

Розсіяний склероз в Україні: персоналізована стратегія лікування



T.I. Негрич



T.M. Муратова



V.M. Пашковський



O.D. Шульга



V.I. Пашковський



G.S. Московко



I.V. Хубетова



N.P. Волошина



O.A. Мяловицька



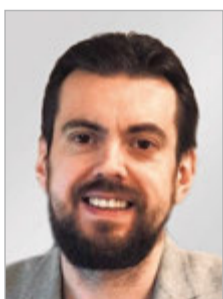
V.V. Василовський



O.I. Кальбус



O.V. Єгоркіна



M.S. Черненко

7 травня 2020 р. за підтримки компанії «Санofi» відбулося засідання експертної ради з розсіяного склерозу (РС), до складу якої увійшли 13 провідних українських фахівців. Метою наради було визначити профіль пацієнтів для застосування сучасних підходів до лікування, зокрема призначення препаратів хворобомодифікуючої терапії (ХМТ), зареєстрованих в Україні, та визначити критерії початку й переключення ХМТ відповідно до міжнародних протоколів лікування РС. У межах заходу експертна рада прийняла резолюцію стосовно персоналізованої терапевтичної стратегії РС в Україні та дійшла значущих висновків із приводу проблем і незадоволених медичних потреб щодо діагностики й терапії рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу (PPPC) у нашій країні. Адже дуже важливо знизити прогресування інвалідизації та забезпечити належну якість життя пацієнтів із РС.

Модератор: T.I. Негрич, д. мед. н., професор, завідувач кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Учасники експертної ради: N.P. Волошина, д. мед. н., професор, керівник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»; O.A. Мяловицька, д. мед. н., професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; V.M. Пашковський, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології Буковинського державного медичного університету; V.V. Василовський, д. мед. н., завідувач відділення аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»; G.S. Московко, к. мед. н., доцент кафедри неврології та нейрохірургії ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; O.I. Кальбус, к. мед. н., доцент, завідувач кафедри неврології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; I.V. Хубетова, к. мед. н., завідувач відділення неврології Одеської обласної клінічної лікарні, доцент кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету; O.D. Шульга, к. мед. н., експерт Волинської ОДА за фахом «неврологія», завідувач відділення неврології Волинської обласної клінічної лікарні; V.I. Пашковський, експерт Дніпропетровської ОДА за фахом «неврологія», завідувач відділення неврології № 1 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» ДОР; M.S. Черненко, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

РС в Україні: актуальність проблеми

РС становить медичну й соціально-економічну проблему в Україні та світі. Це пов'язано із хронічним прогресуючим перебігом захворювання, що призводить до неминучої інвалідизації та уражає переважно людей молодого працездатного, соціально активного віку. Україна увійшла в зону високого ризику захворюваності на РС: станом на 2017 р. у нашій країні нараховувалося 20 934 пацієнтів із РС (60,2 на 100 тис.). Проте насамперед через відсутність єдиного всеукраїнського реєстру хворих, достовірної статистичної інформації щодо захворюваності на РС, а також, у низці випадків, несвоєчасну діагностику РС реальна кількість хворих на даний час може бути набагато більшою.

Вчасне й раннє встановлення діагнозу «розсіяний склероз» і визначення активності захворювання створює передумови для призначення своєчасного, доцільного та ефективного лікування PPPC, що дозволить значно знизити рівень інвалідизації та смертності серед пацієнтів із РС. Проте в Україні список препаратів, які закуповуються МОЗ для терапії РС, дуже обмежений. У ньому немає всіх доступних на території України лікарських засобів для ХМТ, зокрема високоефективних, а також не відбувається контроль за ефективністю лікування – у пацієнтів не фіксуються рецидиви та побічні явища.

Незважаючи на дані щорічних статистичних медичних звітів щодо зростання поширеності й захворюваності на РС, в Україні існують лише фрагментарні епідеміологічні дослідження РС. Створення загальнонаціонального реєстру дасть змогу проводити довгострокові проспективні й ретроспективні дослідження щодо закономірностей перебігу хвороби, екзо- та ендогенних факторів ризику РС, клінічних і медико-соціальних особливостей популяції хворих на РС в Україні, а також ефективності лікування.

Невирішеними залишаються також наступні актуальні питання: в Україні немає чітких критеріїв призначення ХМТ, не визначені критерії переключення між препаратами та припинення терапії. Також не прописані чіткі профілі пацієнтів для існуючих у нашій країні лікарських засобів для застосування в межах ХМТ.

Мета експертної ради

1. Звернутися із пропозицією до МОЗ України щодо створення реєстру – бази даних хворих на РС з метою організації єдиного обліку пацієнтів, які потребують ХМТ, що дозволить підвищити ефективність та своєчасну медичну допомогу хворим на РС.
2. Запропонувати внести зміни до процедури закупівлі лікарських засобів для терапії хворих на РС.
3. Визначити критерії початку та переключення ХМТ відповідно до міжнародних протоколів лікування РС.
4. Визначити профіль пацієнтів, які потребують лікування сучасними препаратами ХМТ, що зареєстровані в Україні.
5. Оновити клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на РС.

Рада експертів постановила:

1. Створити загальноукраїнський електронний реєстр хворих на РС, куди лікарі-неврологи, які працюють із РС (районні, міські, обласні, спеціалізованих центрів), вноситимуть дані пацієнтів – заповнюватимуть реєстр при вперше виявленому захворюванні та кожному загостренні із зазначенням проведеного лікування для контролю його ефективності й можливої заміни використовуваного препарату.
2. Запропонувати внести зміни до процедури закупівлі лікарських засобів для терапії хворих на РС, а саме розширити групу експертів, які входять до групи МОЗ, переглядати перелік препаратів для лікування хворих на РС не менше ніж один раз на рік та внести до нього сучасні препарати – алемтузумаб, кладрибін, окрелізумаб, терифлуномід. Також необхідний постійний контроль за лікуванням хворих на РС – ефективністю та безпекою лікарських засобів, а саме фіксування кількості рецидивів та побічних явищ, оцінювання МРТ-активності для визначення подальшої тактики терапії.

Визначення критеріїв призначення ХМТ

Рання постановка діагнозу РС дозволяє відразу почати контролювати основні ланки аутоімунного процесу, застосовуючи препарати ХМТ вже на стадії першого клінічного епізоду. Комплаєнс між лікарем і хворим максимально скорочує процес прийняття рішення щодо необхідності початку використання ХМТ.

У разі призначення ХМТ слід:

- надавати хворим максимально доступну інформацію щодо варіантів ХМТ та їхніх особливостей;
 - при виборі препарату оцінювати безпеку, спосіб введення, вартість, ефективність, загальні побічні реакції, переносимість та спосіб життя пацієнта;
 - вести постійний діалог із хворими щодо прийняття рішення про лікування протягом всього захворювання;
 - оцінювати бар'єри прихильності до ХМТ у хворих на РС.
- Застосування ХМТ на стадії клінічно ізольованого синдрому (КІС) уповільнює прогресування захворювання і відстрочує перехід у клінічно достовірний розсіяний склероз (КДРС). За рекомендаціями Американської академії неврології (AAN), терифлуномід, кладрибін, глатирамеру ацетат та інтерферони знижують ризик конверсії КІС у КДРС. Відповідно до рекомендацій Європейського комітету з вивчення та лікування розсіяного склерозу (ECTRIMS), доцільно застосовувати інтерферони та глатирамеру ацетат у пацієнтів із КІС. Призначення окрелізумабу в осіб із КІС рекомендоване інструкцією для медичного застосування препарату.

У хворих на «активний» РС із швидким наростанням неврологічного дефіциту вже на початку захворювання призначають індукційну схему ХМТ (із застосуванням сучасних препаратів). Для «активного» PPPC вибір серед широкого спектра доступних ліків від помірно до високоефективного залежатиме від характеристик хворого і супутніх патологій, тяжкості захворювання, профілю безпеки та доступності лікарських засобів.

У хворих, які на ранніх стадіях патологічного процесу мають високоактивний РС, але почали без будь-яких відстрочень дотримуватися високоефективної імунотерапії, наявний менший ризик зіткнутися з серйозним прогресом захворювання і виразною інвалідизацією в довгостроковій перспективі, ніж тих, які відкладають початок лікування цією групою препаратів.

Необхідно стежити за репродуктивними планами жінок, а при плануванні вагітності повідомити, що у цей період не рекомендований прийом будь-яких препаратів ХМТ, окрім глатирамеру ацетату в дозі 20 мг/мл та інтерферону β-1a (Ребіф®). Для жінок, які планують вагітність, але мають високий ризик реактивації захворювання, необхідно розглянути можливість застосування глатирамеру ацетату до підтвердження вагітності, а в деяких випадках — подовження лікування і на період вагітності. Жінкам із високоактивним РС рекомендовано відтермінувати вагітність. Для жінок, які, незважаючи на рекомендації, вирішили завагітніти, алемтузумаб може розглядатися як альтернативний терапевтичний варіант при плануванні вагітності за умови суворого дотримання 4-місячного інтервалу від останньої інфузії до зачаття.

Для лікування дітей віком від 12 років із РС рекомендовано застосовувати глатирамеру ацетат у дозі 20 мг/добу підшкірно, інтерферон β-1a (Ребіф®) у дозі 22 та 44 мкг тричі на тиждень та інтерферон β-1b (Бетаферон®) через день. Препарати інтерферону-β необхідно титрувати, медперсонал (медична сестра і лікар) повинен навчити батьків, якими мають бути зони введення препаратів. Також потрібна динамічне спостереження за лабораторними показниками пацієнтів. Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA) у 2018 р. схвалило фінголімод для лікування РППС у дітей та підлітків віком ≥10 років. В цьому ж році препарат схвалений Європейським агентством лікарських засобів (EMA) для терапії високоактивного РППС у дітей і підлітків віком ≥10 років. Слід зазначити, що дітям не можна призначати генерики та біосиміляри. Також необхідно, щоб пацієнти дотримувалися призначень лікаря та самовільно не змінювали схему лікування.

Переключення між зареєстрованими препаратами ХМТ в Україні. Загальні критерії припинення терапії

На сьогодні для осіб із типовим перебігом РППС розроблені декілька алгоритмів лікування. Один із них — ескалаційна схема терапії, яка передбачає початок лікування із препаратів 1-ї лінії (інтерферон-β, глатирамеру ацетат). Це лікарські засоби, які змінюють перебіг РС, але мають меншу ефективність. У разі їхньої неефективності застосовують альтернативні препарати ХМТ 2-ї та 3-ї лінії (терифлуномід, фінголімод, алемтузумаб, окрелізумаб, кладрибін), які є більш дієвими, тобто відбувається переключення (*switch on*). Деякі з них (фінголімод, алемтузумаб, окрелізумаб, кладрибін) мають складний спектр побічних дій. Препарат терифлуномід відзначається хорошою переносимістю та високою прихильністю пацієнтів.

Переключення може здійснюватися із причин непереносимості (що включає обтяжливі способи введення) або персистуючої активності захворювання на тлі лікування. В останньому випадку переключення розглядають за умов, якщо попередню терапію застосовували повною мірою, та були дотримані всі рекомендації з лікування (час оцінки ефективності попередньої терапії для кожного препарату різний, проте повинен бути не менш ніж шість місяців). Доказом активності хвороби, яка є причиною переключення на іншу молекулу ХМТ, є клінічні рецидиви та дані МРТ-дослідження (>1 нового Gd+ вогнища на T1-зображенні та/або 2 нових або збільшених у розмірах вогнища на T2-зображеннях впродовж одного року).

Лікування одним високоефективним препаратом може бути припинене у разі його недовіри або небезпеки. У такому разі лікар приймає рішення про початок терапії іншим високоефективним лікарським засобом. При переведенні з одного препарату на інший необхідно враховувати механізм дії лікарського засобу, від якого залежатиме швидкість призначення наступного препарату. Насамперед при введенні нового препарату у схему лікування потрібно враховувати активність демієлінізуючого процесу за клінічними та МРТ-ознаками, а також період напіввиведення і біологічну активність попереднього лікарського засобу. Чим вища активність процесу, тим доцільніше починати лікування новим препаратом ХМТ.

Загальні критерії припинення ХМТ

1. Одним із критеріїв припинення є відсутність позитивної динаміки на зниження частоти та тяжкості рецидивів РС порівняно з періодом, який передував лікуванню коректним препаратом ХМТ. Цей критерій може різнитися в кожному індивідуальному випадку, але застосування препарату ХМТ має тривати не менше ніж шість місяців.

2. У разі непереносимості лікарського засобу необхідно негайно припинити ХМТ.

Пункти 1 і 2 можуть спонукати до переходу на альтернативні препарати ХМТ.

Визначення профілю пацієнта для зареєстрованих препаратів ХМТ в Україні

Терапія алемтузумабом

Алемтузумаб (Лемтрада) — гуманізоване моноклональне антитіло, отримане за технологією рекомбінантної ДНК і націлене на глікопротеїн CD52. Основним механізмом дії препарату є зменшення числа лімфоцитів Т (CD3+) і В (CD19+) у периферичній крові. Надалі відбувається утворення нової популяції лімфоцитів із клітин-попередників у кістковому мозку, що приводить до зниження аутоагресії при РС. Лемтрада належить до імунної реконституційної терапії (ІРТ).

Принцип, який лежить в основі ІРТ, — виснаження імунної системи, що дозволяє згодом перебудувати себе. ІРТ здійснюють короткими фіксованими курсами. Показано, що методи ІРТ викликають тривалу ремісію РС, яка у деяких випадках близька до визначення «виліковування». Проведені дослідження препарату Лемтрада вказують на те, що за допомогою короткострокової імуносупресії вдається досягти довгострокової імунотерапії. При розширеному спостереженні за пацієнтами з основних досліджень CARE-MS 63% учасників внаслідок терапії алемтузумабом за дев'ять років досягли показника NEDA, що означає відсутність ознак активності захворювання, а у 88% не було рецидивів РС. Більш ніж 80% хворих у дослідженнях CARE-MS I та CARE-MS II не потребували повторного лікування протягом третього року, а для 58% було достатньо лише двох курсів інфузій для довготривалої відсутності активності РС. ІРТ надає нову концепцію терапії РС, вона має вищий рівень ефективності при РС порівняно із хронічною імуносупресією. Перевагою ІРТ є значно більша прихильність до лікування та менші ризики накопичувальних побічних явищ, що переважно пов'язані з хронічною імуносупресією.

Переваги ІРТ препаратом Лемтрада:

- терапія не потребує пожиттєвого призначення, кількість курсів обмежена (від 2 до 4 курсів);
- один курс для першого року включає 5 інфузій, другого і наступних років — 3 інфузії;

Важливим моментом є те, що ІРТ препаратом Лемтрада дозволяє жінкам із РС вагітніти через чотири місяці після останньої інфузії та створювати повноцінну сім'ю, з огляду на те, що у більшості пацієнтів (88%) за дев'ять років не було рецидивів захворювання. Також інфузії цим лікарським засобом добре переносяться. Найчастішими небажаними реакціями при застосуванні препарату Лемтрада (у ≥20% пацієнтів) були висипання, головний біль, пірексія та інфекції дихальних шляхів. Несприятливі явища у клінічних дослідженнях — аутоімунні реакції (імунна тромбоцитопенія на пурпура, порушення з боку щитоподібної залози, нефропатії, цитопенії), асоційовані з інфузіями реакції та інфекції. Частота виникнення серйозних побічних ефектів виявилася незначною — від 0,02 до 0,1%.

Згідно із протоколами та результатами клінічних досліджень (SAMMS223, CARE MS I, CARE MS II), алемтузумаб рекомендований для монотерапії у пацієнтів віком від 18 до 55 років (до початку лікування) з високоактивним РППС, рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS від 0 до 5,0 балів (не в період загострення) та кількістю рецидивів ≥2 за попередній рік.

Отже, на основі даних літератури, 11-річного клінічного досвіду постмаркетингових досліджень та даних клінічних випробувань (CARE-MS I, CARE-MS II, SAMMS223, TOPAZ) експертна рада встановила наступне:

1. Препарат Лемтрада показаний як ХМТ у режимі монотерапії у дорослих хворих на високоактивний РППС для таких груп:

- пацієнти із високоактивною хворобою незважаючи на повний та адекватний курс хоча б одним препаратом ХМТ;

- «наївні» пацієнти із тяжким РППС, який швидко розвивається, що визначається наявністю двох або більше інвалідизуючих рецидивів протягом одного року (перша лінія терапії);

2. Високоактивний РС:

- клінічно високоактивний РС — наявність ≥2 тяжких загострень захворювання, що призвели до наростання неврологічного дефіциту на 1 бал і більше за шкалою EDSS протягом останнього року;

- радіологічно високоактивний РС — наявні вогнища ураження білої речовини, зумовлені РС:

- 1 чи більше Gd+ вогнищ на T1-зважених зображеннях порівняно з даними попередньої, нещодавно виконаної МРТ;

- 2 чи більше нових вогнищ уражень або зростання розмірів старих вогнищ на T2-зважених зображеннях порівняно з даними попередньої, нещодавно виконаної МРТ.

3. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату Лемтрада:

- соціально активні чоловіки та жінки, які прагнуть підтримувати звичний ритм життя;
- активні молоді чоловіки й жінки, які бажають уникнути інвалідності в майбутньому;
- жінки, які планують вагітність (можна вагітніти через чотири місяці після останньої інфузії).

Терапія терифлуномідом

Терифлуномід (Обаджіо®) — імунотерапевтичний засіб із протизапальними властивостями. Терапевтичний ефект препарату реалізується за рахунок пригнічення дегідроротатдегідрогенази (ДГОДГ), яка є ключовим мітохондріальним ферментом синтезу піримідину *de novo* в активованих Т- і В-лімфоцитах, що швидко діляться. Це приводить до уповільнення їхнього клонального зростання і зменшення виразності аутоімунної запальної реакції. Цитостатичні ефекти терифлуноміду поширюються тільки на клітини, що активно діляться та використовують ДГОДГ для синтезу піримідину. Число лімфоцитів «у спокої» не знижується, завдяки чому зберігається імунологічний контроль над інфекціями і новоутвореннями.

У багатоцентрових міжнародних клінічних дослідженнях терифлуноміду взяла участь близько 5 тис. пацієнтів із РС. У TEMSO, TOWER, TENERE, TOPIC було показано хорошу переносимість, ефективність і безпеку препарату Обаджіо®. Із метою вивчення довгострокової ефективності та безпеки терифлуноміду провели продовжене дослідження II фази тривалістю вісім років. До закінчення періоду спостереження (408 тижнів) було відмічено достовірне зниження частоти загострень. В учасників, які продовжили терапію терифлуномідом, частота загострень зберігалася на низькому рівні протягом усього дослідження. Результати довгострокового спостереження показали, що ефективність препарату в дозуванні 14 мг зберігається при проведенні тривалої терапії, що має велике значення у реальній клінічній практиці.

На підставі проведених клінічних випробувань дослідники дійшли висновку, що препарат має задовільний профіль безпеки. Найчастішими побічними реакціями були: головний біль, діарея, підвищення рівня аланінтрансаминази (АЛТ), нудота та алопеція. Головний біль, діарея, нудота та алопеція переважно мали легку або помірну тяжкість, були транзиторними і нечасто призводили до відміни препарату. Іншим небажаним явищем було підвищення рівня печінкових ферментів. При цьому найчастіше відзначалося безсимптомне зростання рівня АЛТ. Важливо відзначити, що частота злоякісних новоутворень і серйозних інфекцій у групах терифлуноміду та плацебо не відрізнялася.

Утримання пацієнтів на тривалій терапії — один із найважливіших чинників ефективності терапії (зменшення кількості й тяжкості загострень, уповільнення прогресування неврологічного захворювання). Обаджіо® може бути варіантом вибору для пацієнтів із РС, які страждають від побічних ефектів, викликаних ін'єкційним введенням ліків, не дотримуються запропонованого режиму терапії, зазнають страх перед ін'єкціями, а також для хворих, які завершили індукційний курс препаратами ХМТ 2-ї лінії та потребують продовження терапії.

Крім того, Обаджіо® може бути запропонований як препарат першої лінії особам із РППС, які не отримували ХМТ («наївним» пацієнтам), враховуючи його доведену ефективність та безпеку.

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 14

Грунтуючись на наявних даних, експертна рада встала наступне:

1. Препарат терифлуномід показаний як ХМТ у режимі монотерапії у дорослих пацієнтів із РРРС для таких груп:

- чоловіки та жінки, які раніше не отримували ХМТ («наївні» пацієнти), з помірною активністю захворювання (не більше ніж два загострення впродовж року), бал за шкалою EDSS $\leq 5,5$;
- чоловіки та жінки, що раніше отримували ХМТ 1-ї лінії, яку було скасовано через непереносимість або неефективність препаратів, із помірною активністю захворювання (не більше ніж два загострення впродовж року), бал за шкалою EDSS $\leq 5,5$.

2. Схема застосування препарату не потребує підбору доз, не залежить від статі, віку, ваги, етнічної належності пацієнта.

3. Жінкам, які отримують терифлуномід та бажають завагітніти, необхідно відмінити препарат. При цьому рекомендовано застосовувати процедуру прискореного виведення активованим вугіллям або холестираміном з метою швидшого досягнення концентрацій нижче за 0,02 мг/л. Дана процедура є унікальною, адже можливість прискореної елімінації є лише у терифлуноміду на відміну від інших препаратів ХМТ.

4. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату Обаджіо®:

- активні люди – пацієнт може працювати і жити повноцінним життям;
- пацієнти, які подорожують: зручна пероральна форма приймання препарату – один раз на добу; хворі не залежать від температурних умов зберігання лікарського засобу;
- чоловіки, які мають повноцінну сім'ю або планують дітей; не очікується впливу препарату на фертильність;
- жінки, які мають дітей та не планують вагітніти;
- жінки фертильного віку, які, з одного боку, хочуть знизити активність захворювання, а з іншого, у разі настання незапланованої вагітності або її планування найближчим часом, – мають змогу застосувати процедуру прискореної елімінації препарату (11 днів).

Терапія кладрибіном

Кладрибін – це синтетичний хіміотерапевтичний агент, аналог пурину, який впливає на T- і B-лімфоцити та вибірково пригнічує імунну систему. У ключовій фазі III клінічного дослідження CLARITY, яке тривало два роки, пероральний кладрибін вибірково виснажував 80% периферичних B-клітин, зокрема B-клітини пам'яті, порівняно з лише 40-50% від загальної кількості T-клітин. Наївні B-клітини швидко переміщуються з лімфоїдних органів, тоді як пул B-клітин пам'яті заповнюється дуже повільно з кісткового мозку.

В осіб із РРРС, які приймали кладрибін у дозі 3,5 мг/кг, спостерігалось статистично значуще покращення порівняно із групою плацебо щодо перерахованої на рік частоти рецидивів (відносно зниження – на 57,6%) та частки пацієнтів без рецидивів протягом 96 тижнів (79,7% проти 60,9% групи плацебо). Ретроспективний аналіз часу до 6-місячного підтвердженого прогресування EDSS виявив зменшення на 47% ризику прогресування інвалідизації у групі, що отримувала кладрибін по 3,5 мг/кг, порівняно із такою плацебо. Ефективність дії препарату щодо зниження частоти рецидивів та уповільнення прогресування інвалідизації у хворих, які приймали дозу 3,5 мг/кг протягом двох років, підтримувалася впродовж 3-го та 4-го років. Повторний початок лікування через чотири роки не вивчали.

Більшість клінічно значущих побічних реакцій, про які повідомлялось в осіб із РС, що приймали кладрибін у рекомендованій кумулятивній дозі 3,5 мг/кг протягом двох років у клінічних дослідженнях, були представлені лімфопенією та оперізуючим герпесом. Тимчасова лімфопенія 3-го або 4-го ступеня розвинулася у 20-25% пацієнтів, які отримували кумулятивну дозу кладрибіну 3,5 мг/кг упродовж двох років як монотерапію. Лімфопенія 4-го ступеня спостерігалася менш ніж в 1% випадків. У клінічних дослідженнях та протягом тривалого періоду подальшого спостереження за хворими, що приймали кумулятивну дозу кладрибіну 3,5 мг/кг перорально, явища зловласних новоутворень були частішими порівняно з такими групи плацебо (0,29 та 0,15 випадків на 100 пацієнто-років відповідно).

NICE (2017) та FDA (2019) рекомендують використовувати кладрибін для лікування високоактивного РРРС (та активного вторинно прогресуючого РС [ВПРС] – FDA) у дорослих, якщо у пацієнта:

- тяжкий РРРС, що швидко розвивається, тобто виявлено щонайменше два рецидиви в попередньому році та щонайменше одне вогнище, підсилене гадолінієм T1 при базовій МРТ або
- перебіг РРРС, який неадекватно реагує на ХМТ, що визначається як один рецидив у попередньому році та МРТ-ознаки активності захворювання.

Отже, на основі даних літератури, клінічного досвіду та результатів клінічних досліджень експертна рада погодила наступні групи пацієнтів, яким рекомендовано терапію кладрибіном:

1. Дорослі пацієнти віком від 18 до 65 років із високоактивним перебігом РРРС або активним ВПРС із рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS до 6,0 балів:

- пацієнти з одним рецидивом протягом попереднього року та щонайменше одним ураженням T1 Gd+ чи ≥ 9 ураженнями T2 під час терапії іншими препаратами ХМТ;
- пацієнти із ≥ 2 рецидивами за попередній рік незалежно від того, перебували вони на ХМТ чи ні.

2. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату кладрибін:

- соціально активні чоловіки та жінки, що бажають уникнути інвалідності;
- особи, які воліють зберегти звичайний ритм життя без постійного лікування.

Терапія фінголімомом

Фінголімод – модулятор сфінгозин-1-фосфатного рецептора. Фінголімоду фосфат діє як функціональний антагоніст S1P-рецепторів, завдяки чому блокує здатність лімфоцитів виходити з лімфатичних вузлів, спричиняючи перерозподіл, а не виснаження лімфоцитів. Препарат фінголімод був схвалений FDA для лікування дорослих пацієнтів із РРРС у 2010 р., дітей віком від 10 років – у 2018 р. У грудні 2019 р. схвалені генерики фінголімоду.

Ефективність фінголімоду при РРРС було продемонстровано в III фазі плацебо-контрольованих випробувань FREEDOMS I та FREEDOMS II. Фінголімод також показав ефективність порівняно із внутрішньом'язовим інтерфероном β -1a (Авонекс) у дослідженні TRANSFORMS III фази. Згідно із протоколами та результатами клінічних досліджень (FREEDOMS I та FREEDOMS II, TRANSFORMS), фінголімод рекомендований для монотерапії пацієнтів із високоактивним перебігом РРРС віком від 10 до 55 років (до початку лікування) та рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS від 0 до 5,5 балів.

У клінічних дослідженнях РС загальна частота виникнення інфекцій (65,1%) при застосуванні дози 0,5 мг була подібною до такої у групі плацебо. Однак інфекції нижніх відділів респіраторного тракту, головним чином бронхіт і меншою мірою – інфекції, спричинені вірусами герпесу, та пневмонія частіше спостерігались у пацієнтів, яких лікували фінголімомом. У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, зокрема вірусних (вірус вітряної віспи, вірус Джона Каннінгема, що спричиняє прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію, вірус простого герпесу тощо), грибкових (за участю дріжджоподібних грибів, включно із криптококовим менінгітом) чи бактеріальних (зокрема за участю атипичних мікобактерій). Початок лікування фінголімомом (препаратом Гіленія) супроводжується тимчасовим зниженням частоти серцевих скорочень, а також може бути асоційований із затримкою атріо-вентрикулярної провідності. Повідомлялося про підвищення рівнів печінкових ферментів у хворих на РС, які отримували лікарський засіб Гіленія. У межах клінічних досліджень у 8,0 та 1,8% пацієнтів із РС, які застосовували препарат Гіленія в дозі 0,5 мг, виникло безсимптомне підвищення сироваткових рівнів АЛТ більш ніж удвічі порівняно з верхньою межею норми (ВМН) і більш ніж у п'ять разів порівняно із ВМН відповідно.

Отже, на основі даних літератури, клінічного досвіду та результатів клінічних досліджень, експертна рада погодила наступні групи пацієнтів, яким рекомендовано терапію фінголімомом:

1. Дорослі пацієнти:
 - з високою активністю РРРС, незважаючи на лікування хоча б одним препаратом ХМТ, які можуть

бути визначені як такі, що не змогли відповісти на повний і адекватний курс (зазвичай ≥ 1 рік лікування) щонайменше одного препарату ХМТ; пацієнти повинні були мати щонайменше один рецидив протягом попереднього року під час терапії та ≥ 9 T2-гіперінтенсивних вогнищ на МРТ головного мозку або щонайменше одне гадолінієве посилення; пацієнт, що не відповідає на терапію, також може бути визначений як такий із незмінною або підвищеною частотою рецидивів або триваючими тяжкими рецидивами порівняно з попереднім роком;

- зі швидкопрогресуючим тяжким ремітуючим перебігом РС, що визначається наявністю ≥ 2 інвалідизуючих загострень протягом року або виявлення на МРТ головного мозку ≥ 1 підсилених гадолінієм вогнищ чи збільшення кількості T2-гіперінтенсивних вогнищ порівняно із попередніми даними МРТ.

2. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату фінголімод:

- соціально активні чоловіки та жінки, які бажають уникнути загострень хвороби;
- особи, які воліють зберегти звичайний ритм життя без ін'єкцій.

Терапія окрелізумабом

Окрелізумаб є рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом, дія якого спрямована проти B-клітин, що експресують CD20. Точний механізм, шляхом якого окрелізумаб чинить терапевтичні ефекти при РС, невідомий. Однак передбачається, що він полягає у зв'язуванні з CD20 – рецептором, присутнім на поверхні пре-B- і зрілих B-лімфоцитів. Після зв'язування з ним на клітинній поверхні B-лімфоцитів окрелізумаб сприяє антитіло-залежному клітинному цитолізу і комплемент-опосередкованому лізису. Для підтримання лікувального ефекту необхідно виконувати повторні інфузії засобу кожні шість місяців пожиттєво.

Найчастішими побічними реакціями в дослідженнях РРРС (частота $\geq 10\%$) були інфекції верхніх дихальних шляхів та інфузійні реакції. У клінічних випробуваннях РС частота інфузійних реакцій у пацієнтів, які отримували окрелізумаб (метилпреднізолон або еквівалентний кортикостероїд та, можливо, інші препарати для премедикації з метою зниження ризику інфузійних реакцій перед кожною інфузією), становила від 34 до 40%, при цьому найвища – за першої інфузії. В контрольованих дослідженнях зловласні новоутворення, включно з раком молочної залози, частіше спостерігались у хворих, які застосовували лікування окрелізумабом, ніж у тих, які отримували Ребіф® або плацебо. Інфузійні реакції з летальним наслідком були відсутні, проте у 0,3% пацієнтів із РС, які використовували окрелізумаб, мали місце інфузійні реакції, що були серйозними та деякі потребували госпіталізації.

Згідно з рекомендаціями міжнародних неврологічних організацій –ECTRIMS та Європейської академії неврології (EAN) 2018 р., а також результатами клінічних досліджень (OPERA I та OPERA II, ORATORIO), окрелізумаб рекомендовано для монотерапії осіб віком від 18 до 55 років із високоактивним РРРС, рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS від 0 до 5,5 балів, хворих на ППРС із рівнем неврологічного дефіциту за EDSS від 1 до 5,5 балів, а також пацієнтів з активним ВПРС та рівнем неврологічного дефіциту за EDSS від 1 до 5,5 балів.

Отже, на основі даних літератури, клінічного досвіду та результатів клінічних досліджень, експертна рада погодила наступні групи пацієнтів, яким рекомендовано терапію окрелізумабом:

1. Дорослі пацієнти із РРРС:
 - що не отримували ХМТ;
 - у яких спостерігались рецидиви за попереднього лікування препаратами ХМТ (≥ 1 рецидиву).
2. Дорослі хворі на ППРС.
3. Дорослі пацієнти з активним ВПРС.
4. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату окрелізумаб:
 - активні молоді чоловіки та жінки, які бажають уникнути інвалідності в майбутньому;
 - соціально активні люди, які можуть дозволити собі пожиттєву ефективну терапію;
 - жінки, які не планують вагітність.