Volume 15 Supplement 1 January 2018

Двигателни Нарушения

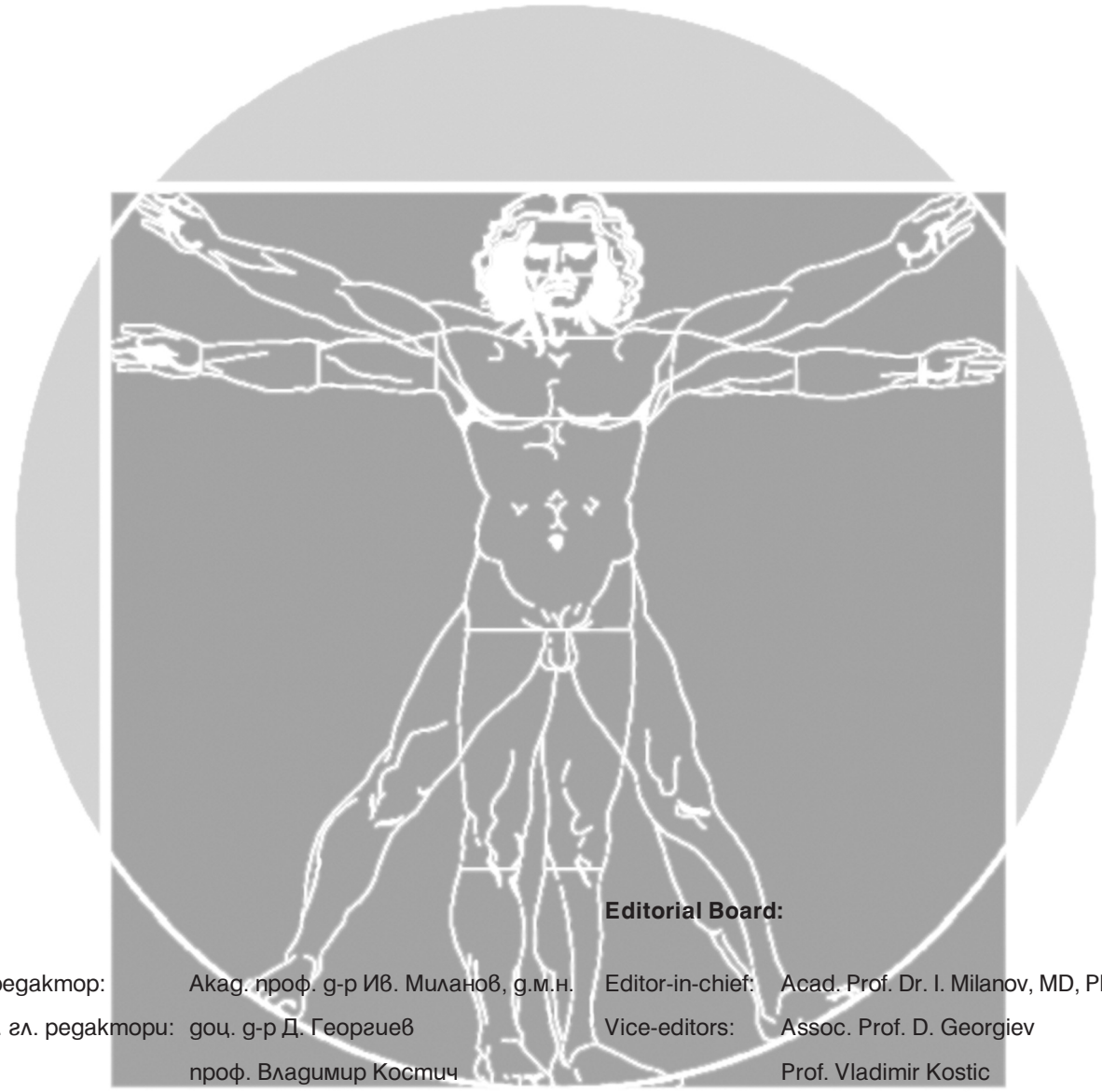
Movement Disorders

Bulgaria

Официално издание на Сдружение "Асоциация двигателни нарушения и множествена склероза" и Българска асоциация по клинична ЕМГ и евокирани потенциали

Official journal of the Association movement disorders and multiple sclerosis and Bulgarian Association of clinical EMG and evoked potentials

ISSN 1312–4676



Editorial Board:

Гл. редактор:	Акад. проф. д-р Ив. Миланов, д.м.н.	Editor-in-chief:	Acad. Prof. Dr. I. Milanov, MD, PhD, Dsc.
Зам. гл. редактори:	доц. д-р Д. Георгиев	Vice-editors:	Assoc. Prof. D. Georgiev
	проф. Владимир Костич		Prof. Vladimir Kostic
Членове:	проф. д-р П. Стаменова	Members:	Prof. P. Stamenova
	проф. д-р И. Търнев		Prof. I. Turnev
	проф. д-р М. Даскалов		Prof. M. Daskalov
	чл. кор. проф. д-р Л. Трайков		Prof. Dr. L. Traykov, MD, PhD, Dsc.
	доц. д-р И. Райчев		Assoc. Prof. I. Raychev
	доц. д-р Д. Богданова		Assoc. Prof. D. Bogdanova
	доц. д-р С. Иванова		Assoc. Prof. S. Ivanova
	доц. д-р Н. Топалов		Assoc. Prof. N. Topalov
Научен секретар:	д-р Е. Чорбаджиева	Scientific secretary:	Dr. E. Chorbadzhieva

СЪДЪРЖАНИЕ

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

БЪЛГАРСКИ АЛГОРИТЪМ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА 5

CONTENTS

Edited by
Acad. Prof. Dr. I. Milanov, MD, PhD, DSc

BULGARIAN ALGORITHM FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS.....5

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

Българската Асоциация за Двигателни Нарушения издава списание "Двигателни нарушения", два броя годишно. В него ще се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията, свързани с проблемите на двигателните нарушения (Паркинсонизъм, Дистонии, Хорея, Множествена склероза, Невро-мускулни заболявания, Заболявания на периферната нервна система и др.). Приемат се само непубликувани материали. В списанието ще се поместват актуална информация, рецензии на статии и книги.

Статиите трябва да бъдат отпечатани на компютър на двоен интервал на лист със стандартен размер А4. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Графиките, фигурите и илюстрациите трябва да бъдат отпечатани всяка на отделен лист.

НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТАТИИТЕ:

Заглавна страница

Пълно заглавие, имената на авторите, институцията, в която работят, означена с цифра зад името им, ако авторите работят на различни места, пълен адрес за кореспонденция.

Резюме

Трябва да е отпечатано на отделна страница, както на английски така и на български език и дължина 30 реда. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, целите на проучването, контингент, методики и получени резултати, обсъждане. Резюмето завършва с ключови думи, подредени по азбучен ред и адрес за кореспонденция.

Оригинални статии и кратки научни съобщения

Те трябва да съдържат: въведение, контингент и методики, резултати, обсъждане и литература. Те се разграничават с подзаглавия на всяка една от тези части. Оригиналните статии трябва да бъдат до 8 стандартни страници, а кратките научни съобщения - до 4 страници, включително илюстрации, таблици, резюме и литература. Таблиците и илюстрациите са номерирани с арабски цифри.

Обзорни статии

Те трябва да съдържат резюме и литература и да бъдат до 10 страници.

Таблици и илюстрации

Всяка таблица или илюстрация да се представя на отделен лист. На гърба им да се отбелязва с молив авторите и заглавието на материала, както и вертикалната посока със стрелка. За публикуване на снимки, същите трябва да бъдат ясни и черно-бели фотографии. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора.

В текста на ръкописа трябва точно да бъдат обозначени местата за включване на таблиците и фигурите. Мерителните единици да се представят в SI и да се изписват на латиница.

Литература

Да не съдържа повече от 20 заглавия за научните съобщения и до 30 за обзорните, като се отпечатват на отделен лист, на двоен интервал. Авторите се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях - тези на латиница. Заглавията на цитираните статии се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от литература.

Пример

Научна статия

Jahanshahi, M., Rowe, J., Fuller, R. Cognitive Executive Function in Dystonia. Movement Disorders, 2003, 18, 1470-1481.

Глава от книга

Ferrari, M.D., Haan, J. Drug treatment of migraine attacks. In: Headache, Goasdby, P.J., Silbertein, S.D., eds. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997, 117-131.

Книга

Cummings, J.L. and Benson, D.F. Dementia: A Clical Approach. Second ed. Boston: Buterworth-Heinemann, 1992, pp.348

Публикациите трябва да се изпращат на e-mail: elena_8_3@abv.bg или записани на диск на адрес:

Акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н;
УМБАЛНП "Св. Наум"
ул. "Любен Русев" №1; София 1113

INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS

"Movement Disorders" is a journal, publishing original articles on various movement disorders topics (Parkinsonism, Dystonia, Chorea, Multiple Sclerosis, Neuromuscular Diseases, Peripheral Nervous System diseases, etc.) twice a year. Manuscripts are considered for publication provided they have not been published elsewhere. All articles undergo peer review. The journal publisher reviews, scientific articles, short communications, case reports, and letters to the editor. All materials must be submitted in English. Reviewes should not exceed 10 standard type-written pages (30 lines, 60 characters per line). The limit for scientific articles is 8 pages; for short communications and case reports - 4 pages, including the title page, abstract, tables, figures, and references; and for letters to the editor - 1 page.

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

Title page should include:

a. Title

b. Name(s) of the author(s).

c. Name(s) of the institution(s) where work was carried out. If there are more than two authors from different institutions their names should have a reference superscript index.

d. Detailed mailing address

Second page should include a brief abstract (30 lines) organized in Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, and Keywords (no more than 6) in an alphabetical order.

The articles should have the following sections:

Introduction, Materials and Methods, Rezults, Discussion, Conclusions, References, and Legends. All data should be given in Si. All abbreviations should be explained when appearing for the first time.

Figures:

All figures should be numbered and submitted on separate sheets. The first author's name and the number of the figure should be placed on the back of each figure sheet.

Pictures:

Only black and white, high contrasr, high quality glossy photographic prints should be submitted. Colored illustrations will be included in the journal at extra cost.

Tables:

All tables should be numbered and submitted on separate sheets including appropriate headers and captures with a minimum explanatory text. The location of the figures, pictures, and tables should be indicated with a pencil in the text.

References:

Citations of articles in the text should be supplemented by reference numbers in brackets. The list of citations should be organized in an alphabetical order according to the first author's last name. References may contain up to 30 titles for reviews, up to 20 for articles, and up to 10 for short communications. The journal should be abbreviated according to Index Medicus.

Examples of references:

Jahanshahi, M., Rowe, J., Fuller, R. Cognitive Executive Function in Dystonia. Movement Disorders, 2003, 18, 1470-1481.

Ferrari, M.D., Haan, J., Drug treatment of migraine attacks. In: Headache. Goasdby, P.J., eds. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997, 117-131.

Cummings, J.L. and Benson, D.F. Dementia: A Clical Approach. Second ed. Boston: Buterworth-Heinemann, 1992, pp.348.

Please submit the manuscript to email:
elena_8_3@abv.bg.

Acad. Prof. Dr. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc,
Editor-in-chief of "Movement Disorders"
University Hospital "St. Naum"
Department of Neurology,
Ljuben Russev str. 1
1113 Sofia, Bulgaria

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

Днес, 23.1.2018 г., ние долуподписаните специалисти достигнахме до консенсус за диагноза и лечение на множествена склероза:

Акад. проф. Иван Миланов .....

Чл. кор. проф. Лъчезар Трайков .....

Проф. Ивайло Търнев .....

Проф. Параскева Стаменова .....

Проф. Марин Даскалов .....

Проф. Венета Божинова .....

Проф. Димитър Масларов .....

Проф. Захари Захариев .....

Проф. Ара Капрелян .....

Проф. Любомир Хараланов .....

Проф. Красимир Генов .....

Проф. Мария Манова .....

Доц. Соня Иванова .....

Доц. Димитър Георгиев .....

Доц. Десислава Богданова .....

БЪЛГАРСКИ АЛГОРИТЪМ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА

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

София, 23.1.2018 година

По инициатива на:

Асоциация за двигателни нарушения и множествена склероза

Българско дружество по неврология

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.

МС показва географски и расови различия в своето разпространение по света. По-често е в северните географски зони и сред бялата раса.

Болестността в България е 44,5/100 000 население, а заболяемостта е 1,03/100 000 население. Тези данни показват, че в България боледуват около 3600 души, а всяка година се разболяват нови 80. Тези показатели са от 1997 г. и се различават от болестността в съседните страни и във високо-рисковите средноевропейски зони, която надминава 100/100 000 население. Нарастването на болестността и заболяемостта е свързано вероятно с по-добрата и ранна диагностика. Ако приемем, че в България има двойно нарастване на показателите, броя на боледуващите пациенти е около 7 000 и всяка година се разболяват нови около 160 души.

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 5950 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 4340 болни за страната**) се установява инвалидизация, по-малка от 5 по скалата на Kurtzke.

При *вторично прогресираща форма* се наблю-

дава постепенна акумулация на невъзвратима инвалидност, с или без отделни пристъпи, малки ремисии и плата. 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 от болните (10%). При нея симптомите и дефицитът се влошават постоянно и бавно от началото, без ясно отграничими пристъпи или ремисии независимо, че могат да се наблюдават плата 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 *степента 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 МС 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.

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 Polman и сътр. през 2010 година критерии на McDonald* (приложение 2). В тях вместо МРТ критериите на Barkhof и Tintore за дисеминация на МРТ лезиите във времето и пространството, се използват утвърдените от Европейската многоцентрова изследователска мрежа за сътрудничество при проучване на МРТ при МС (MAGNIMS), опростени критерии на Swanton и сътр. Намаляват се до минимум необходимите зони на мозъка, които трябва да се изследват. При определянето на дисеминацията в пространството не е необходимо лезиите да са усилени с gadolinium, защото това е показател за дисеминация във времето, а не в пространството. При пациенти със стволови или спинални клинични симптоми съответните МРТ лезии не участват в преброяването на лезиите. Дисеминацията на лезиите във времето според новите критерии може да се докаже от наличието едновременно на усилваща се от gadolinium и неусилваща се лезия при едно и също изследване, без да се налага последващо МРТ изследване, което да докаже дисеминация във времето. Ясно е, че двете демиелинизиращи лезии не са се появили по време на един и същ демиелинизиращ епизод, а тяхното едновременно наличие показва 2 или повече епизода, появили се по различно време. Необходимо е обаче да сме сигурни, че усилващата се от контраст лезия не се дължи на друго заболяване. Основен проблем остава отдиференцирането на типичните за множествена склероза лезии от такива настъпващи при други заболявания. Ако при пациента не се установят едновременно усилващи се и неусилващи се от контраст лезии, е необходимо да се изчака появата на нов клиничен пристъп или да се извърши последващо МРТ изследване, без да се дефинира срока, в който трябва да бъде извършено.

В новите критерии ликворното изследване и зрителните евокирани потенциали вече се смятат за излишни екстри при диагностика на пристъпно-ремитентната форма. Пациентите които ще имат позитивна находка от двете изследвания ще имат достатъчно МРТ лезии, с които да се установи дисеминация в пространството, съгласно критериите. Приложението на ликворното изследване се запазва само при диагностика на първично прогресиращата форма и се включва само наличието на олигоклонални фракции, а не количественото определяне на интратекалната синтеза на IgG.

За диагностициране на първично прогресиращата форма на множествена склероза се изисква наличие на една година прогресия, но се прилагат нови МРТ критерии за дисеминация в пространството: наличие на 2 от 3 критерия: - 1 или повече T_2 лезии в поне 1 типична за множествената склероза област (перивентрикулна, юкстакорова или инфратенториална), - 2 или повече T_2 лезии в гръбначния мозък, - позитивна ликворна находка (олигоклонални фракции или повишен IgG индекс).

Използват се диагностичните категории „множествена склероза“, „възможна множествена склероза“ и „не е множествена склероза“. В случаи, че клиничните критерии са изпълнени напълно, се поставя диагнозата множествена склероза. Ако не могат да бъдат напълно изпълнени, диагнозата е възможна множествена склероза. Ако критериите

не могат да бъдат дори частично изпълнени, диагнозата се отхвърля.

Клиничната диагноза, базирана на обективна клинична находка за 2 пристъпа е по-сигурна. 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 множествена 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 демиелинизация в област на ЦНС, за която има анамнестични данни, че е била засегната със съответните неврологични симптоми.

С новите 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. В новите диагностични критерии се дава възможност при пациенти с CIS, диагнозата да се постави чрез МРТ.

Радиологично изолиран синдром представлява наличието на МРТ аномалии, подозрителни за множествена склероза, без клинични симптоми. Все по-честото използване на МРТ в ежедневната практика доведе до инцидентно откриване на неспецифични T_2 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 МРТ промените през следващите 3 години и развитие на клинично изолиран синдром след 5 години. При 80% от тях се развива множествена склероза.

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, общопрактикуващия лекар 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 от Polman и сътр. през 2010 г. диагностични критерии, 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 терапевтични 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 поблед-няване на папилите, като симптом на прекаран ретробулбарен неврит.

Оптичната кохерентна томография (ОКТ) дава информация за атрофия или оток на специфични слоеве на ретината. При неврит на зрителния нерв и патология на ганглийните клетки аксоните претърпяват ретроградна дегенерация и се установява изтъняване на ретинния слой от влакна. Изследването на зрителния нерв може да служи за оценка на невродегенерацията в централната нервна система. Промените в ретината корелират с активността на множествената склероза.

2. Неврофизиологични изследвания: зрителни, стволови слухови, моторни и соматосензорни предизвикани потенциали. С тях се търсят лезии в централната нервна система (ЦНС) при болни с оскъдни 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 латентности на компонента P100, при запазена форма на вълните. 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 сканирания, серийни изобразявания, gadolinium DTPA (Magnevist) натоварено сканиране 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).

С оглед сравняване на броя на лезиите при МРТ изследване проведено в различно време се измерва *„товарът на заболяването“*, с който се означава общата площ на T_2 лезиите, измерена в mm^2 .

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 (потискащо течностите инверзионно възстановяване) усилва контраста 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 юкстракоровите в сивото мозъчно вещество.

Gadolinium е контраст, който се използва за повишаване на чувствителността на T_1 изобразяването. В клиничната практика се използва предимно контрастите Magnevist и по-силно концентрираният Gadovist, който повишава чувствителността на изследването. 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.

МРТ диагнозата изисква да се установят данни за дисеминация на лезиите в пространството (мозъка) и времето - поне някои от лезиите трябва да показват контрастно усилване под формата на „отворен пръстен". Специфичната локализация на лезиите е в corpus callosum, перивентрикулно или субтенториално в ствола, малкия мозък и шийния отдел на гръбначния мозък. Поне една от лезиите трябва да бъде разположена перивентрикулно или инфратенториално. Типичната форма е овоидна, а размерът на лезиите 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 МРТ са характерни, но не са специфични за множествена склероза. Засилването на лезиите с gadolinium и наличието на лезии в corpus callosum са важен симптом, защото те не са типични за съдови увреждания. Формата и ориентацията на лезиите в corpus callosum са важни, защото възпалението при множествена склероза е 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 специфично за множествена склероза, защото такива лезии не се появяват с възрастта. 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 МРТ находката като самостоятелен критерии за започване, продължаване, промяна или спиране на имуномодифициращото лечение не е обосновано. Корелацията между МРТ лезиите, клиничната находка и клинично установената инвалидност е умерена.

МРТ 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 черепна ямка.

Диференциалната диагноза на МРТ 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 МРТ лезиите са необичайни. Най-специфичната находка е наличието на олигоклонални ивици при агаргова и агарозна електрофореза и при изоелектрично фокусиране. При пациенти с множествена склероза се установяват два типа абнормности в ликвора, показващи наличие на имунно-медииран патологичен процес:

1. Наличие на олигоклонални IgG фракции в ликвора, установени за предпочитане чрез изоелектрично 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 mm3.

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 ревизираните 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. Монофазни демиелинизиращи заболявания

Острият дисеминиран енцефаломиелит започва след прекарана вирусна инфекция или имунизация. Това монофазно, възпалително демиелинизиращо заболяване се развива по-често при деца. Започва остро, с повишена температура, общомозъчна симптоматика, мултифокални неврологични симптоми и епилептични припадъци. Лезиите при МРТ изследването могат да бъдат идентични на тези при множествена склероза, но по-често са обширни, с неясни очертания. Албуминът в ликвора е повишен.

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.

Синдромът (болестта) на Devic (neuromyelitis optica) протича монофазно, по-рядко с повторни пристъпи, с остро двустранно или едностранно засягане на зрителния нерв, папилит и последващ миелит с параплегия. Засяга деца и млади хора на средна възраст 25 години. МРТ на главния мозък може да покаже перивентрикулни демиелинизиращи лезии. В гръбначния мозък се установяват лезии в централната част, обхващащи три и повече сегмента. Съгласно критериите на Mayo clinic от 2006 г., диагнозата е сигурна при наличие на оптичен неврит, остър миелит и поне 2 от трите допълнителни критерия: - МРТ съседни лезии на гръбначния мозък, обхващащи три и повече сегмента, - МРТ лезии на главния мозък, които не отговарят на диагностичните критерии за множествена склероза, -серопозитивност за NMO-IgG (AQP4).

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 различи 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 поствирусни и поствакцинални зрителни невропатии, а също така такива и при колагенози. Трябва да се изключи и хередитарната оптична атрофия на Leber.

Концентричната склероза на Balo 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.

Дифузната склероза на Schilder се характеризира с двустранна хемисферна демиелинизация в детска възраст. Клинично се проявява 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.

2. Автоимунни заболявания

Болестта на Behcet е мултисистемно възпалително заболяване, което засяга и ЦНС. Често се засягат зрителните нерви и миелона. Кожно-лигавичните улцерации по устната лигавица и перинеума са типични. Ликворната и МРТ находка са много подобни на тези при МС, но при МРТ се намират лезии на дълбокото сиво вещество и лептоменингеални промени.

Системният lupus erythematosus е мултиорганно автоимунно заболяване с флуктуиращо 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 сълзните жлези, което в 25% засяга и ЦНС с клинична картина близка до тази на МС. Протичането е най-често пристъпно-ремитиращо, МРТ показва множествени перивентрикулни лезии, 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-ремитиращ ход. При ликворното изследване може да се установи олигоклоналност. МРТ показва промени както при МС, но при контрастно изследване с gadolinium е характерно лептоменингеалното усилване.

3. Съдови имунни заболявания

Антифосфолипидният синдром може да про-

тече с прогресираща миелопатия, спиноцеребеларно увреждане или синдром от типа на neuromyelitis optica. При МРТ изследване се установяват дифузни или конфлуиращи 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.

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 силно лезиите при множествена склероза. За поставяне на диагнозата е необходимо изследването на СУЕ, антинуклеарни антитела, МР ангиография и мозъчна биопсия.

Синдромът на Sneddon се наблюдава при млади хора и протича с livedo reticularis и повтарящи се инсултоподобни пристъпи. При МРТ се установяват множество малки лезии в бялото и сиво мозъчно вещество, 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 когнициятa, езика и зрението. По-рядко има флуктуиращо протичане, което наподобява множествена склероза. При МРТ се откриват T_2 лезии в бялото мозъчно вещество, обикновено по-конфлуиращи, 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_2 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 находката зависи от стадия на заболяването и включва инфаркти, неспецифични лезии на бялото мозъчно вещество, гуми и менингеално усилване. Диагнозата се поставя въз основа на резултатите от серологичното и ликворно изследване на VDRL, серологично изследване на микрохемаглутинационен тест за Treponeta pallidum.

HIV-1 левкоенцефалопатията се предиз-

вика 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_2 лезии в бялото мозъчно вещество, които са по-големи и по-конфлуиращи 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

Адренолевкодистрофията е генетично заболяване свързано с натрупване на много дълговерижни мастни киселини (VLFA). Х-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 парапареза, 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 и МРТ изследвания показват изменения като при МС.

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_2 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_2 лезии в бялото мозъчно вещество, идентични с лезиите при множествена склероза. Не се установяват ликворни промени. Диагнозата се потвърждава чрез ДНК изследване.

CADASIL (церебрална автозомно-доминантна артериопатия със субкорови инфаркти и левкоенцефалопатия) е свързана с 19 хромозома. Първите симптоми се проявяват между 30 и 50 годишна възраст с повтарящи се инсултоподобни епизоди и последващо развитие на деменция. При МРТ се установяват множествени подкорови лезии. Нормалният ликвор и генетичният анализ помагат за поставянето на диагнозата.

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

Недостатъчност или дизметаболизъм на витамин B_{12} (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 краниo-цервикалната област.

Миелопатията с прогресивно развиваща се пара- или квадрипареза в средна възраст трябва да се отдиференцира 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 преднорогова 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 B_{12}
5. Интракраниални тумори
6. Малформация на Arnold Chiari

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

1. СПИН
2. Малкомозъчни дегенерации
3. Митохондриална енцефалопатия
4. Цереброваскуларни заболявания
5. 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 множествена 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 3) и симптоматично лечение (Приложение 4) в болнични условия, в зависимост от тежестта на пристъпа.
- Терапия на втора линия при липса на ефект от проведения кортикостероидния 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, имуносупресивно и стабилизиращо кръвно-мозъчната бариера действие. Лечението води до намаляване на активираните 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, антивъзпалителният 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.

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 ре-

цепторни 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 последействие.

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 заместват 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. До този момент всички медикаменти от тази група се прилагат при *пристъпно-ремитентен ход* на заболяването. При болни с *вторично прогредиентен ход* на множествената склероза клинична ефективност е доказана само за интерферон бета-1в.

Лечението се започва с ***медикаменти от първа линия:*** бетаинтерферон β-1a (Avonex, Rebif и Plegridy) и β-1b (Betaferon и Extavia), синтетичния кополимер glatiramer acetate, dimethyl fumarate и teriflunomide.

Интерферон бета е 166-амино киселинен глюкопротеин, който се произвежда от фибробластите и някои други клетки в отговор на вирусни инфекции. Натурален бета интерферон се получава от човешки фибробластни клетки, но 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 олигодендроглията.

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-1б (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**) се прилага веднъж седмично по 6 милиона IU (30 μg).

Формата за ***подкожно*** приложение (**Rebif**) се прилага 3 пъти седмично по 12 милиона IU (44 μg).

С всеки един от трите препарата са публикувани клинични проучвания, доказващи безспорно тяхната клинична ефективност. Намаляват честотата и тежестта на пристъпите, което се подкрепя и от данните от МРТ. Клиничната ефективност при болни с пристъпно-ремитентна форма на МС е доказана за първи път с интерферон бета-1б през 1993 година. Той намалява с 30% годишната честота на пристъпите, като 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. МРТ показва намаляване на броя на новите лезии за една година със 75%. Останалите бета интерферони показват сходни резултати.

Интерферон бета-1б намалява честотата и силата на насложените пристъпи при болни с *вторично прогредиентен ход* на множествената склероза, удължава се времето за нарастване на инвалидността с около 12 месеца за 2 години, намалява броя на новите МРТ лезии.

Пегилираният интерферон бета-1а за подкожно приложение (Plegridy) е одобрен от FDA и EMA 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 полуживота, стабилността и активността и се намаляват интервалите на прием. Намаляват клирънса и имуногенността, без да се променя безопасността и поносимостта на медикамента.

Клиничните проучвания 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_2 лезии, с до 53% на нови хипоинтензни T_1 лезии и с до 86% на появата на Gd+ T_1 лезии.

Страничните ефекти от лечението с интерферон бета включват локални кожни реакции, симптоми наподобяващи простудно заболяване и рядко умора, влошаване на депресията, астения, главоболие, повишаване на нивото на трансаминазите, цитопения, тиреоидни абнормности. Нежеланите лекарствени реакции при подкожно приложение на пегилирания интерферон бета-1а не се различават от тези при стандартните форми. Симптомите наподобяващи простудно заболяване: температура, треска и миалгия 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-1б, поради по-честите апликации. Те се

повлияват много 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 апликират медикамента в добра техника на инжектиране и инжектиране в различни области на тялото по схема.

Биологична активност на интерферон бета-1в е значително по-изразена и постоянна, отколкото при прилагане на интерферон бета-1а интрамускулно веднъж седмично. Биологичната 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. Слабата биологична активност на интерферон бета-1а за интрамускулно приложение се дължи на по-малката седмична доза. Биологичната активност на пегилирания интерферон бета-1а е значително повишена и по-равномерна във времето в сравнение с обикновената форма.

Клиничната ефективност на трите вида бета интерферони също е различна, поради различията в прилаганата доза. По-редките апликации са по-удобни и имат по-малко странични ефекти, но клиничната им ефективност е по-слаба. 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 по-висока от тази на интерферон бета-1а за интрамускулно приложение и сходна на ефективността на интерферон бета-1в и бета-1а за подкожно приложение.

Четирите препарата интерферон бета не са взаимнозаменяеми и при болни с агресивен ход на заболяването и бърза прогресия се предпочита прилагането на интерферон бета-1в или на пегилирания интерферон бета-1а.

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-често те се намират при интерферон бета-1в поради по-честите апликации. Най-силно имуногенни са Betaferon и Extavia (35%), по-слабо Rebif (15 до 23%) и най-слабо имуногенен е Avonex (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 терапията трябва да 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 β-1а и β-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.

Glatiramer acetate (copolymer-I) се прилага подкожно, ежедневно 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. Регистриран е през 1996 година в САЩ за лечение на пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза.

Механизмът на действие е свързан с образуване на специфични glatiramer acetate-реактивни Т клетки, които са предимно T_2 хелперни (Th2). По

този начин се потиска активацията на миелин базичния протеин от реактивните Т хелперни (Th1) клетки, които продуцират проинфламаторни цитокини, а индуцира образуването на Th2 клетки, които продуцират антиинфламаторни 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. Няма данни за повлияване на хронично-прогредиентната форма на заболяването.

Първия ***генеричен glatiramer acetate*** 20 mg е одобрен от FDA през 2015 *г*.

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

Dimethyl fumarate (Tecfidera) е дериват на фумаровата киселина с противовъзпалителни, цитопротективни и имуномодулиращи свойства. Медикаментът е утвърден от FDA и EMA 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.

Активира транскрипционния път на ядрения фактор Nrf2. Това води до стимулиране на синтезата 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%, намалява се и появата на нови или увеличени T_2 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*.

Teriflunomide (Aubagio) е пуринов аналог с имуносупресивни свойства. Прилага се в доза 14 mg ед-

нократно дневно, перорално при пациенти между 18 и 65 годишна възраст. Утвърден е за лечение на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза от FDA и EMA, съответно през 2012 и 2013 година.

Представлява активен метаболит на leflunomide, който се използва за лечение на ревматоидния артрит. Блокира непълно и възвратимо митохондриалния ензим дихидрооротат дехидрогеназа, с което нарушава синтезата на пиримидини, необходими за бързо делящите 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 увреждат, 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%, броя на активните и нови МРТ 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.

Клиничната ефективност на медикаментите от първа линия на лечение glatiramer acetate 20 и 40 mg/ml и teriflunomide е сходна с тази на бетаинтерфероните. Клиничната ефективност на dimethyl fumarate е по-висока от тази на останалите медикаменти от първа линия.

Въпреки по-слабата клинична ефективност на Avonex спрямо останалите бетаинтерферони, предвид по-малкото странични реакции, по-удобното приложение както и по-рядкото продуциране на антитела той, както и Plegridy, могат да се прилагат при млади работещи пациенти с малка давност на заболяването и не висока активност.

В случаи на недобра клинична ефективност или повишаване на активността на заболяването може да се премине на Betaferon (Extavia), Rebif, glatiramer acetate, teriflunomide или dimethyl fumarate. Трябва да се има предвид, че Betaferon (Extavia) предизвиква най-често антитела и най-много нежелани странични реакции. При клинични данни за поява на антитела към бета интерфероните може да се премине към glatiramer acetate, teriflunomide или dimethyl fumarate. Пациентите, които не показват добър клиничен отговор към някой от медикаментите, могат да покажат добро повлияване от друг медикамент. При изчерпване на възможностите на медикаментите на първа линия се преминава към тези на втора линия.

Не се препоръчва преминаване към перорална терапия без медицинско основание (субефективност или непоносимост) само заради удобство на пациента.

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 осо-

бено активна находка при МРТ изследването, изразена в множество лезии (10-20 лезии), както и с множество 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. Това е особено важно за пациенти при които заболяването показва голяма клинична и МРТ активност. Ранното лечение може да промени естествения 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.

- 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 5).
- При данни за намаляване на клиничната ефективност, оценена по показателите за ефективност на терапията трябва да се обсъди промяна на терапията. Препоръчва се клиничните данни да се подкрепят от изследване за неутрализиращи антитела.
- При възможност неутрализиращите антитела да се изследват при всеки пациент на 18 месец от началото на интерфероновото лечение с прогностична стойност.

Лечение на новодиагностицирана пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза

- лечение на ***първа линия*** – с бета интерферони (включително с пегилирана форма), glatiramer acetate, teriflunomide или dimethyl fumarate
- лечение на ***втора линия*** с S_1P рецепторни модулатори, селективния имуносупресор 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 не е разрешено. Причина за това е липсата на клинични проучвания с медикаментите в тази възраст, поради което те 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.

На базата на ограничени публикувани данни може да се предположи, че профилът на безопасност при юноши на възраст между 12 и 16 години, получаващи Betaferon (Extavia), Avonex и glatiramer acetate в обичайните дози за възрастни, както и при деца и юноши (от 2 до 17 години) получаващи Rebif, е сходен с този при възрастни. 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. 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.

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 критерии от 2010 г.

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

3. Инвалидност до 4,0 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 суицидитет по време на лечението (само за бета интерферони)

3. Бременност (с изключение на glatiramer acetate по преценка)

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

1. Забременяване на пациентка (с изключение на glatiramer acetate по преценка)

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)

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 5 по скалата на Kurtzke

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

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

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните критерии от 2010 г.

2. Възраст от 18 до 60 години.

3. Инвалидност до 4,0 по скалата на Kurtzke

II. Изключващи

1. Бременност или планирана бременност.

2. Пациенти с имунодефицитен синдром или провеждащи имуносупресивна 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).

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 5 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

I. Преди започване на лечение:

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

II. По време на лечението:

1. Проследяване на бъбречната функция (урея, креатинин и урина) и на чернодробните трансаминази 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 и преустановяване на лечението при спадане на броя на лимфоци-

mите под 0,2x10⁹/l, до подобряване на лимфоцитния брой.

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

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

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните критерии от 2010 г.

2. Възраст от 18 до 60 години.

3. Инвалидност до 4,0 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 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).

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 5 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 2 седмици през първите 6 месеца, а след това веднъж на 8 седмици или при нужда, според наличието на клинични симптоми. 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.

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 S_1P рецепторния модулатор fingolimod, моноклоналните антитела natalizumab и alemtuzumab или селективния имуносупресор cladribine. Понастоящем тези медикаменти са най-високоефективните 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.

Противопоказани са при бременност и по време на планирано зачеване.

S_1P рецепторния модулатор fingolimod (Gilenya) има имуномодулиращи свойства. Прилага се в доза 0,5 mg еднократно дневно, перорално, при пациенти между 18 и 65 годишна възраст. Одобрен е за лечение на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза през 2010 г. в САЩ и през 2011 г. в Европа.

Прилага се като втора линия на модифициращо хода на заболяването лечение при пациенти с високоактивна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, въпреки приложеното поне едногодишно лечение с медикаменти от първа линия. 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. При значително увеличаване на T_2 лезиите, в сравнение с предходно МРТ изследване също може да се обсъжда провеждане на лечение. Пациентите трябва да имат минимум 9 хиперинтензни T_2 лезии при МРТ на главен мозък.

Представлява структурен аналог на сфингозин-1-фосфата (S_1P), модулатор на сфингозин-1-фосфатния рецептор, който играе роля в процесите на възпаление и регенерация. S_1P рецепторите са експресирани в лимфоидните тъкани, а S_1P_5 – в бялото мозъчно вещество на централната нервна система.

Медикаментът конвертира ендогенния сфингозин във фосфатна форма, която се свързва с рецептора (S_1P_1), 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 тимоцитна апоптоза, потиска предизвиканата от съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) пропускливост на мозъчните капиляри, стабилизира кръвномозъчната 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 МРТ – с 60%. Забавя прогресията на инвалидизацията с 37%.

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

Противопоказан е при пациенти с имунодефицитен синдром, провеждащи имуносупресивна 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 и бременност.

Критерии за лечение на множествената склероза със сфингозин 1 – фосфат рецепторни модулатори при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните критерии от 2010 г.
2. Възраст от 18 до 60 години.
3. Инвалидност до 4,0 по скалата на Kurtzke
4. Агресивен ход на заболяването със зачестяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с медикаменти от първа линия.
5. Значително увеличаване на T_2 лезиите в сравнение с предшестващ МРТ през последните 12 месеца
6. Пациенти провели 2 годишно лечение с Natalizumab, които са JC положителни

II. Изключващи

1. Пациенти с имунодефицитен синдром или провеждащи имуносупресивна 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 (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

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).
5. Пациента може да премине на лечение с alemtuzumab, natalizumab или cladribine след период на изчистване от 1 месец.
6. Достигане на инвалидност 5 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 $0,2x10^9/l$, 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.

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 година от FDA за лечение на пристъпно-ремитентна множествената склероза. Прилага се веднъж месечно по 300 mg интравенозно, вливани за 1 час. Медикаментът е на втора линия 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 вирус. Не се комбинира с други модифициращи хода на заболяването медикаменти, поради поява на тежки усложнения. Полуживотът на медикамента е 11 дни.

Представлява рекомбинантно, анти-α4 интегрин моноклонално антитяло, насочено срещу α4 веригата (CD49d) на α4-β1 и α 4-β7 (VLA-4) интегриновия рецептор върху повърхността на активираните Т клетки. Свързва се със специфичен Т клетъчен рецепторен антиген VLA-4 (Very Late Appearing Antigen-4) интегрин, който медиира 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 интегриновия 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 черно-дробно заболяване.

Прогресивната мултифокална левкоенцефалопатия (PML) е най-тежкото усложнение на лечението. Настъпва поради нарушаване на Т-клетъчната

имунна защита (драстично 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 живото-застрашаващата 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.

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 плазмафереза, която намалява сатурацията на α4 интегрин.

Критерии за лечение на множествената склероза с моноклонално антитяло Natalizumab при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните критерии от 2010 г.
2. Възраст от 18 до 60 години
3. Инвалидност до 4,0 по скалата на Kurtzke
4. Агресивен ход на заболяването със зачестяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с медикаменти от първа линия.
5. Значително увеличаване на T_2 лезиите в сравнение с предшестващ МРТ през последните 12 месеца

II. Изключващи

1. Тежки придружаващи заболявания – сърдечни, белодробни, бъбречни, чернодробни и инфекции.
2. Наличие на антитела спрямо J.C. вирус на втората година от лечението
3. Бременност или планиране на бременност през следващите три години.

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).
5. Пациентът може да премине на лечение с fingolimod, alemtuzumab или cladribine след 2 месеца период на изчистване.
6. След провеждане на 2 годишно лечение поради нарастване на риска от PML пациента може да премине на лечение с fingolimod или alemtuzumab след 2 месеца период на изчистване.
7. Достигане на инвалидност 5 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. МРТ
2. Изследване за антитела към J.C. вирус

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 МРТ при JC позитивни пациенти

Alemtuzumab (Lemtrada) е хуманизирано моноклонално антитяло за лечение на В-клетъчна хронична лимфоцитна левкемия. През 2013 *г.* медикамента е одобрен от EMA 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. 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 медиирана 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 показват намаляване на годишния брой на пристъпите с 55% спрямо интерферон β-1a, прилаган подкожно, намаляване на T_2, 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 подобрение на инвалидизацията и нарастване на мозъчния обем, които вероятно се дължат на секретиране на невротрофични фактори от имунните клетки, възстановяващи се след лечението.

Инхибиторни антитела 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. Потискат се чрез предварително прилагане на кортикостероиди

(methylprednisolone 1000 mg) ежедневно в първите 3 дни от инфузиите на всеки лечебен курс.

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

Автоимунен хипертиреоидизъм (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 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 ревизираните критерии от 2010 г.
2. Възраст от 18 до 60 години
3. Инвалидност до 4,0 по скалата на Kurtzke
4. Агресивен ход на заболяването със зачестяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с медикаменти от първа линия.
5. Значително увеличаване на T_2 лезиите в сравнение с предшестващ МРТ през последните 12 месеца

II. Изключващи

1. Тежки придружаващи заболявания – сърдечни, белодробни, бъбречни, чернодробни и инфекции.
2. Инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV)
3. 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)
5. Пациентът може да премине на лечение със сфингозин 1 – фосфат рецепторни модулатори, или natalizumab.
6. Достигане на инвалидност 5 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 броене
2. Нива на серумен креатинин
3. Анализ на урина с микроскопия
4. Изследване на тиреоидна функция - нива на тиреостимулиращия хормон (TSH)
5. Скрининг за активна и неактивна туберкулоза с T-spot тест. При активна инфекция началото на лечението се отлага до нейното пълно овладяване.
6. 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.
7. Изследване за носителство на вирус на хепатит B и C
8. При наличие на някаква активна инфекция не се започва лечение

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

1. Пълна кръвна картина с диференциално броене (ежемесечно)
2. Нива на серумен креатинин (ежемесечно)
3. Анализ на урина с микроскопия (ежемесечно)
4. Изследване на тиреоидна функция - нива на

тиреостимулиращия хормон (TSH) - на всеки 3 месеца

Cladribine (Mavenclad) е селективен имуносупресор. През август 2017 г. медикаментът е одобрен от EMA за лечение на възрастни пациенти с високоактивна пристъпна форма на МС.

Прилага се перорално в кумулативна доза е 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 делящи 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 МРТ Gd+ Т1 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), имунокомпрометирани пациенти, включително пациенти, по-настоящем получаващи имуносупресивна 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 таблетки при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните критерии на McDonald от 2010
2. Възраст от 18 до 60 години
3. Инвалидност до 4 по скалата на Kurtzke

4. Агресивен ход на заболяването със зачестяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с медикаменти от първа линия

5. Значително увеличаване на Т2 – лезиите, в сравнение с предшестващ МРТ 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 имуносупресивна 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)

5. Пациентът може да премине на лечение със сфингозин 1 – фосфат рецепторни модулатори, natalizumab или alemtuzumab.

6. Достигане на инвалидност 5 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 таблетки

I. Преди започване (първия курс) на лечение:

1. Пълна кръвна картина с диференциално броене: броят на лимфоцитите трябва да е нормален ≥ 1000 клетки/mm^3

2. Серумни трансаминази, билирубин, урея и креатинин

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/мм3. Курсът на лечение през втората година може да се забави с до 6 месеца, за да се даде възможност за възстановяване на лимфоцитите

Строго препоръчително е провеждане на изходен МРТ преди започване на медикаментите от втора линия и при смяна помежду им за оценка на риска от PML.

Преминаването на заболяването от пристъпно-ремитентна към вторично-прогресираща форма се дефинира при липса на пристъпи и прогресивно влошаване на състоянието на болния с повече от 1 точка по скалата на Kurtzke за 1 година.

Лечението на вторично-прогресиращата форма на заболяването при пациенти, които на фона на прогресията продължават да получават чести пристъпи (**прогресиращо-ремитентна форма**) се провежда с интерферон бета-1в (Betaferon, Extavia). 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 при пациенти с вторично прогредиентен ход на заболяването и наслоени чести пристъпи

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по реви-

зираните критерии от 2010 г.

2. Възраст над 18 години

3. Инвалидност до 4,0 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 суицидитет по време на лечението

3. Бременност

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

1. Забременяване на пациентка

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 5,0 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 чести пристъпи неврологът трябва да вземе решение за започване на:

1. Лечение с интерферон бета-1в (Betaferon, Extavia)

2. Симптоматично лечение

Лечението на първично прогресиращата форма на заболяването е симптоматично, тъй като все още няма утвърден за тази форма медикамент.

Трансплантацията на стволови клетки се прилага за постигане на бърза, глобална и продължителна имуносупресия. След дълбока имуносупресия 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 имуносупресивно 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 стентиране 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

Общопрактикуващия лекар трябва да:

- наблюдава болния за соматични усложнения, настъпили вследствие на заболяването или провежданото лечение.
- провежда лечението на соматичните усложнения.

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 е не достатъчно ефективно. Прогресирането на инвалидността, оценено чрез EDSS (Приложение 6), също говори за липса на ефект от имуномодулиращото лечение. Оценката на ефективността от лечението се определя и от МРТ 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 МРТ 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 пристъпно-ремитентна и вторично-прогредиентна форма продължава до достигане на инвалидност 5 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 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.

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 подават 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. Биполярните 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, venlafaxine, moclobemide, mirtazapine, duloxetine, milnacipran), 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.

Вертигото 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.), β3-адренергичния рецепторен агонист mirabegron (betmiga) 25-50 mg и трициклични 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 μg 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 допринася за запека 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 рефлекси. 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 поставя 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 триместър, 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%.

Преди планираното забременяване трябва да се преустанови приемането на всякакви медикаменти модифициращи хода на заболяването, защото те са противопоказани през този период. Повишеният риск за спонтанни аборти при интерфероните липсва при glatiramer acetate, поради което той се разрешава по време на бременност по преценка.

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 ще се окажат безопасни по време на лактация.

По време на лечение с fingolimod и през 2-та месеца след прекратяване на лечението трябва да се избягва забременяване, поради риск от увреждане на плода, като пациентките трябва да използват ефективни методи за контрацепция. Няма данни за нарушаване на фертилността. Не трябва да се употребява по време на лактация.

Dimethyl fumarate не променя фертилността. Лечението трябва да се спре 1 месец преди забременяване. Трябва да се избягва при кърмене.

Teriflunomide е противопоказан при бременност поради тератогенност. Рискът от медиирана от мъжа ембриофетална токсичност е нисък. Плазмената концентрация на teriflunomide трябва да се измери преди жената да прави опит за забременяване. При непланирана бременност е необходима ускорена елиминация с cholestyramine или активен въглен. Не се прилага при кърмене.

Natalizumab трябва да се спре два месеца преди забременяване. Не се препоръчва по време на лактация.

Бременност трябва да се избягва 4 месеца след последната инфузия на Alemtuzumab. До 4 години след инфузия тироидната функция трябва да се проследява поради връзката ѝ с феталното **благополучие**. Кърменето се преустановява по време на всеки курс на лечение и 4 месеца след това.

Cladribine е противопоказан при бременни жени. При жени с детероден потенциал трябва да се изключи бременност преди започване на лечение с cladribine през 1-вата и 2-рата година и да се използва ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 6 месеца след последната доза. Жените, които са забременели по време на терапията, трябва да прекратят лечението. Мъжете трябва вземат предпазни мерки, за да предпазят от бременност тяхната партньорка по време на лечението и в продължение на поне 6 месеца след последната доза. Кърменето е противопоказано по време на лечението и в продължение на 1 седмица след последната доза.

При бременност е необходимо също да се преустанови приемът на кортикостероиди и други симптоматични медикаменти. 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 менопау-

зата. Симптомите на заболяването, които се влошават по време на менопаузата се повлияват от хормоно-заместителна терапия.

Ваксинациите са безопасни при пациенти с МС. Има дори 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 стадии 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 имуносупресивна терапия, с изключение на живите ваксини (варицела, морбили, рубеола, заушка).

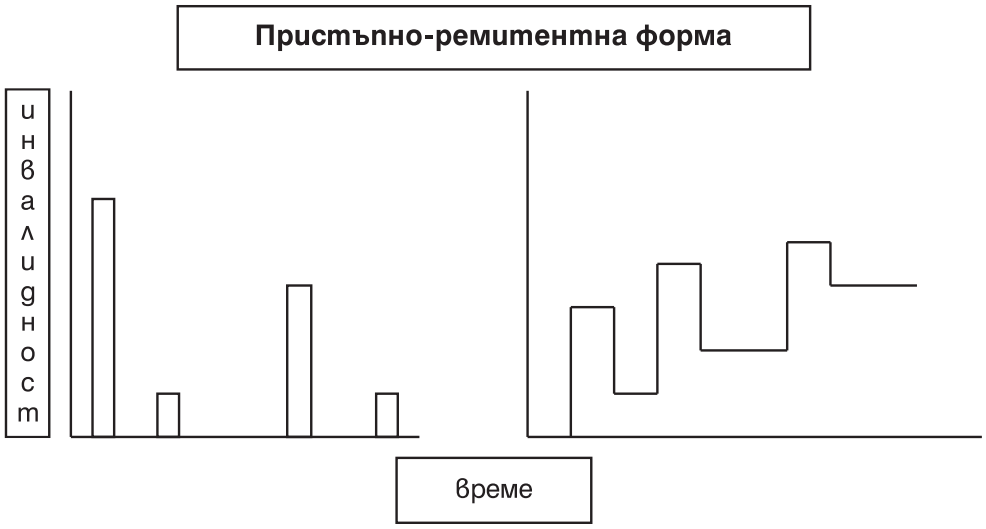
Храненето и физическата активност са обект на множество проучвания. Препоръчва се нормална физическа активност, аеробика и спортни занимания, които са приятни за пациента, но да се избягват прегряване, дехидратация, преумора и активност свързана с потенциално нараняване. Повишаването на телесната температура 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).

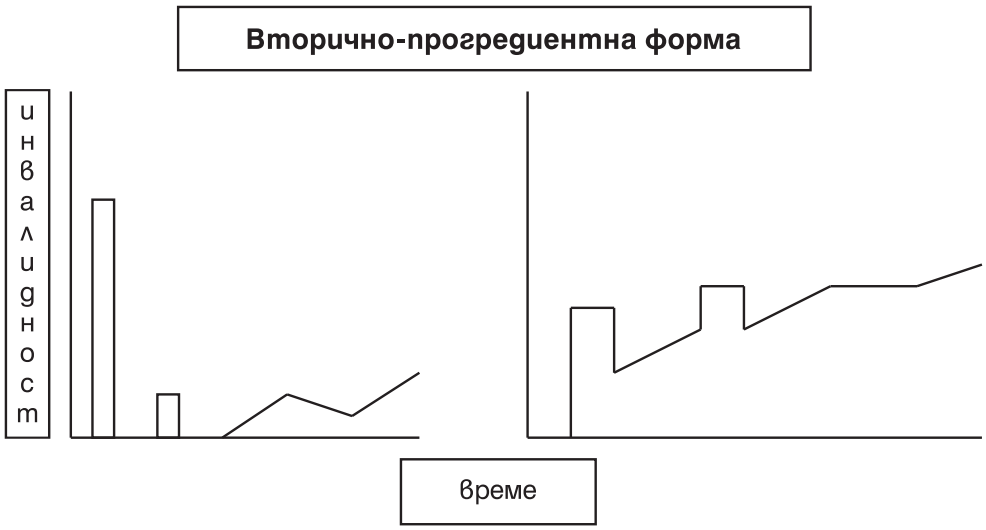
Няма доказателства, че някоя от предложените диети имат положителен ефект върху хода на заболяването. Широко популярна е диетата с ниско съдържание на мазнини, но досега стойността на тази диета не е доказана. На пациентите все пак се предлага диета богата на полиненаситени мастни киселини и витамин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

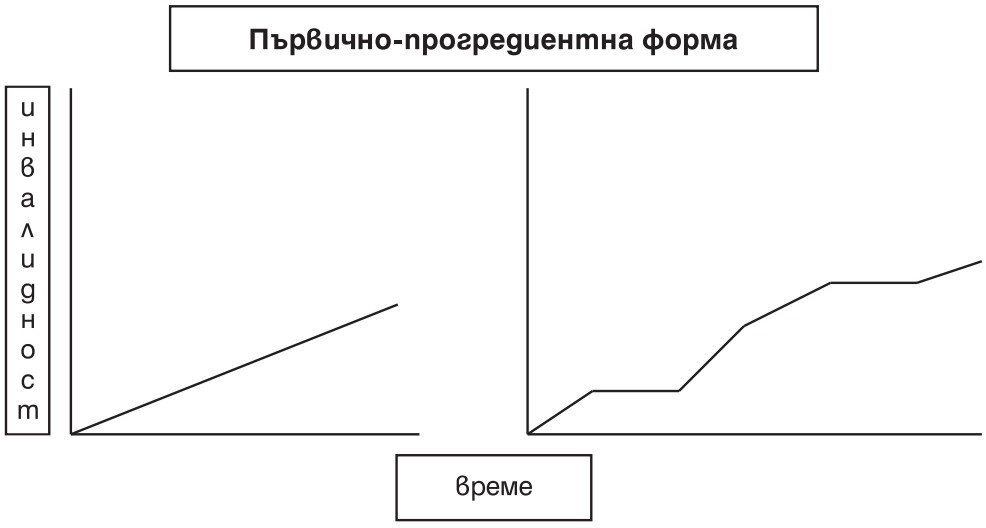
Социалните и психологически аспекти на заболяването са изключително важни. В началото на заболяването пациентите научавайки за тежката си прогноза и несигурно бъдеще имат нужда от емоционална подкрепа. С нарастването на инвалидността пациентите вече не могат да изпълняват трудовите си задължения и в 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 стадии 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







Приложение 2.
Ревизирани през 2010 г. критерии на McDonald за диагноза на множествената склероза

Клинични симптоми	Допълнителни изследвания
- 2 или повече пристъпа; - обективни клинични данни за 2 или повече лезии; - или обективни клинични данни за 1 лезия и сигурни анамнестични данни за предишен пристъп	Не се налагат. Препоръчва се обаче МРТ, което да отговаря на критериите. Ако има ликворно изследване също трябва да отговаря на критериите.
- 2 или повече пристъпа; - обективни клинични данни за 1 лезия	Дисеминация в пространството, установена чрез: - 1 или повече T_2 лезии в поне 2 от 4 типични за МС области (перивентрикулно, юкстракортикално, инфратенториално или спинално); - или се изчаква следващ клиничен пристъп, засягащ друга мозъчна област
- 1 пристъп; - обективни клинични данни за 2 или повече лезии	Дисеминация във времето, установена чрез: - наличие едновременно на асимптомна засилваща се от gadolinium и незасилваща се лезия; - или нова T_2 и/или засилваща се от gadolinium лезия при последващо МРТ изследване, независимо колко време след първото е направено - или се изчаква втори клиничен пристъп
- 1 пристъп; - обективни клинични данни за 1 лезия (клинично изолиран синдром)	Дисеминация във времето и пространството, установено чрез: *Дисеминация в пространството:* - 1 или повече T_2 лезии в поне 2 от 4 типични за МС локализации в ЦНС (перивентрикулно, юкстакортикално, инфратенториално, спинално); - или се изчаква втори клиничен пристъп засящ различна локализация в ЦНС; *Дисеминация във времето:* - едновременно наличие на асимптомна усилваща се с gadolinium и неусилваща се лезия; - или нова T_2 и/или усивлаща се от gadolinium лезия при последващо МРТ изследване, независимо колко време след първото е направено; - или се изчаква следващ клиничен пристъп
Постепенна прогресия на неврологичните симптоми, предполагаща множествена склероза (първично прогресираща форма)	1 година прогресия на симптомите (установена ретро- или проспективно) и 2 от 3 критерия: 1. Данни за дисеминация в пространството в мозъка въз основа на 1 или повече T_2 лезии в типични за МС локализации (перивентрикулно, юкстакортикално, инфратенториално) 2. Данни за дисеминация в пространството в гръбначния мозък въз основа на 2 или повече T_2 спинални лезии 3. Позитивна ликворна находка (олигоклонални фракции и/или повишен IgG индекс)

Приложение 3.
Лечение на пристъп с кортикостероиди

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

Приложение 4.
Симптоматично медикаментозно лечение на множествена склероза

Симптом	Медикамент, лекарствена форма mg	Дневна доза, mg
Спастично повишен мускулен тонус	Tizanidine (Sirdalud) tabl. 2, 4 Baclofen tabl. 10, 25	2 – 32 50 – 100
Интенционен тремор	Isoniazid (Rimicid) tabl. 100 mg β-блокери (Propranolol) tabl. 25 и 40 Primidone (Mysolin, Liskantin) tabl. 250 Glutethimide tabl. 250	800 – 1200 50 – 120 125 – 750 1000-4000
Нарушена походка	Fampridine (Fampyra) tabl. 10	20
Тазово-резервоарни нарушения *Императивни позиви и инконтиненция*	Galanthamin (Nivalin) tabl. 5; 10; amp. 2,5; 5; Nivabex sir. fl. Tolterodine (Detrusitol) tabl. 1; 2 Oxybutynin (Driptane) tabl. 5; 10 Desmopressin (Adiuretin) fl. 500 μg/5ml Mirabegron (Betmiga) 25; 50	10 – 30 2 – 4 10 – 20 1-4 капки в носа 2-3 пъти дневно 25 – 50
Ретенция	Baclofen tabl. 10; 25 mg Diazepam tabl. 5; 10 mg	20 – 40 10 – 15
Нистагъм	Baclofen tabl. 10; 25 Clonazepam (Rivotril) tabl. 0,5; 2 Gabapentin (Neurontin) tabl. 300; 400; 800; caps. 600	50 – 100 0,5 – 4,0 2 – 3 g
Болки, парестезии и пароксизмални пристъпи	Amitriptyline dr. 25 mg Gabapentin (Neurontin) tabl. 300; 400; 800 mg; caps. 600 mg Pregabalin (Lyrica, Brieka) caps. 25; 50; 75; 100; 150; 200; 300 Carbamazepine (Tegretol) tabl. 200 Clonazepam (Rivotril) tabl. 0,5; 2 Phenytoin (Epilan, Phenhydan) tabl. 100 Lamotrigine (Lamictal) tabl. 5; 25; 50; 100 Topiramate (Topamax) tabl. 50; 100; 200; 300; 400	25 – 75 2 – 3 g 300-600 200 – 1200 0,5 – 4,0 300 – 400 100 – 300 100 – 200
Умора	Amantadine sulfat (PK-Merz) tabl. 100 Modafinil (Aspendos) tabl. 100	200 – 300 100-400
Депресия и невропатна болка	Amitriptyline dr. 25 Venlafaxine (Laroxine, Effectin) tabl. 75; 150 Moclobemide (Aurorix) tabl. 150 Mirtazapine (Remirta) tabl. 30; 45 Duloxetine (Dulsevia, Aritavi) caps. 30; 60 Milnacipran (Ixel) caps. 25; 50	25 – 75 75 – 300 150 – 300 30 – 60 30 – 60 25 – 50
Когнитивен дефицит	Galanthamin (Nivalin) tabl. 5; 10 Donepezil (Aricept) tabl. 5; 10	10 – 30 5 – 10
Вертиго	Dimenhydrinat (Dimenhydrinat) tab. 50 Betahistine (Betaserc, Vertisan) tab. 16 Cinnarizine/Dimenhydrinat (Arlevert 20 mg/40 mg)	75 – 150 48 60 mg/120 mg

Приложение 5.
Нива на значимост по показателите за ефективност на терапията

Показател	Ниско ниво на значимост	Умерено ниво на значимост	Високо ниво на значимост
Пристъпи			
Честота/тежест	Един лек пристъп годишно	Един умерен пристъп годишно	Повече от 1 умерен или 1 тежък пристъп годишно
Възстановяване	Бързо възстановяване след кортикостероидно лечение	Бавно възстановяване след кортикостероидно лечение	Непълно възстановяване след кортикостероидно лечение
Прогресия			
EDSS<3,5	Промяна с <2 точки	Промяна с 2 точки	Промяна с >2 точки
EDSS>4	Промяна с <1 точка	Промяна с 1 точка	Промяна с >1 точка
Клинично установена прогресия	Без двигателни, минимални сетивни симптоми	Умерени двигателни, когнитивни или по-изразени сетивни симптоми	Изразени двигателни, когнитивни и други симптоми
МРТ			
Нови засилващи се от gadolinium лезии	Промени в 2 категории	Промени в 3 категории	Промени в >3 категории
Нови T_2 лезии			
Нарастващи T_2 лезии (товар)			
Нови T_1 лезии			
Нарастващи T_1 лезии			
Нарастваща атрофия			

Приложение 6.
Скала за количествено отчитане на увредата на неврологичните функции на J. F. Kurtzke (1983 г.) – Expanded Disability Status Scale (EDSS)

A. Пирамидни функции
- 0 – Нормални
- 1 – Патологични белези без функционален дефицит (несиметрична хиперрефлексия, отслабени или липсващи коремни рефлекси, патологични рефлекси 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

B. 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.

C. 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

D. 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

E. 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

F. 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.

G. 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 умозаключенията.
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 функционална система 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.

