

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
МУЛТИПНА СКЛЕРОЗА

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинско згрижување преку практикување на медицина заснована на докази при постоење на мултипна склероза.

Член 2

Начинот на третман на мултипна склероза е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување при мултипна склероза по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на медицинското згрижување, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-8958/2
30 ноември 2013 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

МУЛТИПНА СКЛЕРОЗА

МЗД Упатство
03.08.2011

- Основи
- Епидемиологија
- Етиологија
- Клиничка слика
- Дијагноза
- Третман
- Поврзани извори
- Референци

ОСНОВИ

- Мултипната склероза (МС) е заболување со непозната етиологија; ја зафаќа белата маса на централниот нервен систем (ЦНС). Се смета дека МС е автоимуно заболување.
- Симптомите на МС се различни, зависат од локализацијата и големината на инфламаторните лезии (плаки) во ЦНС.
- МС се манифестира во неколку форми: релапсинг-ремитинг, секундарно прогресивна и примарно прогресивна форма; релапсинг-ремитинг формата е најчеста.
- МС се дијагностицира врз основа на клиничката презентација, наодот од испитувањата на цереброспиналниот ликвор и магнетната резонанца.
- Високи дози од кортикостероидната терапија се користат за купирање на акутните егзацербации. Во долгорочната терапија на одржување на МС спаѓаат бета-интерферонот и glatiramer acetate-от.
- Сè уште не постои курабилна терапија за МС. Прогнозата на заболувањето е индивидуална.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Во зоните со висок ризик (Скандинавија, Северна Америка, Канада и Јужна Австралија) преваленцијата е 30-120/100 000 жители. Таму МС е најчестата болест на нервниот систем, која доведува до онеспособеност на младите лица, исто така е најчесто демиелинизациско заболување.
- МС е проширена во сите краеве на светот, но стапката на инциденцијата е различна. Преваленцијата на МС во целиот свет изнесува апроксимативно 2.1 милиони.
- МС е два пати почеста кај жените отколку кај мажите. Просечната возраст на започнување на заболувањето е 30-та година од животот.

ЕТИОЛОГИЈА

- Во согласност со постоечката теорија, вирусна инфекција во детството може да доведе до формирање на Т и Б лимфоцитите кои се во состојба да ја препознаат миелинската структура. Инфекцијата која ќе настане подоцна, може да ги активира овие циркулирачки лимфоцити, овозможувајќи им пренос низ крвно-мозочната бариера.
- Активирани лимфоцити влегуваат во ЦНС и примарно атакуваат заедно со микроглија клетките (коишто тие ги активирале) врз невроналната миелинската обвивка која е

формирана од олигодендроцитите. Локализацијата и екстензијата на миелинскиот дефицит го диктира типот на клиничките симптоми.

- Невропатолошките промени се контролирани од страна на воспалителен процес во раната фаза од заболувањето; реласинг-ремитинг форма на заболувањето.
- Невродегенерацијата станува поизразена подоцна, се развиваат моторни и функционални нарушувања.
- Двата фактора, херeditарниот и факторите од средината, играат улога во предиспонираноста кон заболувањето.
- Роднините од прво колена (браќа, сестри) на пациентите со МС имаат 25 пати поголем ризик да добијат МС во споредба со останатата популација. Кога еден од идентичните близнаци ќе добие МС, веројатноста за развивање МС кај другиот близнак е околу 30%, наспроти 5% кај неидентичните близнаци.

КЛИНИЧКА СЛИКА

- Во реласинг-ремитинг формата почетокот на симптомите е диктиран од локализацијата и од големината на лезиите. Текот на реласинг-ремитинг формата зависи од активацијата, односно од инактивацијата на старите лезии или од формирањето на новите лезии. Обично се присутни неколку лезии низ белата маса на ЦНС, но симптомите може да бидат најразлични.
- Сè што може да го активира имунолошкиот систем, како што се инфекции, раѓање, траума или стрес, може да ја поттикне појавата на егзацербации (релапси).
- Кај секундарно прогресивната МС, претходно развиениот перманентен моторен и функционален дефицит покажува бавна, но постојана прогресија (невродегенерација) со повремени егзацербации.
- Примарно прогресивната МС форма се карактеризира со постепена прогресија на моторниот и на функционалниот дефицит од почетокот на заболувањето, без видливи егзацербации.

Симптоми

- Нејасен вид на едно или двете очи (оптички неврит);
- Пареза на еден или на повеќе екстремитети;
- Атаксичен од;
- Сензорни нарушувања;
- Дисфункција на мочниот меур и на дебелото црево (уринарна итност, констипација);
- Импотенција;
- Нарушување во движењата на очните булбуси (офталмоплегија, интернуклеарна офталмоплегија);
- Вртоглавица и гадење;
- Нарушување во говорот (дизартрија во поголем број случаи);
- Замор;
- Други симптоми:
 - Когнитивни нарушувања;
 - Тригеминална невралгија и други невралгии;
 - Пароксизмална дисартрија и атаксија;
 - Lhermitte-ов знак (сензации, слични на електричен шок кои се спуштаат во грбот и екстремитетите, поттикнати од движењата на цервикалниот грбот).

ДИЈАГНОЗА

- McDonald критериумите се применуваат во дијагностицирањето на МС и во дијагнозата на релапс-ремитинг формата која се базира на клиничката слика (анамнеза и невролошки наод), ликворниот наод и наодот од МРИ.
 - МС може да се дијагностицира и по единствена епизода ако дисеминацијата во време може да биде демонстрирана со консекутивна МРИ, а Barkhof-МРИ критериумите се исполнети.
- МРИ се користи за детекција на МС лезии во мозокот и медула спиналис; методата може да демонстрира дисеминација во простор и активност на заболувањето.
- Зголемењот број леукоцити и имуноглобулинска концентрација во ликворот ја поддржува дијагнозата (IgG индекс и олигоклонални ленти).
 - Ликворните испитувања се важни во диференцијалната дијагноза и мора да бидат направени кај сите пациенти со суспектна МС.
 - Тестот на евоцираните потенцијали може да се користи како помошен за демонстрација на лезиите на визуелните, сензорните и аудитивните патишта.
- На пациентот не треба да му се соопштува дијагнозата, сè додека таа дефинитивно не се потврди.
- Ако во отсуство на клинички знаци или симптоми за МС биде детектиран случаен МРИ наод (на пример: пациент со анамнеза за главоболка), тогаш не треба да се потврдува дијагнозата на мултиплната склероза. Во ваков случај дијагнозата е R 90.8, односно “други патолошки наоди на imaging дијагностика на ЦНС”.

ТРЕТМАН

- Најдобрите резултати се постигнати со комбинација на медикаментна терапија, рехабилитација и прилагоден режим на живеење на болниот.
- Агресивниот третман на бактериските инфекции е од најголема важност. Најчестите состојби кои треба да бидат земени предвид се инфекциите на уринарниот тракт, максиларните синуси и на забните корени. Ако се остават нетретирани, тие можат да тригерираат релапс.
- Интравенски внесениот methylprednisolone (ннд-В) се користи да се купирира егзацербацијата која е суфициентна да предизвика функционално нарушување, односно која ќе го ограничи пациентот во движењето, активноста или во визусот (оптички неврит). Во некои случаи methylprednisolone-от може да се даде per os (ннд-D).
- Бактериските инфекции мора да се исклучат или да се третираат пред започнувањето со кортикостероидниот третман (возможно е да се внесат антибиотици во третманот на некомплицуваната инфекција на уринарниот тракт истовремено со кортикостероидната терапија).
- Мали дози кортикостероиди во пер ос прескрипција не треба да се користат во третманот на егзацербација.
- Имуномодулаторни лекови кои примарно се користат се интерферон бета-1а и бета-1б и glatiramer acetate.
- Бета интерферонот ја редуцира фреквенцијата на релапсите (ннд-В) и бројот на плаките, детектирани со МРИ, а веројатно ја намалува и прогресијата.
- Glatiramer acetate ја редуцира фреквенцијата на релапсите (ннд-С) и бројот на плаките, детектирани со МРИ, а веројатно ја намалува и прогресијата.
- Интравенскиот natalizumab може, исто така, да се користи ако заболувањето е активно или ако релапсите настанале во текот на третманот со бета интерферон и/или со glatiramer acetate (ннд-А).
- Во посебни случаи може да се користи цитотоксична хемотерапија.
- На индивидуалните симптоми мора да им биде посветено посебно внимание:

- Присуството на спастицитетот всушност може да даде значителна поддршка на долниот екстремитет со слаба муслулна снага и поддршка да се олесни движењето. Лековите кои може да го редуцираат спастицитетот (ннд-**D**) се: baclofen, tizanidine, clonazepam, diazepam и gabapentin.
- Физикалната терапија е клучниот момент во третманот на симптомите од заболувањето и спастицитетот.
- Има неколку форми на нарушување во функцијата на мочниот меур. Успешноста на третманот треба да се базира на уролошките испитувања. Нарушената функција на мочниот меур го изложува пациентот на уринарни инфекции. Појавата на релевантните симптоми треба активно да биде мониторирана:
 - Антихолинергичите се лекови на прв избор кај резидуалната урина со волумен помалку од 100ml и истовремено присуство на инконтиненција или континуиран нагон за уринирање.
 - При стрес инконтиненција карличните вежби се од корист.
 - При резидуалната урина, ако волуменот е повторувано повеќе од 100ml, се препорачува повремени катетеризација 2-4 пати дневно. Тоа ќе го ослободи од симптомите, ќе превенира копликации на горниот уринарен тракт и ќе овозможи поквалитетен живот на пациентот. Не се препорачуваат лекови за профилакса на инфекции на уринарниот тракт.
 - Ако симптомите на хиперактивниот мочен меур продолжат, треба да се додадат антихолинергични лекови.
- Опстипацијата може да биде третирана со медикаменти или со диета:
 - Диетата треба да вклучува доволно количество течности и растителни влакна.
 - Вежбите го зголемуваат мотилитетот на мочниот меур.
 - Програмот на регуларното празнење на мочниот меур е важен момент во личниот третман на болниот.
 - Лаксативите кои го зголемуваат фекалното празнење или стимулираат перисталтика, исто така може да се користат, а во тешки случаи иригатор или супозитории се неопходни.
 - Metoclopramide-от го подобрува мотилитетот на целиот дигестивен тракт.
- Заморот е еден од најчестите симптоми на МС, некои пациенти информираат дека тој е еден од главните проблеми кој интерферира со способноста за одење и влијае на секојдневниот живот. Amantadine и некои други антидепресиви (venlafaxine, milnacipran) може да го намалат заморот:
 - Заморот се зголемува со одминувањето на денот и тој може да аграфира со психичката напнатост, стресот и топлината. Спиенето, регуларните паузи за време на работењето и ладењето на атмосферата може да го редуцираат заморот.
- МС е хронично заболување во кое соодветниот начин на живеење/режим и психолошките фактори играат клучна улога:
 - Третманот на депресијата ја подобрува прогнозата на болеста.
 - Со цел да се превенира социјалната изолација, се препорачуваат активни физички вежби (ннд-**A**) и хоби.
 - Квалитетот на исхраната, односно содржината на масни киселини (ннд-**B**), не покажа сигнификантен ефект на текот на МС. Сепак, корисно е да се препорача здрав начин на исхрана и да се обезбеди редовен и доволен внес на витаминот Д.
 - За новодијагностицираниот пациент може да биде тешко прифаќањето на заболувањето и разбирањето на инструкциите за заштита. Се препорачува присуство на членови од фамилијата на пациентот во текот на давањето совет за неговата заштита и рехабилитација. Информациите и рехабилитацијата мора да бидат соодветно темпирани.
- На пациентот треба да му бидат дадени информации за локалните организации кои пружаат поддршка на ваквите болни, како и за рехабилитационите сервиси. Индивидуално прилагодените рехабилитационски програми, окупационата терапија и соодветните помагала

ќе ја подигнат на повисоко ниво способноста на пациентот за справување на работното место и во својот дом.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

Кохранови прегледи

- Бета интерферонот превенира од конверзија на првиот настап, на тој начин упатува на постоење демиелинизациона епизода до клинички дефинитивна мултипла склероза (ннд-**A**).
- Периодичниот интравенски внес на високи дози methylprednisolone го редуцира долгорочното прогресирање на онеспособеноста кај релапсинг-ремитинг МС (ннд-**B**).
- Azathioprine ги редуцира релапсите и прогресирањето на онеспособеноста кај пациентите со МС (ннд-**B**).
- И покрај позитивните резултати од мали серии, нема сигурен заклучок за ефикасноста на аминопиридините врз симптомите на МС (ннд-**D**).
- Mitoxantrone-от покажува умерена ефикасност во краткорочниот третман на различните форми на МС. Потребни се повеќе истражувања за докажување на долгорочната ефикасност и безбедност (ннд-**C**).
- Cyclophosphamide може долгорочно да не го превенира ризикот од влошување кај онеспособен пациент со прогресивна МС, чести се многу несакани ефекти (ннд-**C**).
- Хипербаричната кислородотерапија, веројатно, е неефикасна во терапијата на болните со МС (ннд-**C**).
- Недоволни се податоците за употреба на каков било третман на атаксијата или треморот кај МС (ннд-**D**).
- Недоволни се податоците за ефикасноста на amantadine во редуцирање на заморот кај МС (ннд-**D**).
- Когнитивниот бихејвиорален приод може да биде од голема помош на пациентите во справувањето со сознанието за присутната МС, како и во третманот на депресијата. И други психолошки интервенции може да бидат со бенефит за пациентите (ннд-**C**).
- Мултидисциплинарните рехабилитациони програми не го менуваат степенот на засегнатост, но може да го подобрат искуството на пациентите на план на активност и учество (ннд-**C**).
- Нема убедливи докази во поддршката на фармаколошката интервенција како ефективен третман на заболувањата со нарушено паметење кај МС (ннд-**D**).
- Статините не се покажаа ефикасни како адјувантна терапија кај МС (ннд-**B**).

Други информативни прегледи

- Комплементарните и алтернативните терапии може да имаат ограничен ефект врз физичките симптоми и врз психолошката благосостојба на болните од МС (ннд-**C**).
- Бета интерферонот може да создаде значајни краткорочни добивки во квалитетот на животот на пациентите со МС, но добивките според QALY се мали (ннд-**C**).
- Магнетната резонанца може да биде со ограничена вредност во потврдата или отфрлањето рана дијагноза на МС кај пациентите кои се суспектни за МС (ннд-**C**).

Клинички упатства

- Multiple sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

Литература

- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008 Oct 25; 372(9648):1502-17. **PubMed**
- Ransohoff RM. Natalizumab for multiple sclerosis. N Engl J Med 2007 Jun 21; 356(25):2622-9. **PubMed**
- Authors: This article is created and updated by the EBMG Editorial Team Article ID: rel00390 (036.045© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16; (2):CD005278. PubMed
2. Ciccone A, Beretta S, Brusaferrì F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23; (1):CD006264. PubMed
3. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; (4):CD003982. PubMed
4. Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G et al. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4):CD001330. PubMed
5. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19; (4):CD002127. PubMed
6. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24; (1):CD002819. PubMed
7. Bennett M, Heard R. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD003057. PubMed
8. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24; (1):CD005029. PubMed
9. Pucci E, Branãs P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24; (1):CD002818. PubMed
10. Thomas PW, Thomas S, Hillier C, Galvin K, Baker R. Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1):CD004431. PubMed
11. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18; (2):CD006036. [Assessed as up-to-date: 6 Apr 2011]. PubMed
12. He D, Zhou H, Guo D et al. Pharmacologic treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10):CD008876. PubMed
13. Wang J, Xiao Y, Luo M et al. Statins for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12):CD008386. PubMed
14. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11):CD009131. PubMed
15. Huntley A, Ernst E. Complementary and alternative therapies for treating multiple sclerosis symptoms: a systematic review. *Complement Ther Med* 2000 Jun; 8(2):97-105. PubMed DARE
16. Parkin D, Miller P, McNamee P, Thomas S, Jacoby A, Bates D. A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis. *Health Technology Assessment* 1998; 2(4). The national Coordinating centre for Health Technology Assessment (NCCHTA). DARE
17. Whiting P, Harbord R, Main C, Deeks JJ, Filippini G, Egger M, Sterne JA. Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. *BMJ* 2006 Apr 15; 332(7546):875-84. PubMed
18. Filippini G, Brusaferrì F, Sibley WA et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4):CD001331. PubMed
19. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8; (3):CD006921. PubMed
20. Rice GP, Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Filippini G. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD002002. [Assessed us up-to-date: 29 Apr 2007]. PubMed
21. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 May 12; (5):CD004678. PubMed
22. Pucci E, Giuliani G, Solari A et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10):CD007621. PubMed
23. Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4):CD001332. PubMed

24. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM et al. Exercise therapy for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2005; (1):CD003980. PubMed
25. Farinotti M, Simi S, Di Pietrantonj C, McDowell N, Brait L, Lupo D, Filippini G. Dietary interventions for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2007 Jan 24; (1):CD004192. PubMed

Authors: Pentti Tienari Previous authors: Juhani Wikström Article ID: ebm00801 (036.045) © 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 03.08.2011, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до август 2016 година.**