечение е често срещана. Когато възстановяването от пристъпа е непълно или продължава няколко месеца, също може да се приеме, че имуномодулиращото лечение не е достатъчно ефективно. Прогресирането на инвалидността, оценено чрез EDSS (приложение 7), също говори за липса на ефект от имуномодулиращото лечение. Оценката на ефективността от лечението се определя и от MPT изследването. Оценяват се появата на нови или нарастването на старите  $T_1$  и  $T_2$  лезии, появата на засилващи се от gadolinium лезии, мозъчната атрофия и общото натоварване от заболяването. Оценката на когнитивните функции, умората, депресията, социалните активности и качеството на живот също имат значение за оценката на ефективността от лечението. Поради данните за повлияване на когнитивните нарушения от имуномодулиращото лечение, влошаването на когнитивните функции е индикатор за субоптимален ефект от лечението.

**Лечението на пациента трябва да се преразгледа ако са налице данни за влошаване на пристъпите, прогресията и MPT находката (приложение 6):**

- данни с ниско ниво на значимост и по трите показателя
- данни с умерено ниво на значимост по 2 от тях
- данни с високо ниво на значимост по един от тях
- Лечението на пациента с първично прогресираща, пристъпно-ремитентна и вторично-прогресиентна форма продължава до достигане на инвалидност 6,0 по скалата на Kurtzke.
- След тази степен на инвалидизация намаляването на пристъпите не повлиява прогресирането на инвалидизацията.

При част от пациентите конвенционално използваната терапия не е ефективна. Използваните в момента медикаменти са насочени към повлияване на възпалението и имат умерен ефект по отношение на повлияването на честотата на пристъпите. Средно при около една трета от пациентите честотата на пристъпите не се повлиява. По-добро клинично повлияване се наблюдава при пациенти с повече пристъпи, което е свързано с по-изразен възпалителен, отколкото дегенеративен компонент на заболяването. Все още няма медикаменти, които да повлияват съществено невродегенеративния процес. При липса на ефект от терапията на пациента трябва да се предложи участие в клинични проучвания на нови медикаменти.

За да се избегнат разочарованията от лечението, на пациентите трябва да се обясни, че лечението има за цел да намали честотата на следващи пристъпи, но не може да повлияе настоящите симптоми на заболяването. Това, което може да се очаква е намаляване на честотата на пристъпите с 30% и евентуално забавяне на инвалидизацията.

**Прекратяване** на модифициращото хода на заболяването лечение се предприема при наличие на противопоказания, достигане до тежка инвалидизация или достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

**Симптоматичното лечение** се налага защото с развитието на заболяването се добавят нови симптоми, а старите се влошават и това влошава качеството на живот на пациентите. За да се прецени дали един симптом на пациента трябва да се лекува е необходимо симптомите да се категоризират по степен на тежест като леки, умерени и тежки. Леки са тези симптоми, които не пречат на ежедневните активности на пациента и не е необходимо да бъдат лекувани. Умерените симптоми смущават ежедневните дейности на пациента, смущават и социалната

му активност и създават дискомфорт. Тези симптоми трябва да се лекуват медикаментозно. Тежките симптоми инвалидизират пациентите и сериозно ограничават техните ежедневни активности. Тези симптоми обикновено не се поддават на медикаментозно лечение, а изискват по-специални мерки и грижи.

*Умората* се повлиява от редица немедикаментозни методи като аеробика, физиотерапия, поведенческа терапия и други. Прилагането на amantadine 200 mg дневно, fluoxetine 10 до 40 mg дневно и modafinil 100-400 mg сутрин повлиява умората.

*Когнитивните нарушения* се повлияват от donepezil 10 mg дневно, въпреки че ефективността на лечението е слаба.

*Афективните нарушения* – депресията се повлиява от трициклични и SNRI (потискащи обратния захват на серотонин и норадреналин) антидепресанти или инхибитори на обратния захват на серотонина. Биполарните разстройства се лекуват с литиеви препарати и антиконвулсанти, а патологичният смях и плач – с трициклични антидепресанти (amitriptyline 25 mg дневно).

*Болковите синдроми* се повлияват от трициклични и SNRI антидепресанти (amitriptyline, duloxetine, venlafaxine, mirtazapine), антиконвулсанти (carbamazepine, gabapentin, phenytoin, topiramate, gabapentin и pregabalin) и миорелаксанти.

*Мускулната слабост* се повлиява най-добре от физиотерапия и физически упражнения. Пациентите трябва да се съветват да извършват по-голяма физическа активност. Необходими са мерки за ограничаване на мускулните контрактури и за запазване на обема на пасивните движения в ставите на засегнатите крайници.

*Нарушената походка* се повлиява от блокера на калиевите канали Fampridine (Fampyra). Чрез блокиране на калиевите канали Fampyra намалява йонния

ток, като по този начин удължава реполяризацията и усилва формирането на акционен потенциал в демиелизираните аксони. Чрез усилването на формирането на акционни потенциали се провеждат повече импулси в централната нервна система. Лечението се предписва и наблюдава от лекар с опит в лечението на МС. Прилага се два пъти дневно по една таблетка от 10 mg. Таблетките трябва да се приемат без храна. Първоначално медикаментът се прилага за срок от 2 седмици, след което се оценява клиничната ефективност. Използва се тест, който отчита времето, необходимо за да се извърви разстояние от 25 фута (762 cm). Нарича се „Време за извървяване на 25 фута“ (Timed 25-foot Walk, T25FW). Ако не се наблюдава подобрение или има влошаване, приемът на Fampyra трябва да се спре.

Спастично повишеният *мускулен тонус* се повлиява добре от физиотерапия и миорелаксанти. Използват се Tizanidine (Sirdalud) до 24 mg дневно и Baclofen до 70 mg дневно.

*Вертиго*то може да бъде проява на пристъп. Тогава се повлиява добре от кортикостероиден курс. Когато е остатъчен симптом се прилагат dimenhydrinat 75-150 mg дн., betahistine 48 mg дн., комбинирани медикаменти cinnarizine/dimenhydrinat (Arlevert) – 3x1 т. дн.

*Треморът* се повлиява трудно, но в някои случаи clonazepam 2-4 mg дн., propranolol 50-100 mg, isoniazid 1200 mg дневно, glutethimide 1000-4000 mg дн. или primidone 250 mg дн. са ефективни.

*Пароксизмалните симптоми* се повлияват от антиконвулсанти, трициклични антидепресанти и бензодиазепини. Медикамент на първи избор е carbamazepine (до 1200 mg дневно). Епилептичните пристъпи се повлияват добре от стандартните антиконвулсанти carbamazepine, phenytoin и валпроати.

*Тазово-резервоарните нарушения* влошават изключително качеството на живот на пациентите.

Хиперактивния пикочен мехур се повлиява от антихолинергични медикаменти (oxybutynin 10 mg дн. или tolterodine (detrusitol) 4 mg дн.),  $\beta$ 3-адренергичния рецепторен агонист mirabegron (betmiga) 25-50 mg и трициклически антидепресанти, докато при вялият пикочен мехур интермитентната катетризация е метод на избор. При по-леките случаи се прилага вибратор върху коремната стена над пикочния мехур, който подпомага уринирането. Необходимо е пациентът да се наблюдава за остатъчна урина, възникване на уринарна инфекция и съответно да се прилага при необходимост антибиотична терапия. При ноктурия се прилага интраназален спрей от антидиуретичния хормон desmopressin (10-40  $\mu$ g за нощ), което намалява уринирането за 6 – 8 часа, но може да предизвика хипонатриемия. При дизсинергията на детрузора се прилагат миорелаксанти и алфа-2 агонисти.

*Сексуалните нарушения* се повлияват от антидепресанти, а еректилната дисфункция от прилагане на фосфодиестеразния инхибитор тип 5 – sildenafil (Viagra) 50 до 100 mg, vardenafil (Levitra) 5-10 mg перорално, 1 час преди полов акт, tadalafil (Cialis) 20 mg.

*Гастро-интестиналните нарушения (запек)* трябва да се лекуват комплексно. На първо място е необходимо да се изясни дали някои от приеманите медикаменти не допринасят за запек и съответно неговата доза да се намали. След това на пациента се препоръчва повишаване на физическата активност, промяна в хранителния режим с включване на храни съдържащи повече целулозни влакна, избягване на шоколадови изделия, хидратация и използване на топли напитки за стимулиране на гастро-чревните рефлексии. Ако тези мерки не са достатъчно ефективни се препоръчват леки лаксативни медикаменти.

*Дизфагията* се повлиява от промяна в храната и начинът на хранене, като в краен случай се постави назогастрална сонда за хранене.

*Зрителните нарушения (диплопия)* се повлияват от носене на призматични очила. Нистагъмът се повлиява от baclofen, clonazepam, scopolamine, gabapentin и други медикаменти.

*Дихателните нарушения* се повлияват чрез лечение на респираторните инфекции, регулиране на телесната температура, което подобрява аксонната проводимост и профилактични ваксинации против грип.

**Рехабилитацията** е много важна за пациентите с МС. Трябва да се насочват към физиотерапия и рехабилитация когато техните ежедневни активности са вече ограничени и симптоматичното лечение не е достатъчно ефективно. В един момент от живота си пациентът ще се нуждае от патерици, проходилка или инвалидна количка, което най-добре се преценява от специалист физиотерапевт.

**Общите грижи** за пациентите с МС имат някои характерни особености.

**Температурата и инфекциите** трябва да се предотвратяват и лекуват своевременно. Демиелинизираните влакна са изключително чувствителни към минимална промяна в телесната температура и към лека ацидоза. Излагането на топлина на плажове, сауни, вани, басейни и повишаването на телесната температура дори с 1-2 градуса при инфекции влошават заболяването. Поради тази причина често пристъпите настъпват дори след леки респираторни инфекции. Изключително важно е да се лекува температурата при инфекции, което може сериозно да подобри неврологичните симптоми.

**Хирургични интервенции и анестезия** влошават минимално състоянието на пациентите и съответно могат да се прилагат при наличие на сериозни индикации. Трябва да се избягват интратекалната и спиналната анестезия, епидуралната се понася добре от пациентите.

По време на **бременност** рискът от възникване на пристъп спада силно, особено в третия тримес-

тър, което се потвърждава и от МРТ изследвания. Рискът нараства сериозно през постпарталния период. Ако се разглеждат заедно двата периода, реално няма риск от бременността за влошаване на заболяването. Пациентките не само, че нямат противопоказания за бременност и раждане, но и прогнозата на заболяването не само че не се влошава, но се подобрява от бременността. Намалява рискът за преминаване на заболяването във вторично-прогресивна форма. Прогнозата обаче не е толкова благоприятна при пациентки, които вече са преминали във вторично-прогресивната форма на заболяването. Няма данни МС да повлиява по някакъв начин фертилитета, концепцията, жизнеспособността на плода и раждането. Не се наблюдава нарастване на вероятността за ектопична бременност, спонтанен аборт, мъртво раждане и вродени малформации. Когато се взема решение за забременяване, единствено трябва да се има в предвид инвалидността на пациентката, която може да затрудни отглеждането на детето. За детето съществува малък генетичен риск (3 – 5%) за МС, но ако и двамата родители са болни, което е много рядка ситуация, рискът нараства до 31%.

При жени, планиващи забременяване е актуален въпросът за безопасно профилактично лечение, тъй като МС се диагностицира най-често в репродуктивна възраст, а 2/3 от засегнатите са от женски пол. Модифициращото лечение на мъжете с репродуктивни планове също изисква внимание.

*Glatiramer acetate*, *интерферон  $\beta$ -1a* и  *$\beta$ -1b* показват относителна безопасност по време на бременност и позволи кратките им характеристики да бъдат разширени. Всички останали профилактични терапии за МС не се препоръчват в периода на бременност. Въпреки това, нито една от одобрените терапии не е показала абсолютна безопасност в периода на зачеване и бременност, поради което е

валидна общата препоръка за спазване на контрацепция по време на имуномодулация. Преди планираното забременяване трябва да се преустанови приемането на някои медикаменти модифициращи хода на заболяването, защото те са противопоказани през този период. Приложението на *glatiramer acetate*, интерферон  $\beta$ -1a и  $\beta$ -1b по време на бременност е допустимо само при агресивните форми на заболяването, когато ползите за майката надвишават рисковете за плода.

Наблюдението от употребата на *glatiramer acetate* 20 mg/ml и 40 mg/ml през целия период на бременността не показва малформации, спонтанни аборти или фето/неонатална токсичност. През 2016 г. бременността беше премахната като контраиндикация за приложение на *glatiramer acetate* от продуктова характеристика на ЕМА. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва приложението на *glatiramer acetate* по време на бременност, освен ако ползата за майката не надвишава риска за плода.

Ако е клинично оправдано, употребата на интерферон бета може да се обмисли преди зачеване и по време на първия триместър от бременността, защото няма данни за повишен риск от вродени аномалии на плода. Опитът през втория и третия триместър на бременността е минимален, рискът за спонтанни аборти не може да бъде достатъчно добре оценен, поради което лечението е контраиндицирано в този период.

Липсва необходимост от прекъсване на бременността при непланирано забременяване на фона на терапия с бетаинтерферони и *glatiramer acetate*. Ако терапията с тези медикаменти се прекъсне по време на бременността, пълен терапевтичен ефект при възобновяване на лечението след раждане ще се постигне за няколко месеца и съответно няма да се прояви през рисковия период непосредствено след раждане.

Няма данни за тератогенен ефект от бетаинтерферони и *glatiramer acetate*, така че независимо, че пациентката се е лекувала с тях дълго време, мутагеността не се увеличава и няма риск за детето. *Glatiramer acetate* и интерфероните са големи молекули и не се очаква да преминат в кърмата, поради което вероятно са безопасни по време на лактация.

Бетаинтерфероните и *glatiramer acetate* не взаимодействат с хормонална контрацепция и нямат отношение към ефективността. Липсват данни за намалена фертилност при употребата им от мъже и жени.

*Dimethyl fumarate* и *Diroximel fumarate* не взаимодействат с хормонална контрацепция и нямат отношение към нейната ефективност и не променят фертилността. Трябва да се има предвид, че в първите седмици от приложението на *dimethyl fumarate* може да се яви долен диспептичен синдром и съответно намалена абсорбция на пероралните контрацептиви, което да компрометира ефекта им. Макар и по-рядко *diroximel fumarate* също може да предизвика в първите седмици от приложението долен диспептичен синдром и съответно намалена абсорбция на пероралните контрацептиви. Не повишават риска от вродени малформации на плода и спонтанен аборт. По време на терапията се препоръчва стриктно спазване на контрацепция. Лечението трябва да се спре 1 месец преди забременяване. Трябва да се избягва при кърмене.

*Teriflunomide* е противопоказан при бременност поради тератогенност. Необходима е ефективна контрацепция по време на терапията, както и за период от 2 години след спирането на лечението или минимум 6 седмици след установяване на серумна концентрация на *teriflunomide*  $<0,02$  mg/L в две последователни изследвания. Плазмената концентрация на *teriflunomide* трябва да се измери преди жената да прави опит за забременяване. При мъже-

те може да доведе до олигозооспермия. Рискът от медирана от мъжа ембриофетална токсичност е нисък. При непланирана бременност е необходимо лечението веднага да се прекрати и незабавно да се приложи ускорена елиминация с *cholestyramine* или активен въглен. Да се съобщава на децата от женски пол и родителите за необходимостта да се свържат с лекуващия лекар, след като детето на лечение на *teriflunomide* получи менструация. Необходимо е да се проведе консултация на новите пациенти с детероден потенциал относно контрацепцията и потенциалния риск за плода. Бременност, настъпила на фона на терапия с *teriflunomide* трябва да бъде третирана като високорискова и да се проследяват стриктно от опитен акушер-гинеколог и специалист по фетална морфология. Не се прилага при кърмене. Не взаимодейства с хормонална контрацепция и няма отношение към нейната ефективност.

*Fingolimod* по време на лечение и 2 месеца след прекратяване на лечението трябва да се избягва забременяване, поради риск от увреждане на плода, въпреки липсата на данни за вродени малформации на плода. Пациентките трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и два месеца след спиране на терапията. Терапията с *fingolimod* трябва да бъде спряна незабавно в случай на установяване на неплануванa бременност. Бременност, настъпила на фона на терапия с *fingolimod* трябва да бъде третирана като високорискова и да се проследява активно от акушер-гинеколог и специалист по фетална морфология. Не трябва да се употребява по време на лактация. Няма данни за нарушаване на фертилността, не взаимодейства с хормонална контрацепция и няма отношение към нейната ефективност.

*Ponesimod* е противопоказан при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, а жените трябва да се уведомят за

потенциала за сериозен риск за фетуса и необходимостта от ефективна контрацепция по време на лечението. Тъй като след спиране на лечението е необходима приблизително 1 седмица за елиминиране на *ponesimod* от организма, потенциалният риск за фетуса може да персистира и жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на този период. При евентуална бременност, настъпила по време на лечението трябва да се направи медицинска консултация относно риска от вредни ефекти за фетуса, свързан с лечението и трябва да се извършват контролни прегледи. Въз основа на клиничния опит при пациенти, получаващи друг S1P рецепторен модулатор, употребата е свързана с повишен риск от големи вродени малформации.

Не е известно дали *ponesimod* или неговите метаболити се екскретират в кърмата и затова не трябва да се използва по време на кърмене.

*Natalizumab* е добре да се спре два месеца преди забременяване, въпреки че няма данни да е необходим период на изчистване преди зачеване. Не преминава плацентарната бариера през първия триместър на бременността, но през втория и третия триместър подлежи на активен транспорт през плацентата. Лечението трябва да се прекрати ако се установи непланивана бременност в периода на лечение. При експозиция на *natalizumab* по време на бременност, рутинното образно мониториране за ПМЛ би трябвало да продължи. Няма отношение към фертилността или вродените малформации на плода. Подновяване на терапията с *natalizumab* следва да се обсъди възможно най-скоро след раждането поради риска от пристъп на заболяването. Не се препоръчва по време на лактация. Не взаимодейства с хормонална контрацепция и няма отношение към нейната ефективност.

*Alemtuzumab* изисква спазване на ефективна контрацепция по време на лечението, както и 4 месеца

след последната инфузия. До 4 години след инфузия тироидната функция трябва да се проследява поради връзката ѝ с феталното благополучие. Бременност, настъпила в рамките на месец след приложение на *alemtuzumab* трябва да бъде интензивно проследявана. Забременелите след *alemtuzumab* подлежат на рутинното ежесечно лабораторно проследяване за период от поне 4 години след последната инфузия. Пациентките са застрашени от автоимунни заболявания като тиреоидни нарушения, имунна тромбоцитопенична пурпура, нефропатии и други. Поява на лекарствено индуцирана автоимунност по време на бременност би засегнала както майката, така и плода (най-често неонатална тиреотоксикоза). Кърменето се преустановява по време на всеки курс на лечение и 4 месеца след това. Не е известно да взаимодейства с хормоналната контрацепция, нито да има отношение към нейната ефективност.

*Cladribine* е противопоказан при бременни жени. При жени с детероден потенциал трябва да се изключи бременност преди започване на лечение с *cladribine* през първата и втората година и да се използва ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 6 месеца след последната доза. Препоръчително е жените да използват „двойна“ контрацепция със съчетание на перорален и бариерен метод, поради сериозния потенциален риск за плода при непланивана бременност. Жените, които са забременели по време на терапията, трябва да прекратят лечението. Мъжете, лекувани с *cladribine* също трябва да спазват стриктна контрацепция по време на терапията и 6 месеца след последна доза. Кърменето е противопоказано по време на лечението и в продължение на 1 седмица след последната доза. Не повлиява ефекта на хормоналната контрацепция.

*Ocrelizumab* изисква да се спазва ефективна контрацепция по време на терапията, както и в рамките

на 4 месеца след последната инфузия. При бременност, настъпила на фона на терапия с ocrelizumab се препоръчва мониториране на В-клетъчния брой на изложените новородени. Приложението на живи и живи атенюирани ваксини на тези деца трябва да се отложи до нормализиране на клетъчния брой. Ocrelizumab може да се използва по време на кърмене, като се започне няколко дни след раждането. Не е известно да взаимодейства с хормонална контрацепция или да има отношение към нейната ефективност.

*Ofatumumab* изисква да се спазва ефективна контрацепция по време на терапията, както и в рамките на 6 месеца след последната доза. Лечение с ofatumumab следва да се избягва по време на бременност, освен ако възможната полза за майката надвишава потенциалния риск за фетуса. Употребата на ofatumumab при жени през периода на кърмене не е проучвана. Не е известно дали ofatumumab се екскретира в кърмата. При хора екскреция на IgG антитела в кърмата има през първите няколко дни след раждането и скоро след това намалява до ниски нива на концентрация. Затова риск за кърмачето не може да се изключи през този кратък период. След това ofatumumab може да се използва по време на кърмене, ако е клинично необходимо. Ако пациентката е лекувана с ofatumumab до последните няколко месеца от бременността, кърменето може да започне веднага след раждането. Няма данни за ефекта на ofatumumab върху фертилитета.

*Siponimod* е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция поради риска за плода. Преди започване на лечението жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за съществуващия риск за плода, трябва да имат отрицателен резултат от тест за бременност и да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 10 дни след спирането му.

Приемът на *кортикостероиди* и други симптоматични медикаменти е необходимо също да се преустанови при бременност. Кратки курсове (3-5 дни) с prednisolone или methylprednisolone могат да се прилагат при пристъп само през II и III триместър.

Няма данни за нарастване на риска или за ребаунд феномен на заболяването в краткосрочен аспект след спиране на медикаментите модифициращи хода на заболяването, а от друга страна пациентката влиза в периода на протекция на заболяването от бременността. След раждането обаче, когато рискът от заболяване нараства е желателно веднага да се започне прилагането на медикаменти, модифициращи хода на заболяването. При това положение жената не бива да кърми, а детето се храни изкуствено. Ако пациентката не получава медикаменти, не само че няма противопоказания за кърмене, но то може да има и протективен ефект по отношение на активността на заболяването.

Няма специални изисквания към начинът на раждане, има предположения, които не са доказани, че трябва да се избягва спиналната анестезия.

Прилагането на орални контрацептиви не повлиява хода на заболяването, така че няма противопоказания за прилагане на контрацепция. Изключения правят пациентите с рядко срещаната форма на множествена склероза, при които пристъпите са тясно свързани с менструацията и контрацепцията може да повлияе добре хода на заболяването.

Няма противопоказания и за прилагане за хормоно-заместителна терапия по време на менопаузата. Симптомите на заболяването, които се влошават по време на менопаузата се повлияват от хормоно-заместителна терапия.

**Храненето и физическата активност** са обект на множество проучвания. Препоръчва се нормална физическа активност, аеробика и спортни занимания, които са приятни за пациента, но да се избяг-

ват прегряване, дехидратация, преумора и активност свързана с потенциално нараняване. Повишаването на телесната температура по време на активната физическа активност може да предизвика преходни симптоми (парестезии, замъглено виждане), които нямат дълготрайни последици и не са противопоказание за спортуване. Плуването не е противопоказано, ако водата не е топла. Пациентите със слабост в долните крайници могат да участват в спортна активност свързана с горните крайници (йога).

Няма доказателства, че някоя от предложените диети имат положителен ефект върху хода на заболяването. Широко популярна е диетата с ниско съдържание на мазнини, но досега стойността на тази диета не е доказана. На пациентите все пак се предлага диета богата на полиненаситени мастни киселини и витамин D, бедна на животински мазнини и спиране на тютюнопушенето.

**Ваксинациите** са безопасни при пациенти с МС. Има данни, че ваксинацията против грип и противотуберкулозната BCG ваксина намаляват честотата на пристъпите. Изключение е прилагането на ваксинация по време на пристъп или в много активен стадий на заболяването. По-добре е пациентите да използват противогрипна ваксина, защото грипът и другите вирусни заболявания са причина за 25% от всички пристъпи. Всички ваксинации са безопасни и при пациенти лекуващи се с медикаменти модифициращи хода на заболяването. Имунизациите са безопасни и при пациенти получаващи имunosупресивна терапия, с изключение на живите ваксини (варицела, морбили, рубеола, заушка). Необходима е индивидуална оценка полза/риск и съобразяване на времето за приложение на ваксинацията с цел повишаване на нейната ефикасност.

**Социалните и психологически аспекти** на заболяването са изключително важни. В началото на заболяването пациентите научавайки за тежката си

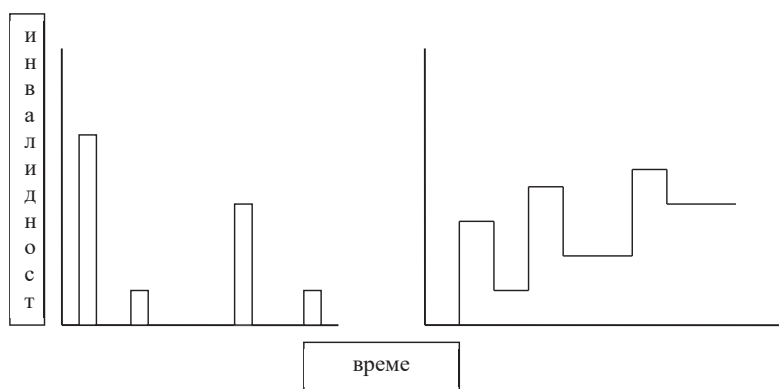
прогноза и несигурно бъдеще имат нужда от емоционална подкрепа. С нарастването на инвалидността пациентите вече не могат да изпълняват трудовите си задължения и в края на краищата спират да работят. По-късно те стават зависими в ежедневието от други хора, които се грижат за тях. Често техните съпрузи ги изоставят и пациентите трябва да се грижат сами за себе си. През различните стадии на заболяването пациентите се сблъскват с различни проблеми и трябва да бъдат подготвени за тях чрез своевременно обучение.

**Обучението** на пациентите трябва да започне с поставянето на диагнозата. На пациента трябва да се обясни естеството на заболяването и възможността за благоприятна прогноза. Необходимо е да се обясни хигиенно-диетичния режим, който трябва да спазва и да се посъветва да се предпазва от "алтернативни" методи на лечение. В началото на заболяването не е удачно пациента да се насочва към "общества на болните от множествена склероза", защото там ще срещне много пациенти с тежък неврологичен дефицит, за което той все още не е подготвен психически. Повечето пациентски брошури също са насочени към пациенти в по-напреднал стадий на заболяването. В по-късните стадии на заболяването подкрепата, която пациентът може да получи от различни асоциации и общества е изключително важна.

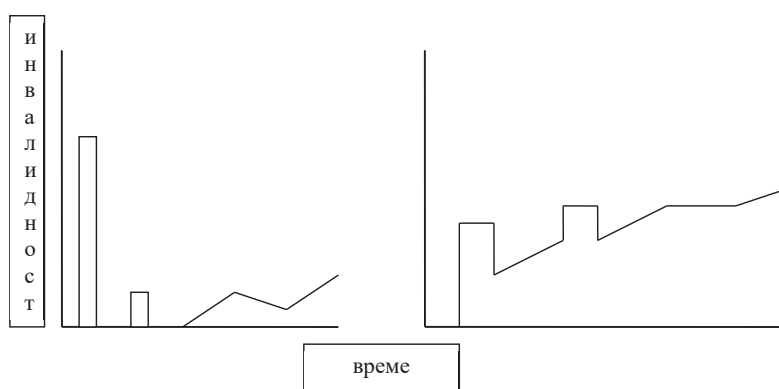
## Приложение 1.

### Форми на клинично протичане на МС според времевия профил

Пристъпно-ремитентна форма

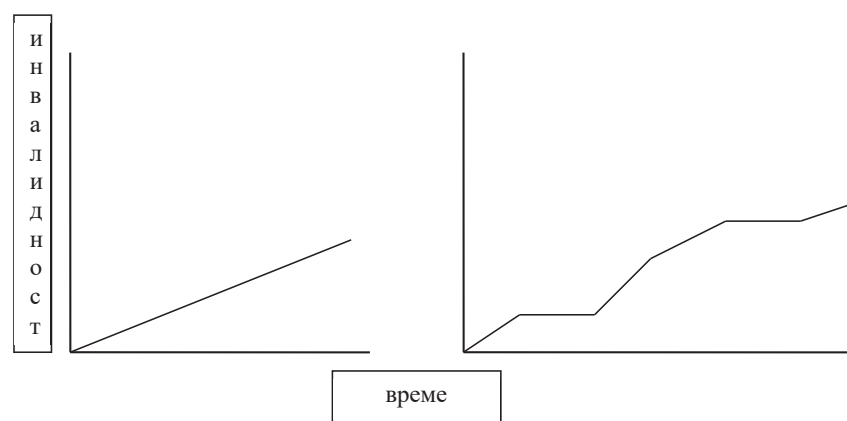


Вторично-прогресивна форма



01

Първично-прогресивна форма



**Приложение 2.**  
**Ревизирани през 2024 г. критерии на McDonald**  
**за диагноза на множествената склероза**

| Клинични симптоми     | Брой на лезиите с обективни клинични доказателства                                                | Допълнителни изследвания                                                                                                                                                                            |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 или повече пристъпа | 2 или повече                                                                                      | Не се изискват                                                                                                                                                                                      |
| 2 или повече пристъпа | 1 + ясни анамнестични данни за предишен пристъп, включващ лезия с различна анатомична локализация | Не се изискват                                                                                                                                                                                      |
| 2 или повече пристъпа | 1                                                                                                 | Дисеминация в пространството, демонстрираща се с нов клиничен пристъп или с МРТ                                                                                                                     |
| 1 пристъп             | 2 или повече                                                                                      | Дисеминация във времето, доказана с нов клиничен пристъп или МРТ (нови контрастиращи лезии) или с ликворни биомаркери.                                                                              |
| 1 пристъп             | 1                                                                                                 | Дисеминация в пространството (DIS) и дисеминация във времето (DIT), доказани чрез: <ul style="list-style-type: none"> <li>• МРТ</li> <li>• клинични данни</li> <li>• ликворни биомаркери</li> </ul> |

- Ако критериите на McDonald 2024 са изпълнени и няма по-добро обяснение за клиничното представяне, диагнозата е множествена склероза.
- Ако има съмнение за множествена склероза, поради наличието на клинично изолиран синдром, но критериите на McDonald 2024 не са изцяло изпълнени, диагнозата е възможна множествена склероза. Ако по време на оценката на състоянието възникне друга диагноза, която по-добре обяснява клиничната симптоматика, диагнозата не е множествена склероза.
- Въпреки че при първите две категории, за да се демонстрира разпространение в пространството и времето, не се изискват допълнителни изследвания, при всички пациенти, при които се предполага МС трябва да се направи МРТ, освен ако това е невъзможно.
- Освен това при пациенти с недостатъчни клинични доказателства за МС, както и при такива с клинични симптоми, различни от тези при клинично-изолирания синдром или с атипични за МС симптоми, трябва да се обмисли МРТ на гръбначен мозък или изследване на ликвор, подкрепящи множествена склероза. Ако се направи МРТ или други тестове (напр. ликвор) и те са отрицателни, трябва да се внимава с поставянето на диагнозата МС и да се обмислят алтернативни диагнози.
- Разумни анамнестични доказателства за минал пристъп, при липса на обективни данни за остатъчна неврологична находка, могат да послужат за доказателство за предишен пристъп, но най-малко един пристъп трябва да бъде подкрепен от обективна неврологична находка. При отсъствие на остатъчни обективни доказателства, е необходима предпазливост при поставяне на диагнозата МС.
- Наличието на специфични ликворни биомаркери може да подкрепи диагнозата множествена склероза и при определени обстоятелства да замести изискването за доказване на дисеминация във времето. Като такива могат да се използват олигоклонални IgG ивици в ликвора или повишени к-свободни леки вериги (kappa free light chains).
- Диагнозата може да бъде поставена по-рано, при наличие на типични клинични и образни находки, дори когато класическата дисеминация във времето не е ясно демонстрирана.

**Приложение 3.**  
**Ревизирани през 2024 г. МРТ критерии на McDonald**

| Дисеминиране на лезиите в пространството DIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Дисеминиране на лезиите във времето DIT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Дисеминиране в пространството може да се демонстрира с 1 или повече характерни за МС <math>T_2</math>-хиперинтензни лезии в 2 или повече от 4 области в ЦНС:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перивентрикулна</li> <li>• Корова или юстакортикална</li> <li>• Инфратенториална</li> <li>• Спинална</li> <li>• Оптичен нерв</li> </ul> <p>* При пациенти над 50 години 3 или повече перивентрикулни лезии, както и допълнителни находки: една или повече спинални лезии или олигоклонални ивици или kFLC в ликвора могат да подобрят диагностицирането на МС</p> | <p>Дисеминиране във времето може да се демонстрира с едновременното наличие на gadolinium-контрастирана и не контрастирана лезия по всяко време</p> <p>ИЛИ</p> <p>При наличието на нова <math>T_2</math>-хиперинтензна или gadolinium-контрастирана лезия при МРТ проследяване, сравнявайки с предходно, прието за базисно МРТ изследване, независимо от времето на базисното изследване.</p> |

### Приложение 4.

#### Лечение на пристъп с кортикостероиди

| Кортикостероид – форма                             | Приложение                                                                                                                                                  | Индикация                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Methylprednisolon</b><br>amp. 125 mg; 250 mg | 500–1000 mg i.v. в serum glucosae<br>500 ml<br>за 1 – 1,5 часа – 5 дни                                                                                      | Пулсова терапия – 5 дни при пристъп и при оптичен неврит<br>При много тежък (евент. със стволни симптоми) пристъп и остра МС по 1000 mg i.v. |
| <b>2. Methylprednisolon</b><br>amp. 20 mg; 40 mg   | – 80 mg i.m. 3 дни<br>- 60 mg общо 12 дни<br>- 40 mg сутрин<br>- 20 mg еднократно                                                                           | I вариант като “опашка” след интравенозната пулсова терапия                                                                                  |
| <b>3. Prednisolone F</b><br>tabl. 0,5 mg           | 12 tabl. = 6 mg<br>10 tabl. = 5 mg по 2-3 дни,<br>8 tabl. = 4 mg сутрин<br>6 tabl. = 3 mg еднократно<br>4 tabl. = 2 mg след закуска<br>2 tabl. = 1 mg       | II вариант като “опашка” след интравенозната пулсова терапия                                                                                 |
| <b>4. Prednisolone</b><br>tabl. 5 mg               | 12 tabl. = 60 mg<br>10 tabl. = 50 mg по 2-3 дни,<br>8 tabl. = 40 mg сутрин<br>6 tabl. = 30 mg еднократно<br>4 tabl. = 20 mg след закуска<br>2 tabl. = 10 mg | III вариант като “опашка” след интравенозната пулсова терапия                                                                                |

## Приложение 5.

## Симптоматично медикаментозно лечение на множествена склероза

| Симптом                                                                   | Медикамент, лекарствена форма mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Дневна доза mg                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Спастично повишен мускулен тонус                                          | Tizanidine (Sirdalud) tabl. 2, 4<br>Baclofen tabl. 10, 25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2 – 32<br>50 – 100                                                                              |
| Интенционен тремор                                                        | Isoniazid (Rimicid) tabl. 100 mg<br>$\beta$ -блокери (Propranolol) tabl. 25 и 40<br>Primidone (Mysolin, Liskantin) tabl. 250<br>Glutethimide tabl. 250                                                                                                                                                                                                                          | 800 – 1200<br>50 – 120<br>125 – 750<br>1000-4000                                                |
| Нарушена походка                                                          | Fampridine (Fampyra) tabl. 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 20                                                                                              |
| Тазово-резервоарни нарушения<br><i>Императивни позиви и инконтиненция</i> | Galanthamin (Nivalin) tabl. 5; 10; amp. 2,5; 5;<br>Nivabex sir. fl.<br>Tolterodine (Detrusitol) tabl. 1; 2<br>Oxybutynin (Driptane) tabl. 5; 10<br>Desmopressin (Adiuretin) fl. 500 m<br><br>Mirabegron (Betmiga) 25; 50                                                                                                                                                        | 10 – 30<br><br>2 – 4<br>10 – 20<br>1-4 капки в носа<br>2-3 пъти дневно<br>25-50                 |
| Ретенция                                                                  | Baclofen tabl. 10; 25<br>Diazepam tabl. 5; 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 20 – 40<br>10 – 15                                                                              |
| Нистагъм                                                                  | Baclofen tabl. 10; 25<br>Clonazepam (Rivotril) tabl. 0,5; 2<br>Gabapentin (Neurontin) tabl. 300; 400; 800; caps. 600                                                                                                                                                                                                                                                            | 50 – 100<br>0,5 – 4,0<br>2 – 3 g                                                                |
| Болки, парестезии и пароксизмални пристъпи                                | Amitriptyline dr. 25 mg<br>Gabapentin (Neurontin) tabl. 300; 400; 800; caps. 600<br>Pregabalin (Lyrica, Brieka) caps. 25; 50; 75; 100; 150; 200; 300<br>Carbamazepine (Tegretol) tabl. 200<br>Clonazepam (Rivotril) tabl. 0,5; 2<br>Phenytoin (Epilan, Phenhydan) tabl. 100<br>Lamotrigine (Lamictal) tabl. 5; 25; 50; 100<br>Topiramate (Topamax) tabl. 50; 100; 200; 300; 400 | 25 – 75<br>2 – 3 g<br>300-600<br>200 – 1200<br>0,5 – 4,0<br>300 – 400<br>100 – 300<br>100 – 200 |
| Умора                                                                     | Amantadine sulfat (PK-Merz) tabl. 100<br>Modafinil (Aspendos) tabl. 100                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 200 – 300<br>100-400                                                                            |

| Симптом                     | Медикамент, лекарствена форма mg                                                                                                                            | Дневна доза mg                            |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Депресия и невропатна болка | Amitriptyline dr. 25<br>Venlafaxine (Laroxine, Effectin) tabl. 75; 150<br>Mirtazapine (Remirta) tabl. 30; 45<br>Duloxetine (Dulsevia, Aritavi) caps. 30; 60 | 25 – 75<br>75 – 300<br>30 – 60<br>30 – 60 |
| Когнитивен дефицит          | Galanthamin (Nivalin) tabl. 5; 10<br>Donepezil (Aricept) tabl. 5; 10                                                                                        | 10 – 30<br>5 – 10                         |
| Вертиго                     | Dimenhydrinat (Dimenhydrinat) tabl. 50<br>Betahistine (Betaserc, Vertisan) tabl. 16<br>Cinnarizine/Dimenhydrinat (Arlevert 20 mg/40 mg)                     | 75 – 150<br>48<br>60 mg/120 mg            |

## Приложение 6.

## Нива на значимост по показателите за ефективност на терапията

| Показател                               | Ниско ниво на значимост                            | Умерено ниво на значимост                                       | Високо ниво на значимост                             |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Пристъпи</b>                         |                                                    |                                                                 |                                                      |
| <b>Честота/тежест</b>                   | Един лек пристъп годишно                           | Един умерен пристъп годишно                                     | Повече от 1 умерен или 1 тежък пристъп годишно       |
| <b>Възстановяване</b>                   | Бързо възстановяване след кортикостероидно лечение | Бавно възстановяване след кортикостероидно лечение              | Непълно възстановяване след кортикостероидно лечение |
| <b>Прогресия</b>                        |                                                    |                                                                 |                                                      |
| <b>EDSS&lt;3,5</b>                      | Промяна с <2 точки                                 | Промяна с 2 точки                                               | Промяна с >2 точки                                   |
| <b>EDSS&gt;4</b>                        | Промяна с <1 точка                                 | Промяна с 1 точка                                               | Промяна с >1 точка                                   |
| <b>Клинично установена прогресия</b>    | Без двигателни, минимални сетивни симптоми         | Умерени двигателни, когнитивни или по-изразени сетивни симптоми | Изразени двигателни, когнитивни и други симптоми     |
| <b>MPT</b>                              |                                                    |                                                                 |                                                      |
| Нови засилващи се от gadolinium лезии   | Промени в 2 категории                              | Промени в 3 категории                                           | Промени в >3 категории                               |
| Нови T <sub>2</sub> лезии               |                                                    |                                                                 |                                                      |
| Нарастващи T <sub>2</sub> лезии (товар) |                                                    |                                                                 |                                                      |
| Нови T <sub>1</sub> лезии               |                                                    |                                                                 |                                                      |
| Нарастващи T <sub>1</sub> лезии         |                                                    |                                                                 |                                                      |
| Нарастваща атрофия                      |                                                    |                                                                 |                                                      |

## Приложение 7.

### Скала за количествено отчитане на увредата на неврологичните функции на J. F. Kurtzke (1983 г.) – Expanded Disability Status Scale (EDSS)

#### А. Пирамидни функции

0 – Нормални

1-Патологични белези без функционален дефицит (несиметрична хиперрефлексия, отслабени или липсващи коремни рефлексии, патологични рефлексии от групата на Babinski и др.).

2-Минимален функционален дефицит (латентни парези).

3-Лека или умерена парапареза или хемипареза; тежка монопареза.

4-Изразена парапареза или хемипареза; умерена квадрипареза; моноплегия.

5-Параплегия, хемиплегия или изразена квадрипареза.

6-Квадриплегия.

V-Неизвестно

#### В. Церебеларни функции.

0 – Нормални

1-Патологични белези без функционален дефицит (дискоординационни разстройства, отчетени само при координационните проби, но без нарушение на походката или ежедневните манипулации).

2-Лека атаксия (локомоторна или на крайниците).

3-Умерена атаксия (локомоторна или на крайниците).

4-Тежка атаксия на крайниците, но съчетана с известно ефективно движение.

5-Невъзможност да се извършват координирани движения поради атаксията.

V-Неизвестно

X-Поставя се след всеки номер, ако парезите в крайниците пречат на точното отчитане.

#### С. Функции на мозъчния ствол

0 – Нормални

1-Патологични находки без функционален дефицит (напр. отпадна сетивна симптоматика).

2-Умерен нистагъм или друг лек дефицит.

3-Тежък нистагъм, изявена очедвигателна слабост или умерен дефицит на други краниални нерви.

4-Изразена дизартрия или друг изразен дефицит (лицева диплегия или офталмоплегия).

5-Невъзможност за гълтане или анартрия.

V-Неизвестно

#### Д. Сетивни функции

0 – Нормални

1-Снижен двумерно-пространствен или вибрационен усет само в един или два крайника.

2-Намален ставно-мускулен или дискриминационен усет в един или два крайника или снижен вибрационен усет в три или четири крайника.

3-Умерено намалена сетивност за допир и болка и/или загуба на вибрационната сетивност за един или

два крайника; или друга комбинация от симптоми – лека хипестезия за допир и болка и/или умерено намаление за всички проприоцептивни тестове в три или четири крайника.

4 – Забележително намалена сетивност за допир и болка или загуба на проприоцептивната сетивност, самостоятелно или комбинирано, в един или два крайника; или друга комбинация от симптоми – умерено намалена сетивност за допир и болка и/или силно намалена проприоцептивна сетивност в повече от два крайника.

5-Загуба на сетивност в един или два крайника; или друга комбинация от симптоми – умерено намалена сетивност за допир и болка и/или силно намалена проприоцептивна сетивност за по-голямата част от тялото без главата

6-Аналгезия и анестезия до шията.

V-Неизвестно

#### **Е.Тазоворезервоарни функции**

0 – Нормални

1-Лека неувереност, императивност, рядко ретенция.

2-Умерена неувереност, императивност, ретенция или рядко инконтиненция на урината.

3-Честа инконтиненция

4-Необходимост от почти непрекъсната катетризация.

5-Загуба на контрол върху пикочния мехур.

6-Загуба на контрол върху пикочния мехур и ректума.

V-Неизвестни

#### **Ф.Зрителни функции**

0 – Нормални

1-Скотом със запазен визус до 20/30.

2-Скотом и максимална зрителна острота в по-увреденото око (коригирана) от 20/30 до 20/59.

3-Голям скотом в по-увреденото око или умерено намаление на зрителните полета, но с максимална (коригирана) зрителна острота от 20/60 до 20/99.

4-По-увреденото око е с изразено намаление на зрителното поле и с максимална (коригирана) зрителна острота от 20/100 до 20/200; измененията са в степен 3 плюс максимална зрителна острота в по-слабо засегнатото око – 20/60 или по-малка.

5-По-увреденото око е с максимална (коригирана) зрителна острота под 20/200; измененията, означени в степен 4 плюс максимална зрителна острота на по-запазеното око 20/60 или по-ниска.

6-Измененията, означени в степен 5 плюс максимална зрителна острота на по-запазеното око 20/60 или по-ниска.

V-Неизвестно

X-Прибавя се към степените от 0 до 6 при наличието на темпорално побледняване на папилите.

#### **Г.Психични функции**

0 – Нормални

1-Промени в настроението (еуфория или депресия).

2-Леко спадане на мисловните процеси по отношение на абстракции или математически операции.

3-Умерено снижение на паметта, нарушение в съжденията и умозаклученията.

4-По-тежко психично нарушение с известна дезориентация.

5-Деменция

V-Неизвестни

H-Други функции

0-Няма нарушения

1-Има някаква друга находка – определя се каква.

V-Неизвестно

### Скала за отчитане на общия функционален дефицит по J. F. Kurtzke (1983 г.)

0-Нормален неврологичен статус (всички функционални системи са на степен 0); възможни са „Психични функции“ на степен 1.

1-Липсва функционален дефицит, минимални белези в една функционална система (ФС). Една ФС е на степен 1, с или без „Психични функции“ на степен 1, останалите системи са на степен 0.

1,5-Липсва функционален дефицит, минимални белези в повече от една ФС (повече от една ФС е на степен 1; с или без „Психични функции“ на степен 1).

2-Минимален функционален дефицит в една ФС (една ФС е на степен 2, другите са на степен 0 или 1).

2,5-Минимален функционален дефицит в две ФС (две ФС са на степен 2, другите са на степен 0 или 1).

3-Умерен функционален дефицит в една ФС (една ФС е на степен 3, другите са на степен 0 или 1); или лек функционален дефицит в три или четири ФС (три/четири ФС на степен 2, другите на 0 или 1), пациентът е напълно подвижен.

3,5-Напълно подвижен, но с умерен функционален дефицит в една ФС (една ФС е на степен 3) и една или две ФС на степен 2; или две ФС на степен 3; или 5 ФС на степен 2 (останалите са на степен 0 или 1).

4-Относително тежък дефицит, макар че пациентът е напълно подвижен и способен да се самообслужва и е на крака 12 часа от денонощието (тежка инвалидизация, съответстваща на една ФС на степен 4, другите са на степен 0 или 1) или комбинация от ФС на по-малки степени, превишаващи 3,5 по скалата. Способен да ходи 500 метра без чужда помощ или почивка.

4,5-Напълно подвижен без чужда помощ, движи се изправен през по-голямата част от деня, способен да работи през целия ден (сравнително тежка инвалидизация, съответстваща на една ФС на степен 4, другите са на степен 0 или 1) или комбинация от ФС на по-малки степени, превишаващи 4 по скалата. Способен да ходи 300 метра без чужда помощ или почивка.

5-Подвижен без чужда помощ или почивка до 200 метра, тежка инвалидизация, достатъчна да смути сериозно ежедневните дейности (една ФС на степен 5, другите са на степен 0 или 1; или комбинация от ФС на по-малки степени, превишаващи 4 по скалата).

5,5-Подвижен без чужда помощ или почивка до 100 метра. Половината от деня може да работи, но при специални условия (една ФС на степен 5, другите са на степен 0 или 1; или комбинация от ФС на по-малки степени, превишаващи 4 по скалата).

6-Ходенето е с едностранно постоянно подпомагане с бастун или патерица или с двустранно непостоянно подпомагане и е възможно да измине до 100 метра с или без почивка (повече от две ФС са на степен 3+).

6,5-Ходене при постоянно двустранно подпомагане с бастун или патерица до 20 метра без почивка (повече от две ФС са на степен 3+).

7-Неспособен да ходи повече от 5 метра, дори с помощ; по същество ограничен на стандартен инвалиден стол; сам се прехвърля на него и сам се движи с него около 12 часа дневно (комбинация от повече от една ФС на степен 4+, много рядко само „Пирамидна система“ на степен 5).

7,5-Неспособен да направи повече от няколко крачки, прикован на стандартен инвалиден стол, необходима е помощ за прехвърляне на него; трудно се придвижва, трябва да се използва механизирана количка (с електродвигател или с друг вид задвижване); (комбинация от повече от една ФС на степен 4+).

8-Ограничен на легло, стол или механизирана количка, може да движи крайниците си и ефективно да използва ръцете (комбинация от няколко ФС на степен 4+).

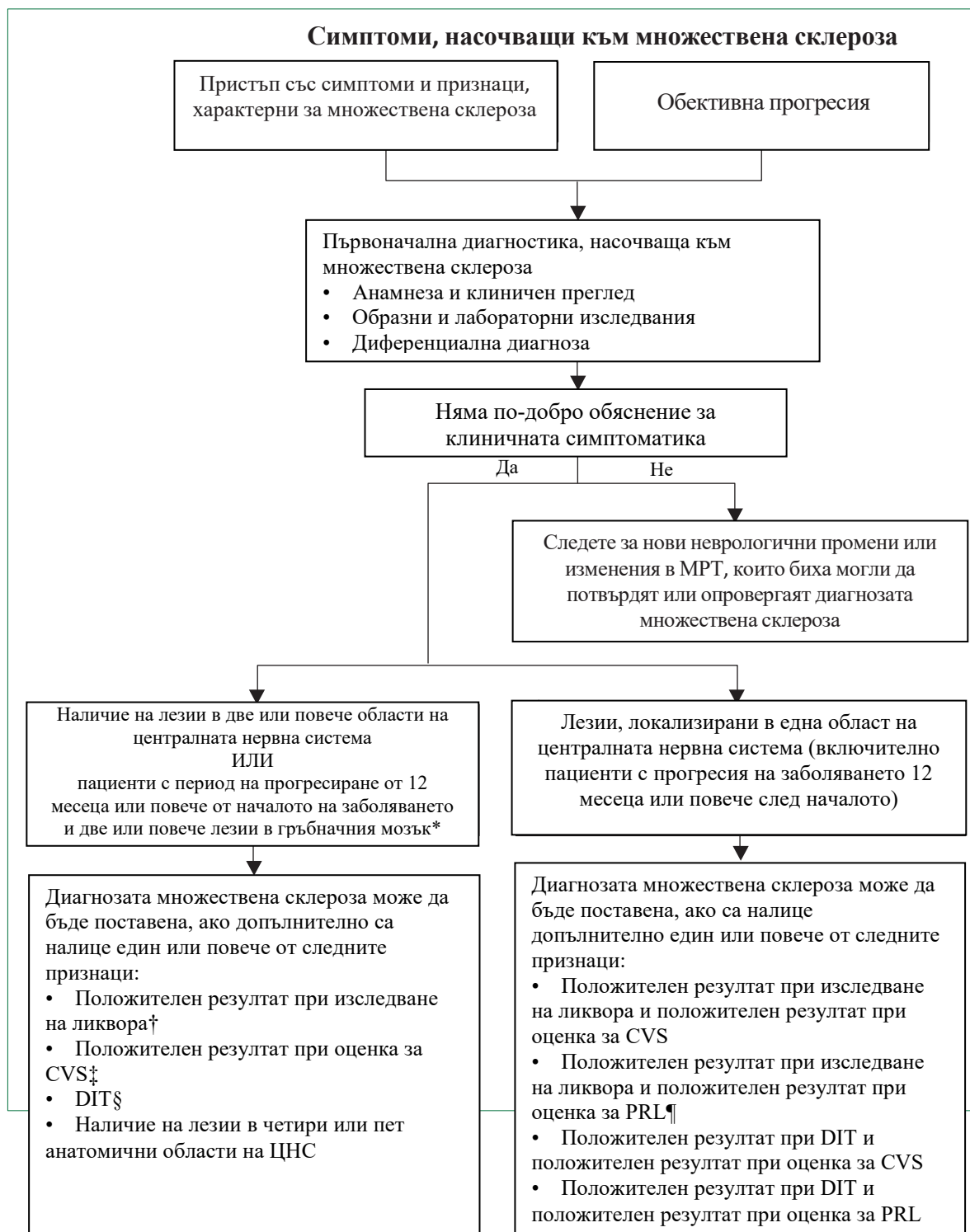
8,5-Прикован на легло, извършва минимални движения с ръцете (комбинация от няколко ФС на степен 4+).

9-Напълно безпомощен пациент на легло, може само да комуникира и да преглъща (комбинация от ФС на степен 4+).

9,5-Пациентът е напълно безпомощен, неспособен да комуникира и да преглъща добре (почти всички ФС са на степен 4+).

10 -Смърт от МС.

## Приложение 8.



**Диагностичен алгоритъм за пристъпно ремитентни и първично-прогресиращи форми на множествена склероза**

CVS = признак на централната вена. DIT = разпространение във времето. PRL = лезия с парамагнитен контур.

\*При пациенти, при които прогресията на заболяването от появата на симптомите е продължила 12 месеца

или повече, наличието на две или повече лезии в гръбначния мозък се счита за доказателство за пространствено разпространение и отговаря на критериите за наличие на лезии в две локализации в ЦНС.

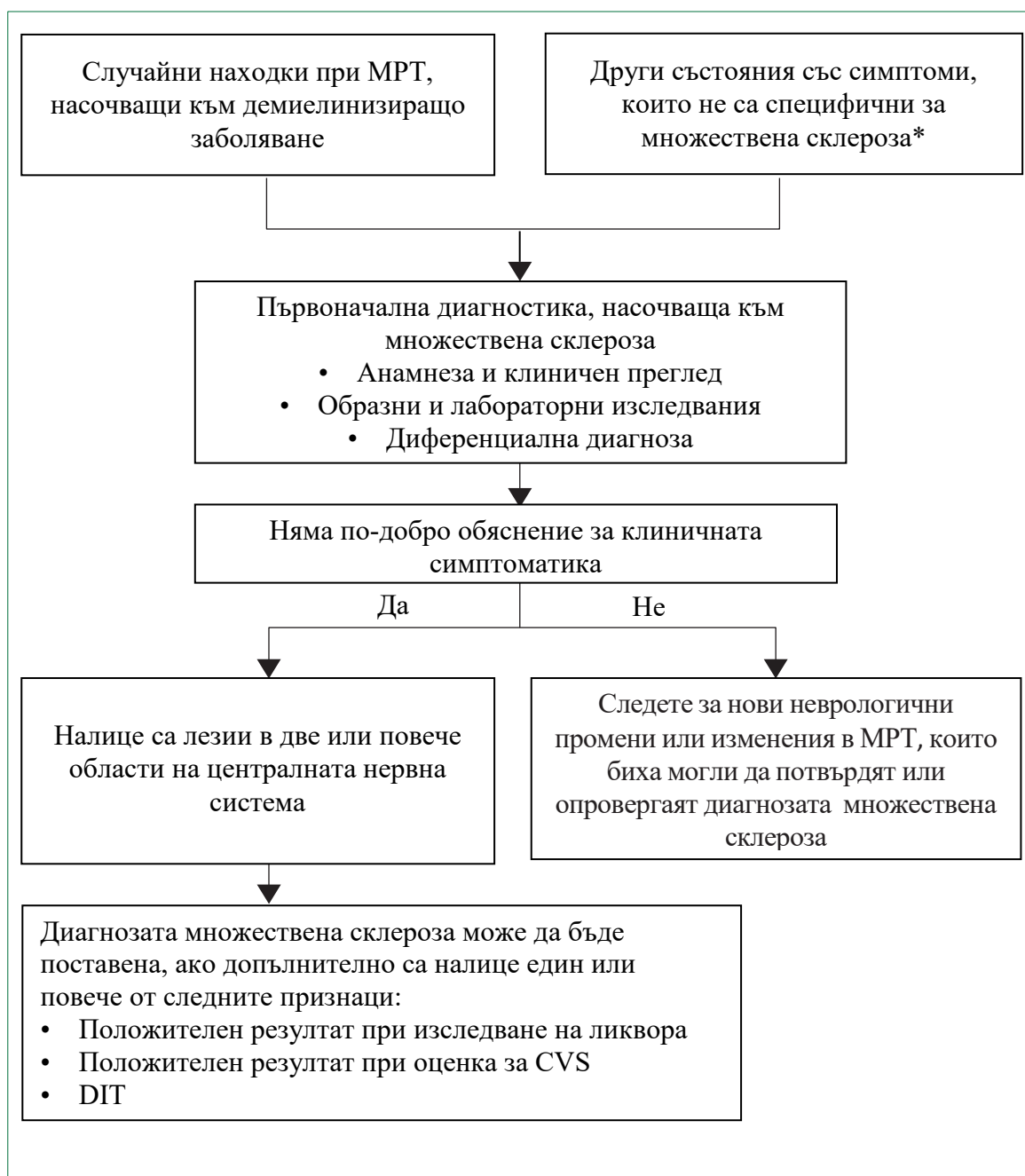
† Положителният резултат за ликвор се доказва чрез наличието на олигоклонални ленти или свободни леки вериги капа.

‡ Положителният CVS се доказва чрез наличието на шест или повече лезии с CVS; ако на МРТ се наблюдават по-малко от шест лезии в бялото вещество, броят на CVS-положителните лезии трябва да надвишава броя на CVS-отрицателните лезии.

§ DIT се доказва чрез наличието на една или повече нови  $T_2$  лезии или една или повече гадолиний-положителни лезии, или клиничен пристъп.

¶ Положителният PRL се доказва чрез наличието на един или повече PRL.

## Приложение 9.

**Диагностичен алгоритъм за радиологично изолиран синдром и други неспецифични за МС прояви**

CVS = признак на централната вена. DIT = разпространение във времето.

\*Клиничната картина може да включва:

(1) симптоми или признаци, припокриващи се с тези на множествената склероза, но без характерни пристъпи; или (2) пароксизмални симптоми (напр. тригеминална невралгия), епилептични гърчове и други симптоми.





