

1 червня 2018 р. у м. Києві відбулася нарада експертів, на якій розглядали актуальні питання діагностики і лікування розсіяного склерозу. За результатами наради запропоновано рекомендації щодо лікування хворих на ремітивний розсіяний склероз в Україні.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АКТИВНИМ РЕЦИДИВНО-РЕМІТИВНИМ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ В УКРАЇНІ

Рекомендації розроблено для визначення шляхів лікування пацієнтів з активним рецидивно-ремітивним розсіяним склерозом (ППРС) в Україні, а також профілю пацієнта з активним ППРС для терапії алетузмабом на основі оригінальної Клінічної настанови NICE 186 (Management of multiple sclerosis in primary and secondary care, 2014), настанови Європейської академії неврології та Європейського комітету з лікування та вивчення розсіяного склерозу — РС (фармакологічне лікування РС (ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis, 2017), рекомендацій з діагностики РС (перегляд 2017 р. критеріїв МакДональда (Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria)), практичної настанови Американської академії неврології (хворобо-модифікувальна терапія (ХМТ) для дорослих пацієнтів з РС (Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis), 2018).

Розсіяний склероз в Україні: актуальні проблеми

Високий рівень захворюваності на РС становить медичну та соціально-економічну проблему у світі та зокрема в Україні. Це пов'язано з хронічним прогресивним перебігом захворювання, яке призводить до неминучої інвалідизації та ураження переважно осіб молодого працездатного та соціально-активного віку. Україна належить до країн з потенційно високим ризиком захворювання. Так, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2017 р. кількість пацієнтів з РС становила 20 934, але фактичний показник може бути набагато більшим [4].

Вчасне та раннє встановлення діагнозу «розсіяний склероз» і визначення активності захворювання дасть змогу призначити доцільне та ефективне лікування ППРС, що сприятиме зниженню рівня інвалідизації та летальності серед пацієнтів з РС [4, 5].

Незважаючи на дані щорічних статистичних медичних звітів щодо зростання поширеності та захворюваності на РС в Україні, проведено лише фрагментарні епідеміологічні дослідження РС. Статистична звітність щодо виявлення РС серед населення країни надходить лише з первинної ланки медичної допомоги і не містить дані вторинної та третинної ланки, на яких передбачено встановлення остаточного діагнозу РС і надання високоспеціалізованої медичної допомоги. Крім того, у статистичних звітах відсутні дані щодо лікування і перебігу захворювання, які мають вирішальне значення для оцінки ефективності та безпечності терапії [6, 7].

Способом вирішення зазначеної проблеми може бути створення реєстру пацієнтів з РС для підвищення ефективності медичної допомоги, забезпечення вчасності її надання та модернізації. Реєстр пацієнтів передбачає використання лікарями первинної, вторинної та третинної ланки медичної допомоги єдиної електронної інформаційної системи для збору, реєстрації, накопичення відомостей про пацієнта та отриману медичну допомогу. Ці дані допоможуть визначити обсяг наданої медичної допомоги і планувати витрати на медичну допомогу відповідно до реальних споживчих потреб хворих. Крім того, створення загальнонаціонального реєстру сприятиме проведенню тривалих проспективних і ретроспективних досліджень закономірностей перебігу хвороби, екзо- та ендогенних чинників ризику РС, клінічних і медико-соціальних особливостей популяції хворих з РС в Україні. Такий підхід дасть змогу врахувати реальну потребу в різних видах лікування і підвищити ефективність лікування хворих із РС в Україні [6, 7, 27].

Визначені медичні установи первинної, вторинної та третинної ланки мають надавати в єдину електронну систему дані щодо пацієнтів з РС, зокрема щодо кількості пацієнтів, типу перебігу РС та лікування РС. Інформацію про пацієнта мають вносити до реєстру лікарі за умови надання пацієнтом або його закон-

ним представником письмової інформованої добровільної згоди на обробку його персональних даних.

Критерії активного перебігу рецидивно-ремітивного розсіяного склерозу

Наразі при встановленні діагнозу РС використовується перегляд 2017 року критеріїв МакДональда, які враховують дисемінацію вогнищ демієлінізації у просторі та часі і визначають роль дослідження спинномозкової рідини, що сприяє ранній та точній діагностиці РС [21, 25].

Активність перебігу РС визначають за клінічними ознаками та/або даними нейровізуалізаційних досліджень [2, 5, 7, 8].

Основною клінічною характеристикою активного перебігу РРРС є частота загострень, яка відображує активність запального автоімунного процесу, та швидкість прогресування інвалідизації за шкалою EDSS, що вказує на наростання нейродегенеративних змін. До нейровізуалізаційних показників активного РС належать кількість вогнищ, які накопичують контраст, нових чи збільшених T2- і T1-вогнищ, зменшення об'єму мозку. Зазначені показники слід оцінювати як мінімум 1 раз на рік [2, 5].

Визначення активності запального автоімунного процесу

- Клінічно: за кількістю рецидивів на рік. Під рецидивами розуміють гострі або підгострі епізоди нових дисфункцій або таких неврологічних дисфункцій, котрі посилюються і тривають не менше ніж 24 год з подальшим повним або частковим відновленням, за відсутності лихоманки або інфекції **та/або**

- За даними МРТ: Gd⁺-вогнища, нові чи збільшені T2-вогнища [2, 5, 8, 19].

Оцінювання прогресування інвалідизації за EDSS

- Клінічно: неухильно поступово зростаюча об'єктивно документована інвалідизація за шкалою EDSS як мінімум на 0,5 бала протягом визначених періодів часу (3, 6 міс, 1 рік) без відновлення (можливі коливання та фази стабільності) або за наявності неповного відновлення після загострень.

- За даними МРТ: збільшення кількості та об'єму T1-гіпоінтенсивних вогнищ, зменшення об'єму головного мозку.

Немає єдиного трактування терміну «високоактивний РС». Експерти пропонують визначати високоактивний/агресивний РС за наявності однієї чи більше з таких ознак, виявлених протягом року [14]:

- два рецидиви чи більше з неповним відновленням;

- два чи більше МРТ-дослідження, за даними яких було визначено нові та/або збільшені T2-вогнища, або T1-вогнища, які накопичують контрастну речовину;

- відсутність ефекту від одного чи більше курсів ХМТ.

Індивідуалізоване патогенетичне лікування рецидивно-ремітивного розсіяного склерозу

Установлено важливість лікування РС на ранніх стадіях перебігу захворювання для зниження активності автоімунних запальних процесів, які призводять до незворотної втрати об'єму головного мозку. Традиційно алгоритм лікування РРРС передбачає стратегію ескалації (застосування препаратів інтерферону-β або глатирамеру ацетату). У разі неефективності терапії та у міру прогресування захворювання потрібен перехід на ефективнішу терапію фінголімодом або окрелізумабом. Найефективніші лікарські засоби (мітоксантрон, алетузумаб) використовують як останню лінію терапії [3, 6, 8, 11, 13, 14].

Стратегія індукції передбачає застосування високоєфективних препаратів у лікуванні РРРС від початку захворювання. Цю стратегію застосовують саме при терапії високоактивного/агресивного РС, коли спостерігається швидке накопичення неврологічного дефіциту від початку захворювання [8, 14, 15, 23, 24]. Оптимальним результатом такої терапії є відсутність активності РС, тобто стабільний стан пацієнта.

Для оцінки ефективності терапії рекомендують застосовувати новий критерій — відсутність даних про активність захворювання (no evidence of disease activity (NEDA)): 1) відсутність рецидивів; 2) відсутність прогресування інвалідизації; 3) відсутність МРТ-активності (появи нових або збільшення наявних Gd⁺-вогнищ). Критерій NEDA-3 іноді може бути доповнений 4-м критерієм — відсутністю даних щодо наростання атрофії мозку (NEDA-4) [17].

З огляду на можливість ранньої діагностики РС та клінічний досвід застосування, препарати для високоєфективної терапії РРРС, які мають імуномодулювальну дію, дедалі частіше використовують як індукційну терапію у пацієнтів з активним та високоактивним РРРС на ранніх стадіях захворювання. При визначенні стратегії терапії слід урахувати не лише активність, а і прогноз захворювання, історію лікування, ефективність раніше проведеної терапії та потенціал пацієнта зберігати прихильність до терапії [8, 11, 13].

Нині в Україні для лікування РРРС застосовують ін'єкційні препарати інтерферону-β, глатирамеру ацетату, мітоксантрон, окрелізумаб, а також таблетовану форму препаратів терифлуномід та фінголімод [1, 3]. Окрелізумаб призначають також для лікування дорослих пацієнтів з первинно-прогресивною формою РС [20, 23]. Найближчим часом очікується реєстрація в Україні алетузумабу, гуманізованого моноклонального антитіла для високоєфективної терапії активного РРРС.

Алетузумаб схвалено для лікування дорослих пацієнтів з РРРС з активним перебігом захворювання за клінічними ознаками або даними нейровізуалізаційних досліджень у більш ніж 50 країнах,

зокрема ЄС. У багатьох країнах є великий позитивний досвід лікування хворих з РППС алемтузумабом [8, 14]. Дані, отримані під час клінічних досліджень застосування препарату, а також його застосування в ЄС дають лікарям можливість розпочати лікування алемтузумабом у пацієнтів з активним перебігом РС на ранніх стадіях перебігу захворювання для запобігання незворотному ураженню ЦНС. Це може мати важливе значення для пацієнтів з активним перебігом РС з незадовільними прогностичними ознаками, наприклад, в осіб із першими виявами захворювання зі стовбуровою, спінальною або мозочковою симптоматикою або з частими рецидивами з неповним відновленням протягом перших років захворювання [8, 9, 12, 15, 16].

Важливу клінічну значущість має ефективність алемтузумабу в пацієнтів із активним перебігом захворювання, в яких виник рецидив на тлі застосування ХМТ [8, 18].

Вимоги щодо моніторингу пацієнтів перед призначенням, протягом терапії та впродовж 48 міс після проведення останнього курсу терапії алемтузумабом

Лабораторні дослідження слід проводити регулярно впродовж 48 міс після останнього курсу лікування алемтузумабом [5, 9, 19]:

- розгорнутий аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули (до початку лікування та щомісяця у подальшому);
- визначення рівня креатиніну в сироватці крові (до початку лікування та щомісяця у подальшому);
- загальний аналіз сечі з мікроскопією осаду сечі (до початку лікування та щомісяця у подальшому);
- оцінку функції щитоподібної залози: визначення рівня тиреотропного гормону (до початку лікування та кожні 3 місяці у подальшому);
- через 48 міс аналізи слід виконувати у разі виникнення будь-яких клінічних ознак, які вказують на нефропатію, порушення функції щитоподібної залози тощо;
- МРТ головного мозку з контрастною речовиною максимум за 3 міс до лікування;
- електрокардіографію.

Інші рекомендації:

- інформування пацієнтів та родичів пацієнтів щодо терапії та оцінки можливих побічних реакцій;
- детальний збір анамнезу захворювання, зокрема даних щодо проведеної терапії;
- ризик розвитку в пацієнта прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії, пов'язаної з проведенням попередньої терапії, оцінюють до початку лікування;
- у разі виникнення автоімунних станів у пацієнта під час лікування алемтузумабом, рекомендована консультація відповідними спеціалістами (гематолог, нефролог, ендокринолог), які обізнані з механізмом дії алемтузумабом та можливими небажаними явищами;

- пацієнтів, котрі не хворіли на вітряну віспу та не отримували вакцинації проти вірусу вітряної віспи (VZV), необхідно обстежити на наявність антитіл до VZV. У пацієнтів із негативними результатами дослідження на антитіла слід розглянути можливість виконання вакцинації проти VZV до початку лікування алемтузумабом. Для забезпечення ефективності вакцинації проти VZV лікування слід відкласти на 6 тиж після вакцинації;

- рекомендовано проводити дослідження на наявність вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) у пацієнтів перед кожним курсом лікування алемтузумабом;
- для зниження ризику розвитку лістеріозу/лістеріозного менінгіту пацієнти, котрі отримують алемтузумаб, мають уникати вживання сирого та недостатньо термічно обробленого м'яса, м'яких видів сирів, непастеризованого молока та молочних продуктів протягом лікування, щонайменше за 2 тиж та впродовж 1 міс після лікування алемтузумабом [10];
- пацієнтам фертильного віку необхідно використовувати ефективні контрацептивні засоби (подвійну контрацепцію) за місяць до початку лікування та протягом 4 міс після курсу лікування алемтузумабом;

- рекомендується завершення пацієнтами заходів з будь-якої імунізації не пізніше ніж за 6 міс до лікування алемтузумабом. Безпечність імунізації живими вірусними вакцинами після курсу лікування препаратом Лемтрада (алемтузумаб) формально не вивчалася у контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів із РС, тому такі вакцини не слід призначати особам, які нещодавно отримували курс лікування препаратом Лемтрада.

Не рекомендують застосовувати алемтузумаб у таких випадках:

1. Неактивний перебіг захворювання або стабільний перебіг захворювання на тлі поточної терапії.
2. Одночасне проведення імуносупресивної або протипухлинної терапії.
3. Одночасне лікування іншими препаратами ХМТ.
4. Вторинно-прогресивний та первинно-прогресивний РС.
5. Захворювання спектра оптичного нейромієліту (NMOSD).
6. Активні опортуністичні інфекції за даними клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень:
 - вроджені або набуті імунодефіцити: ВІЛ/СНІД, пацієнти після трансплантації органів, променевої терапії тощо. Рекомендовано індивідуально оцінити наявність підвищеного ризику розвитку опортуністичних інфекцій.
7. Активні та латентні хронічні інфекції: сифіліс, туберкульоз, вірусні гепатити, інші гострі інфекційні захворювання.
8. Злоякісні захворювання.
9. Вагітність та лактація.

10. Реакція гіперчутливості на алемтузумаб у анамнезі.

11. Захворювання щитоподібної залози, які супроводжуються значною зміною гормонального статусу.

12. Захворювання крові: імунна тромбоцитопенічна пурпура, інші аутоімунні цитопенії, порушення зсідання крові, гемобластози, нейтропенія, лімфопроліферативні захворювання.

Розробники

СОКОЛОВА ЛАРИСА ІВАНІВНА

д. мед. н., професор, завідувач кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

НЕГРИЧ ТЕТЯНА ІВАНІВНА

д. мед. н., професор, завідувач кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

ВОЛОШИНА НАТАЛІЯ ПЕТРІВНА

д. мед. н., професор, завідувач відділу нейроінфекцій та розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»

ЄГОРКІНА ОЛЬГА ВІКТОРІВНА

лікар-невропатолог відділення нейроінфекцій та розсіяного склерозу, зав. відділення комп'ютерної томографії ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»

КОБИСЬ ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА

д. мед. н., керівник Київського міського центру розсіяного склерозу

ПАШКОВСЬКИЙ ВАДИМ ІВАНОВИЧ

завідувач відділення неврології № 1 КЗ «Дніпровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова»

ШУЛЬГА ОЛЬГА ДМИТРІВНА

к. мед. н., завідувач відділення неврології Волинської обласної клінічної лікарні