МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ»

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2026

Склад мультидисциплінарної робочої групи

ДЕМЧЕНКО Аліна Вікторівна	заступник директора з організаційно-методичної роботи Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, голова робочої групи;
КОПЧАК Оксана Олегівна	завідувач кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет», заступник голови робочої групи (за згодою);
КАЛЬБУС Олександр Іванович	завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету;
ЛИЧКО Володимир Станіславович	в.о. завідувача кафедри нейрохірургії та неврології з курсами психіатрії, наркології, медичної психології, професійних хвороб Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (за згодою);
ПАШКОВСЬКИЙ Валерій Мелетійович	завідувач кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології Буковинського державного медичного університету;
МАНЬКОВСЬКИЙ Дмитро Станіславович	завідувач відділення кардіоневрології державного некомерційного підприємства «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», член групи експертів Міністерства охорони здоров'я України за напрямком «Неврологічна та нейрохірургічна допомога»;
НЕГРІЧ Тетяна Іванівна	завідувач кафедри неврології державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»;
ШКРОБОТ Світлана Іванівна	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України;
МІЩЕНКО Тамара Сергіївна	завідувач кафедри неврології, психіатрії та наркології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (за згодою);
ЧЕРНЕНКО Максим Євгенович	завідувач відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина Національної академії медичних наук України» (за згодою);

ПИЛИПЕНКО Максим Миколайович	завідувач відділенням анестезіології та інтенсивної терапії №2 державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою);
ДУДУКІНА Світлана Олександрівна	лікар-анестезіолог відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії № 2, завідувач науковим центром комунального некомерційного товариства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради» (за згодою);
ХІМІОН Людмила Вікторівна	завідувач кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика;
СОЛОНОВИЧ Олександр Сергійович	завідувач відділу функціональної діагностики державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою);
МАРКОВА Маріанна Владиславівна	завідувач кафедри сексології, психотерапії та медичної психології Харківського національного медичного університету;
МАКСИМОВА Зоя Володимирівна	медичний директор Благодійного фонду «СВОЇ» Центр паліативної допомоги (за згодою).

Залучені спеціалісти:

СЕМЕРЯК Орест Михайлович	завідувач відділення аутоімунних та нейродегенеративних захворювань нервової системи державного некомерційного товариства «Львівський національний медичний університет імені Д.Галицького», керівник референтного центру нервово-м'язових захворювань Міністерства охорони здоров'я України (за згодою).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

ГУЛЕНКО Оксана Іванівна	директор Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з Переліку (Реєстру) медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного підприємства «Державний експертний центр

Міністерства охорони здоров'я України» (https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти:

Волошина Наталія Петрівна	провідний науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи, центр розсіяного склерозу державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина Національної академії медичних наук України», д.мед.н., професор, Заслужений діяч науки і техніки;
Соколова Лариса Іванівна	професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік.

Перелік скорочень

БАС	бічний аміотрофічний склероз
ГВТ	глибокий венозний тромбоз
ДАК	додаткова та альтернативна комунікація
ІЗЗСН	інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну
КН	клінічна настанова
НІВЛ	неінвазивна вентиляція легень
РКД	рандомізовані контрольовані дослідження
СІЗЗС	селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну
ФТД	фронтотемпоральна деменція
AAN	Американської академії неврології (American Academy of Neurology)
ADOLOPMENT	підхід, що поєднує впровадження, адаптацію та нову розробку рекомендацій
DMQ	декстрометорфан/хінідин (dextromethorphan/quinidine)
EAN	Європейська академія неврології (European Academy of Neurology)
EFNS	Європейської федерації неврологічних товариств (European Federation of Neurological Societies)
ENCALS	Європейської мережі дослідження БАС (European Network for the Cure ALS)
ERN EURO-NMD	Європейською референсною мережею з нервово-м’язових захворювань (European Reference Network for Neuromuscular Diseases)
EtD	прийняття рішення (evidence to decision)
EUpALS	Європейської організації професіоналів і пацієнтів з БАС (European Organization for Professionals and Patients with ALS)
GRADE	методологія оцінки, розробки та оцінки рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation)
NICE	інститутом здоров’я та вдосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence)
PICO	Пацієнт, Втручання, Порівняння, Результат (Patient, Intervention, Comparison, and Outcome)

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Ця клінічна настанова (КН) є результатом синтезу та адаптації для системи охорони здоров'я України версії клінічного протоколу Європейської академії неврології (EAN) щодо ведення бічного аміотрофічного склерозу у співпраці з Європейською референтною мережею з нервово-м'язових захворювань (ERN EURO-NMD) станом на 12 березня 2024 р., що була обрана мультидисциплінарною робочою групою, як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам із бічним аміотрофічним склерозом. КН ґрунтується на доступних до цього часу даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки діагностичних і терапевтичних втручань та організаційних принципів її надання. Клінічні настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням опитувальника AGREE.

Ця КН була розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної та реабілітаційної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751. Фахівці у сфері охорони здоров'я ухвалюють рішення з урахуванням клінічної картини та обставин конкретного пацієнта, за результатами консультацій із пацієнтом та/або його/її законним представником на основі інформації, зазначеної у КН. Пацієнти можуть використовувати цю КН для обговорення із фахівцем у сфері охорони здоров'я питань стосовно надання медичної допомоги їх клінічних випадках.

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінального документу коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних та реабілітаційних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної та реабілітаційної допомоги.

Запропонована КН є рекомендаційним документом з найкращої медичної практики. Дотримання її положень не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; КН не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Ця КН є інструментом інформаційної підтримки лікаря і пацієнта в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, сприяючи підвищеннюю якості медичної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. КН не відміняє індивідуальної відповідальності фахівців охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

«European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD» ***«Клінічний протокол Європейської академії неврології (EAN) щодо ведення аміотрофічного латерального склерозу у співпраці з Європейською референтною мережею з нервово-м'язових захворювань (ERN EURO-NMD)_станом на 12 березня 2024 р.»***

АНОТАЦІЯ

Передісторія

Оновлення клінічного протоколу з ведення бічного аміотрофічного склерозу (БАС) було замовлено Європейською академією неврології (EAN) та підготовлено у співпраці з Європейською референсною мережею з нервово-м'язових захворювань (ERN EURO-NMD) за підтримки Європейської мережі дослідження БАС (ENCALS) і Європейської організації професіоналів і пацієнтів з БАС (EUpALS).

Методи

Для оцінки ефективності втручань при БАС використовувалась методологія GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). Два систематичних оглядачі з Cochrane Response підтримували робочу групу з розробки протоколу. Робоча група ідентифікувала загалом 26 дослідницьких питань, провела систематичні огляди, оцінила якість доступних доказів і сформулювала конкретні рекомендації. У разі недостатності доказової бази були надані експертні консенсусні заяви.

Результати

Аналіз наявних протоколів виявив лише один інший протокол з БАС, що використовує методологію GRADE (протокол Національного інституту охорони здоров'я та медичного догляду [NICE]). Доказова база була стисла для багатьох дослідницьких питань. З 26 оцінених питань рекомендації NICE могли бути адаптовані для 8 з них. Для інших рекомендацій було необхідно оновити наявні систематичні огляди або провести нові: модифікуючих терапій, мультидисциплінарної допомоги, нутритивної та респіраторної підтримки, засобів комунікації, психологічної підтримки, лікування поширених симптомів БАС (зокрема м'язові судоми, спастичність, псевдобульбарний афект, густий слиз, сіалорея (гіперсалівація), біль) та ведення наприкінці життя.

Висновки

Це оновлення протоколу з використанням методології GRADE надає основу для ведення БАС. Методи лікування стрімко змінюються, і подальші оновлення будуть підготовлені після появи додаткових доказів.

ВСТУП

Перший європейський протокол з діагностики та ведення БАС був опублікований робочою групою Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS) у 2005 році та пізніше оновлений у 2011.[1, 2] У 2016 році Європейська академія неврології (EAN) замовила поновлений протокол з ведення пацієнтів БАС. Було сформовано панель експертів з БАС із 14 європейських країн, до якої пізніше долучилися два рецензенти з Cochrane Response та представник пацієнтів від Європейської організації для професіоналів і пацієнтів із БАС (EUpALS). Протокол було підготовлено у співпраці з Європейською мережею з лікування БАС (ENCALS), Європейською референсною мережею з нервово-м'язових захворювань (EURO-NMD) та EUpALS.

При БАС прогресивна втрата рухових нейронів у руховій корі, стовбурі головного мозку та спинному мозку призводить до поступового розвитку м'язової слабкості, спастичності та атрофії, що спричиняє зниження моторної функції з суттєвим впливом на якість життя.[3-5] Медіанна тривалість виживання пацієнтів із БАС становить близько 3 років від початку захворювання, здебільшого через дихальну недостатність. У до 50 % пацієнтів із БАС додаткове ураження поза руховою системою, переважно з ураженням лобних та передніх скроневих ділянок кори, може викликати поведінкові та когнітивні порушення поряд із руховими дефіцитами.[6] Близько 10 % пацієнтів мають діагноз лобово-скроневої деменції (ЛСД) вже на момент встановлення діагнозу.[7] Незважаючи на значний вплив ЛСД на ведення БАС, існує обмежена кількість доказів щодо наслідків для догляду за пацієнтами з БАС. Отже, робоча група посилається на окремі публікації, присвячені діагностиці та веденню когнітивних і поведінкових порушень у пацієнтів із БАС.[8, 9]

***Коментар робочої групи**: на момент розробки цієї КН чинним є Стандарт медичної допомоги «Деменції та легкі когнітивні розлади», затверджений наказом МОЗ України від 3 листопада 2025 № 1663.*

Причина захворювання залишається невідомою у більшості пацієнтів із БАС. Приблизно у 20 % пацієнтів можна виявити мутацію гена. З появою молекулярних терапій для певних генетичних підтипів БАС існує зростаючий консенсус щодо необхідності оперативного генетичного тестування всіх пацієнтів із БАС. Генетичне тестування не розглядається у цьому клінічному протоколі. Для отримання рекомендацій щодо генетичного тестування при БАС панель рекомендує звертатися до інших публікацій.[10, 11]

Цей протокол спрямований на надання рекомендацій щодо клінічного застосування терапії, що модифікує перебіг захворювання — динамічної галузі, у якій з'являється низка нових лікарських засобів. Крім того, надаються рекомендації щодо організації мультидисциплінарної допомоги, ведення м'язової слабкості, м'язових судом, спастичності, сіалореї, слабкого кашлю, густого слизу, дихальної недостатності, недостатнього харчування, емоційної лабільності, тривоги, депресії, безсоння, втомлюваності, профілактики тромбозу глибоких вен, кістково-м'язового болю, закрепу, захриплого голосу та стридору, а також щодо вирішення комунікативних проблем. Також розглянуто питання психологічної підтримки та ухвалення рішень щодо паліативної допомоги. У багатьох із зазначених сфер відсутні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) належної якості, які могли б слугувати підґрунтям для ведення пацієнтів. Під час застосування цих рекомендацій слід враховувати значні регіональні відмінності в організації допомоги пацієнтам із БАС.[12] Цей протокол призначений для всіх медичних працівників, які надають допомогу пацієнтам із БАС.

МЕТОДИ

Для розробки цієї настанови застосовувалася методологія GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation), відповідно до вимог для настанов EAN.[13] Основою настанови стала серія з 26 оглядових питань, погоджених робочою групою. Оглядові питання були сформульовані відповідно до структури PICO (Пацієнт, Втручання, Порівняння, Результат). Питання були засновані на визначених ключових клінічних сферах. Усі індивідуальні дослідницькі питання та огляди доказів наведені в онлайн-додатках **S1** та **S2**.

Для розробки цієї настанови ми дотримувалися підходу GRADE-ADOLOPMENT[14] (який поєднує впровадження, адаптацію та, у разі потреби, нову розробку рекомендацій).

Спочатку було здійснено аналіз настанов з метою пошуку інших настанов, що використовували методологію GRADE і розглядали подібні дослідницькі питання. Було ідентифіковано лише одну настанову, розроблену Національним інститутом здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (NICE), опубліковану у 2019 році.[15]

Ми або адаптували рекомендації з наявної настанови NICE Великої Британії[15] для врахування європейського контексту цієї настанови, або розробляли нові рекомендації на основі (a) існуючих оглядів Cochrane, (b) оновлених оглядів Cochrane або (c) нових систематичних оглядів.

Ми проводили систематичні огляди та їх оновлення із застосуванням стандартної методології Cochrane. Для пошуку, скринінгу та відбору досліджень, вилучення та обробки даних, оцінки ризику упередженості та аналізу даних ми дотримувалися положень Cochrane Handbook.[16] Для оцінки достовірності доказів ми керувалися GRADE Handbook[17]. Пошук був виконаний спочатку у липні 2018 року та оновлений у січні 2023 року. Стратегію пошуку наведено в Додатку**S3**.

Група з розробки настанови використала модель прийняття рішення (EtD)[18] для формулювання нових рекомендацій. EtD включала підсумок доказів щодо користі та шкоди кожного з варіантів втручання, а також додаткові міркування групи з розробки настанови (значущість проблеми [наприклад, базовий ризик], цінності та вподобання пацієнтів, використання ресурсів і витрати, здійсненність та прийнятність). Усі наявні докази були представлені на засіданні з досягнення консенсусу. Усі рекомендації були сформульовані на основі консенсусу. Члени групи розробки клінічного протоколу, які були залучені до первинних досліджень, могли брати участь в обговореннях, але не у прийнятті відповідних рекомендацій.

РЕЗУЛЬТАТИ

У рамках розробки маршрутів пацієнтів було ідентифіковано протокол NICE щодо БАС, який також використовував методологію GRADE і містив подібні дослідницькі питання.[19] Протокол Американської академії неврології (AAN) також містив подібні дослідницькі питання, але не використовував методологію GRADE.[20, 21] Частину дослідницьких питань ще не було охоплено у протоколах NICE щодо БАС та AAN щодо БАС, оскільки вони стосуються нових варіантів лікування у цій галузі.

Дослідницькі питання були поділені на 9 розділів, із 26 окремими питаннями для огляду (включаючи три питання з підпитаннями) (Таблиця **1**).

ТАБЛИЦЯ 1. Дослідницькі питання та узагальнення результатів процесу GRADE-ADOLOPMENT і рішення щодо рекомендацій.

Розділ	Оглядове питання протоколу	Тема	Включено до настанови NICE	Систематичні огляди (СО)	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД)	Рішення щодо ADOLOPMENT
1. Лікування, що модифікує перебіг захворювання	Яка ефективність фармакотерапій, що модифікують перебіг захворювання, у людей з БАС та спорідненими синдромами?	Рилузол	Так	1 огляд Cochrane (Miller 2012[22])	4 РКД, включені до огляду Cochrane (Bensimon 1994[23], Bensimon 2002[24], Lacomblez 1996[25], Yanagisawa 1996[26])	Використовуйте огляд Cochrane
		Едаравон	Ні	—	3 РКД (Abe 2014[27], Abe 2017a[28], Abe 2017b[29])	Новий огляд
		Клітинні терапії	Ні	1 огляд Cochrane (Abdul Wahid 2019[30])	2 РКД, включені до Abdul Wahid 2019[30] (Gothelf 2017/Berry 2019[31], Oh 2018[32]) 4 нові РКД (Amirzagar 2015[33], Cudkowicz 2022[34], Duning 2011[35], Nefussy 2010[36])	Оновлення огляду Cochrane
		AMX0035	Ні	—	1 РКД (Paganoni 2020 [CENTAUR][37])	Новий огляд
		Tofersen	Ні	—	1 РКД (Miller 2022 [VALOR][38])	Новий огляд
2. Надання послуг	Яка ефективність скоординованої мультидисциплінарної допомоги (мультидисциплінарна команда) на базі клініки БАС порівняно зі стандартним веденням	мультидисциплінарні команди	Так	—	—	Адаптація рекомендацій NICE

Розділ	Оглядове питання протоколу	Тема	Включено до настанови NICE	Систематичні огляди (СО)	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД)	Рішення щодо ADOLOPMENT
	місцевим неврологом у пацієнтів з БАС та спорідненими синдромами?					
3. Організація комунікації	Яка ефективність втручань для вирішення проблем з комунікацією у пацієнтів з БАС та спорідненими синдромами?	Комунікація	Так	—	—	Адаптація рекомендацій NICE
4. Контроль харчування	Яка ефективність втручань при недостатньому у харчуванні у пацієнтів з БАС та спорідненими синдромами?	Ведення недостатнього харчування	Частково – строки проведення гастростомії	—	4 РКД (Dorst 2022 [TOLCAL-ALS Study][39], Ludolph 2020 [LIPCAL-ALS][40], Wang 2022[41], Wills 2014[42])	Дієтичні втручання: новий огляд Терапія ковтання, ентеральне харчування, парентеральне харчування: порожні огляди [рекомендації, засновані на консенсусі]
5. Корекція респіраторних симптомів	Яка ефективність втручань при слабкому кашлі у пацієнтів з БАС та спорідненими синдромами?	Слабкий кашель	Так	—	—	Адаптація рекомендацій NICE
	Яка ефективність втручань при густому слизу у пацієнтів з	Густий слиз	Так	—	—	Адаптація рекомендацій NICE

Розділ	Оглядове питання протоколу	Тема	Включено до настанови NICE	Систематичні огляди (СО)	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД)	Рішення щодо ADOLOPMENT
	БАС та спорідненими синдромами?					
	Яка ефективність втручань при дихальній недостатності у пацієнтів з БАС та спорідненими синдромами?	Дихальна недостатність	Частково – лише фармакологічні методи лікування	2 огляди Cochrane (Maguire, неопублікований, Raduvic 2017[43])	3 РКД, включені в Maguire (ND) (Gonzalez-Bermejo 2016 [RespiStimALS][44], McDermott 2016 [DIPALS][45], Katz 2017 [NEALS])	Використовуйте огляд Cochrane для НІВ та діафрагмальної стимуляції
					2 РКД, включені в Raduvonic 2017 (Bourke 2006[46], Jacobs 2016[47])	Рекомендації на основі консенсусу щодо IV (порожній огляд)
						Адаптувати рекомендації NICE для фармакологічних втручань
6. Корекція інших симптомів	Яка ефективність втручань при м’язовій слабкості у пацієнтів з БАС та спорідненими синдромами?	М’язова слабкість	Так	—	—	Адаптація рекомендацій NICE
	Яка ефективність фармакологічних втручань при м’язових судомах у пацієнтів з БАС та спорідненими синдромами?	М’язові судоми	Так	1 огляд Cochrane (Balendra, неопублікований)	4 РКД, включені до Balendra (ND) (Oskarsson 2018[48], Weber 2010[49], Weiss 2016[50], Weiss 2021[51])	Використати Cochrane SR (неопубліковане оновлення)
	Яка ефективність фармакологічних та фізичних	Спастичність	Так	1 огляд Cochrane (Asworth 2012[52])	1 РКД, включений до Asworth 2013 (Drory 2001[53])	Оновити Cochrane SR

Розділ	Оглядове питання протоколу	Тема	Включено до настанови NICE	Систематичні огляди (СО)	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД)	Рішення щодо ADOLOPMENT
	терапевтичних втручань для спастичності у пацієнтів з БАС і спорідненими синдромами?				1 новий РКД (Riva 2019[54])	
	Яка ефективність фармакологічних і нефармакологічних втручань при кістково-м'язовому болі у пацієнтів з БАС і спорідненими синдромами?	Кістково-м'язовий біль	Ні	—	1 РКД (Riva 2019[54])	Новий огляд
	Яка ефективність втручань при сіалореї у пацієнтів з БАС і спорідненими синдромами?	Сіалорея	Так	1 Кокранівський ОГ (James 2022[55])	—	Використовуйте Кокранівський ОГ
	Яка ефективність фармакологічних втручань для емоційної лабільності у пацієнтів з БАС та спорідненими синдромами?	Емоційна лабільність	Ні	—	3 РКД (Brooks 2004[56], Pioro 2010[57], Smith 2017[58])	Новий огляд
	Яка ефективність фармакологічних і нефармакологічних втручань для втомлюваності у пацієнтів з БАС та спорідненими синдромами?	Втомлюваність	Ні	—	1 РКД (van Groenestijn 2019[59])	Новий огляд

Розділ	Оглядове питання протоколу	Тема	Включено до настанови NICE	Систематичні огляди (СО)	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД)	Рішення щодо ADOLOPMENT
	Яка ефективність втручань для закрепу у пацієнтів з БАС та спорідненими синдромами?	Закреп	Ні	—	—	Порожній огляд [рекомендації, засновані на консенсусі]
	Яка ефективність втручань для захриплого голосу та ларингоспазму у у пацієнтів з БАС та спорідненими синдромами?	Захриплий голос і ларингоспазм	Ні	—	—	Порожній огляд [рекомендації, засновані на консенсусі]
	Яка ефективність фармакологічних і нефармакологічних втручань для безсоння у пацієнтів з БАС та спорідненими синдромами?	Безсоння	Ні	—	—	Порожній огляд [рекомендації, засновані на консенсусі]
7. Психологічна та емоційна підтримка	Яка ефективність фармакологічних і нефармакологічних втручань у пацієнтів із БАС та спорідненими синдромами?	Тривога	Частково (психологічна підтримка, не конкретизовано щодо тривоги)	—	—	Порожній огляд [рекомендації, засновані на консенсусі]
		Депресія	Частково (психологічна підтримка, не конкретизовано щодо депресії)	—	—	Порожній огляд [рекомендації, засновані на

Розділ	Оглядове питання протоколу	Тема	Включено до настанови NICE	Систематичні огляди (СО)	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД)	Рішення щодо ADOLOPMENT
						консенсусі]
8. Профілактика глибокого венозного тромбозу	Яка ефективність фармакологічних і нефармакологічних втручань для первинної профілактики ГВТ у пацієнтів із БАС та спорідненими синдромами?	Глибокий венозний тромбоз (ГВТ)	Ні	—	—	Порожній огляд [рекомендації, засновані на консенсусі]
9. Допомога наприкінці життя	Який найкращий метод планування наприкінці життя у пацієнтів із БАС та спорідненими синдромами?	Надання паліативної допомоги наприкінці життя	Так	—	—	Адаптація рекомендацій NICE

Скорочення: ADOLOPMENT — підхід, що поєднує впровадження, адаптацію та нову розробку рекомендацій; БАС, бічний аміотрофічний склероз; ГВТ —глибокий венозний тромбоз; GRADE — Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (система оцінки, розробки та формулювання рекомендацій); IV — інвазивна вентиляція; НІВЛ — неінвазивна вентиляція легень; мультидисциплінарна команда (MDT); MND — захворювання мотонейронів; NICE — Національний інститут здоров'я і досконалості медичної допомоги; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; SR — систематичний огляд.

Коментар робочої групи: *AMX0035 — це комбінований лікарський засіб, діючі речовини якого фенілбутират натрію та таурурсодіол, які на момент розробки даної клінічної настанови в Україні не зареєстровані. Лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою тоферсен в Україні не зареєстрований.*

Для 8 дослідницьких (або під-)питань ми адаптували докази з чинних рекомендацій NICE. Для 8 питань ми використали докази з наявних систематичних оглядів або оновили чинні систематичні огляди, а для 16 — провели новий огляд. З них 7 проведених оглядів були порожніми, і рекомендації ґрунтуються на експертній думці.

Розгорнутий огляд дослідницьких питань, доказової бази, EtD та обґрунтування рекомендацій наведено в Онлайн додатку**S1**. Огляд доказів, оцінка ризику упередженості, аналіз даних та підсумкова таблиця GRADE доступні в Онлайн додатку**S2**.

Загальні зауваження

- Оскільки це європейський протокол, наявність окремих фармакологічних засобів може різнитися в різних країнах Європи.
- Юридичні рамки можуть відрізнятися в різних європейських країнах.
- Супутня лобово-скронева деменція (ЛСД) може впливати на прийняття рішень при БАС. Перед ухваленням рішення щодо лікування БАС і ЛСД невролог із мультидисциплінарної команди (МДК) повинен оцінити здатність пацієнта приймати рішення та надавати згоду, тяжкість ЛСД і когнітивних порушень, а також ймовірність того, що пацієнт буде погоджуватися на лікування й зможе його прийняти (настанова NICE, MDT care).
- Забезпечення дистанційної допомоги/відеоконсультації для осіб, які не можуть дістатися до центру (дистанційне втручання), загалом є можливим.
- У цій настанові ми замінили захворювання мотонейронів (що використовується в настанові NICE) на БАС, оскільки експертна група вважає, що саме цей термін є найпоширенішим у Європі.

Інтерпретація і формулювання рекомендацій

Сила рекомендації відображає ступінь впевненості експертної групи в тому, що бажані ефекти втручання переважають небажані ефекти або навпаки для тієї категорії пацієнтів, для якої призначена рекомендація. Для рекомендацій із кількома підпунктами сила рекомендації вказується наприкінці.

Сильна рекомендація за	Для більшості пацієнтів переваги переважають шкоду. Це означає, що всі або практично всі пацієнти бажатимуть та отримають користь від рекомендованого втручання. Позначено як ++ у тексті.
Слабка рекомендація за	Менш очевидно, що переваги переважають шкоду. Багато пацієнтів все одно отримають користь і нададуть перевагу рекомендованому втручанню, але можуть бути більші індивідуальні варіації. У тексті позначено знаком +.
Слабка рекомендація проти	Менш очевидно, що шкода переважає користь. Багато пацієнтів не отримають користі від втручання, але можуть бути більші індивідуальні варіації. Позначено як ¬ у тексті.
Сильна рекомендація проти	Для більшості пацієнтів шкода переважає користь. Це означає, що всі або практично всі пацієнти не виявлять бажання і не отримають користі від втручання. У тексті позначено як ¬ ¬.

У цьому клінічному протоколі група експертів погодилася використовувати наступні формулювання рекомендацій з метою полегшення розуміння та інтерпретації.

- Для *сильних рекомендацій* ми використовуємо такі терміни, як «Зробіть …», «Не робіть …» або «Запропонуйте …».
- Для *слабких рекомендацій* ми використовуємо менш визначені формулювання, такі як «Розгляньте …».

Рекомендації

Розділ 1. Терапія, що модифікує перебіг захворювання

1a. Рилузол

- Запропонуйте пожиттєве вживання рилузолу всім пацієнтам із БАС під час встановлення діагнозу. [++]
- У разі побічних реакцій розгляньте доцільність зниження дози з наступною повторною оцінкою стану. [+]
- Якщо небажані реакції зберігаються, розгляньте можливість скасування рилузолу. [+]

Примітки:

Рекомендована доза становить 50 мг двічі на добу.

Слід враховувати, що переваги застосування тієї чи іншої лікарської форми (таблетованої, рідкої тощо) можуть бути індивідуальними для кожного пацієнта. Наявність різних форм випуску рилузолу може залежати від країни.

Коментар робочої групи: *на момент розроблення даної КН лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою рилузол зареєстровано в Україні лише у лікарській формі для перорального застосування.*

1b. Едаравон

- З огляду на наявні докази, експертна група наразі не рекомендує застосовувати едаравон (внутрішньовенно або перорально) поза межами клінічних досліджень. [– –]

Примітки:

Тимчасова рекомендація. Докази буде переглянуто, а рекомендацію оновлено після отримання результатів поточного дослідження III фази пероральної едаравону в Європі.

Коментар робочої групи: *на момент розроблення даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою едаравон зареєстрований в Україні лише у лікарській формі розчину для ін'єкцій.*

1c. Клітинна терапія

- Експертна група не рекомендує застосовувати клітинні методи лікування поза межами клінічних досліджень до отримання позитивних результатів дослідження III фази. [– –]

Примітки:

Тимчасова рекомендація. Докази буде переглянуто, а рекомендацію оновлено після отримання даних дослідження III фази.

1d. AMX0035

- На підставі наявних доказів, експертна група наразі не рекомендує застосовувати AMX0035 поза межами клінічного дослідження до отримання даних дослідження III фази. [–]

Примітки:

Тимчасова рекомендація. Докази буде переглянуто, а рекомендацію оновлено після отримання результатів поточного дослідження III фази.

1e. Тоферсен

- Пацієнтам із прогресуючим перебігом БАС, зумовленим патогенними мутаціями в супероксиддисмутазі-1 (СОД1), призначайте тоферсен як терапію першої лінії. [++]
- Слід поінформувати пацієнта про те, що це лікування може супроводжуватися тяжкими небажаними реакціями. [++]

Примітки:

Доступність тоферсену може залежати від країни.

У пацієнтів із повільним прогресуванням важливо обговорити співвідношення потенційної користі та ризиків.

Слід поінформувати пацієнта про складність лікування, зумовлену необхідністю інтратекального введення препарату.

Розділ 2. Організація надання допомоги — мультидисциплінарний супровід (МДС)*

*Адаптовано з настанови NICE.

- Забезпечувати координацію допомоги пацієнтам із БАС із застосуванням клінічного підходу, що базується на роботі спеціалізованої мультидисциплінарної команди (МДК) з ведення БАС. Спеціалізована допомога може надаватися як на рівні громади (амбулаторно), так і на базі лікарні (стаціонарно). [++]
- МДК повинна:
  - Включати медичних і соціальних працівників із досвідом ведення БАС, а також персонал для надання допомоги вдома.
  - Забезпечувати ефективну комунікацію та координацію між усіма медичними працівниками і соціальним працівникам, залученими до ведення пацієнта, а також членами його родини та/або особами, які здійснюють догляд (за потреби)
  - Проводити регулярне скоординоване оцінювання стану пацієнта (зазвичай кожні 3–6 місяців залежно від темпу прогресування захворювання) для моніторингу симптомів і потреб
  - Забезпечувати скоординований догляд пацієнтам, які не можуть відвідувати клініку, через дистанційні консультації або візити додому відповідно до їхніх потреб
  - Забезпечити завчасне планування візитів. [++]
- МДК повинна оцінювати, управляти та переглядати такі аспекти, з урахуванням реакції пацієнта на лікування:
  - Маса тіла, дієта, нутритивний статус, споживання рідини, прийом їжі та ковтання

- М’язові симптоми, зокрема слабкість, атрофія, ригідність та крампі (судоми)
- Функціональний стан (із застосуванням шкали функціонального стану при БАС – ALSFRS-R)
- Фізичні функції, зокрема мобільність, використання допоміжних засобів і здатність до повсякденної діяльності
- Порушення слиновиділення, як-от слинотеча (сіалорея) та густа, в’язка слина
- Мовлення та комунікація
- Ефективність кашлю
- Дихальна функція, респіраторні симптоми та потреба у неінвазивній вентиляції легень (НІВЛ)
- Біль та інші симптоми, наприклад закреп
- Когнітивні функції та поведінка
- Потреби у соціальній підтримці пацієнта та членів його родини та/або осіб, які здійснюють догляд (за потреби)
- Потреби в паліативній допомозі наприкінці життя
- Потреби в інформації та підтримці пацієнта та членів його родини та/або осіб, які здійснюють догляд (за необхідності). [++]

- МДК має використовувати шкалу ALSFRS-R для динамічного оцінювання функціонального стану пацієнта. [++]
- МДК повинна складатися з медичних працівників та інших фахівців із досвідом ведення пацієнтів із БАС і включати таких спеціалістів:
  - Невролог
  - Спеціалізована медична сестра
  - Пульмонолог
  - Лікар фізичної та реабілітаційної медицини
  - Дієтолог
  - Фізичний терапевт
  - Клінічний психолог та/або нейропсихолог
  - Соціальний працівник
  - Ерготерапевт

- Терапевт мови і мовлення (див. питання щодо комунікації)
- Медичний працівник із досвідом надання паліативної допомоги (паліативну допомогу пацієнтам із БАС може надавати невролог чи медична сестра зі складу мультидисциплінарної команди, або ж окремий фахівець із паліативної допомоги) [++]

- Мультидисциплінарна команда повинна мати доступ до таких послуг:
- Спеціалізована паліативна допомога
- Консультації гастроентеролога або інтервенційного радіолога
- Реабілітаційні служби
- Допоміжні засоби для пересування (забезпечення мобільності)
- Пристрої для альтернативні та додаткової комунікації (АДК)
- Територіальні неврологічні бригади або служби надання допомоги вдома (у разі відсутності спеціалізованих неврологічних бригад). [++]

Коментар робочої групи. *У Рекомендаціях Європейської академії неврології (EAN) щодо лікування бічного аміотрофічного склерозу у співпраці з Європейською референтною мережею з нервово-м'язових захворювань (ERN EURO-NMD) використовується професійна кваліфікація "логопед", тоді як в Україні відповідно до чинного Переліку професій (посад) працівників сфери охорони здоров'я, який затверджений наказом МОЗ України від 05 липня 2025 р. «Деякі питання підготовки та професійної діяльності за професіями у сфері охорони здоров'я» застосовується найменування професії «терапевт мови і мовлення». У зв'язку з цим у даній настанові використано термінологію, що відповідає Національному класифікатору професій України.*

Розділ 3. Менеджмент порушень комунікації*

*Адаптовано з настанови NICE.

- Під час оцінювання мовлення та комунікативних потреб у межах оглядів МДК та інших консультацій слід обговорювати як очні, так і дистанційні способи спілкування, (наприклад, за допомогою телефону, електронної пошти, Інтернету й соціальних мереж). Забезпечте, щоб оцінювання та огляд невідкладно проводилися терапевтом мови і мовлення. [++]
- Якомога швидше забезпечте пацієнта засобами альтернативної та додаткової комунікації (АДК), що відповідають його потребам, для максимального залучення до повсякденної діяльності та підтримки якості життя. Використання як низькотехнологічних засобів, наприклад, алфавітних, словесних чи зображальних дошок, так і високорівневих технологій, (наприклад, комунікативних пристроїв із синтезом мовлення на базі персональних комп'ютерів або планшетів). Під час оцінювання МДК переглядайте потреби людини у спілкуванні. [++]
- У разі необхідності або можливості такої необхідності складного високотехнологічного обладнання АДК (наприклад, технологіях збереження повідомлень і голосу, пристроях керування за допомогою погляду) проконсультуйтеся зі спеціалізованим центром АДК або направте туди пацієнта із БАС. [++]

- Залучайте інших медичних фахівців, наприклад, ерготерапевтів, для забезпечення інтеграції засобів АДК з іншими допоміжними технологіями, такими як системи контролю навколишнього середовища/оточення та персональні комп'ютери чи планшети. [++]
- Забезпечуйте регулярний моніторинг комунікативних потреб і можливостей пацієнта, міру прогресування БАС та переоцінюйте його здатність користуватися засобами АДК. Проводьте повторну оцінку і за потреби консультуйтеся зі спеціалізованим центром АДК. [++]
- Надавайте постійну підтримку та навчання пацієнту із БАС і членам його родини та/або особам, які здійснюють догляд (залежно від ситуації), щодо використання засобів АДК та інших комунікативних стратегій. [++]

Розділ 4. Нутритивна підтримка

Загальні положення

- Визначайте причини втрати маси тіла та зниження споживання їжі та рідини (наприклад, порушення ковтання, дихальна недостатність, депресія, втрата апетиту, м'язова атрофія, слабкість верхніх кінцівок). [++]
- У разі втрати маси тіла або труднощів із ковтання зверніться за консультацією дієтолога, терапевта мови і мовлення та/або ерготерапевта щодо:
  - Складу їжі, консистенції та частоти прийомів
  - Харчових добавок
  - Споживання рідини та ступеня її загущення
  - Ризику аспірації
  - Використання адаптованого столового приладдя
  - Правильного положення тіла при сидінні. [++]

Ентеральне харчування*

*Адаптовано з настанови NICE.

- Обговорюйте доцільність гастростомії на ранніх етапах та регулярно в міру прогресування БАС, враховуючи вподобання пацієнта та такі аспекти, як здатність ковтати, втрата маси тіла, функція дихання, зусилля під час їди і пиття, а також ризик аспірації. Слід враховувати, що деякі пацієнти можуть не бажати проведення гастростомії. [++]
- Пояснюйте переваги раннього встановлення гастростомічної трубки та можливі ризики її пізнього встановлення(наприклад, критично низька маса тіла, дихальні ускладнення, ризик дегідратації, різні методів встановлення, підвищений ризик летальності й процедурних ускладнень):
  - У разі дихальної недостатності спочатку розпочніть НІВЛ [додано EAN]

- У разі дихальної недостатності гастростомію слід проводити пацієнтам, які вже отримують підтримку НІВЛ. [додано EAN] [++]

- Якщо пацієнта направлено на гастростомію, її слід виконати без зволікань. [++]

- За необхідності розгляньте можливість харчування через назогастральний зонд в очікуванні встановлення гастростоми. [додано EAN] [+]

- Обговоріть питання гастростомії з членами родиниї пацієнта та/або особами, які здійснюють догляд (за умови доцільності та за згодою пацієнта, якщо він здатний її надати). [++]

Парентеральне харчування

- Якщо проведення гастростомії неможливе, розгляньте можливість призначення парентерального харчування. [нова рекомендація, додана EAN] [+]

Розділ 5. Корекція респіраторних симптомів

5а. Неефективний кашель*

*Адаптовано з настанови NICE.

- Запропонуйте пацієнтам із БАС, які не мають ефективного кашлю, методи його посилення, наприклад, мануально-асистований кашель. [++]
- Розгляньте самостійне (неасистоване) накопичення об'єму вдиху та/або мануально-асистований кашель як терапію першої лінії при неефективному кашлі у пацієнтів із БАС [+]
- Для пацієнтів із бульбарною дисфункцією або в разі неефективності самостійного накопичення повітря при кашлі, розгляньте асистоване накопичення повітря (наприклад, із використанням мішка для рекрутменту об’єму легень). [+]
- Розгляньте застосування апарату для штучного кашлю (інсуфлятора/ексуфлятора), якщо допоміжне накопичення об'єму вдиху є неефективним або за рішенням фахівця.[+]
- Розгляньте можливість використання медичного аспіратора на додаток до апарата для штучного кашлю./ [нова рекомендація, додана EAN] [+]

5б. Густе мокротиння*

*Адаптовано з настанови NICE.

- Перегляньте всі супутні лікарські засоби, особливо препарати для лікування сіалореї. [++] (див. розділ щодо ведення сіалореї)
- Надайте рекомендації щодо ковтання, харчування, позиціонування, положення тіла, догляду за ротовою порожниною, відсмоктування та гідратації. [++]
- Розгляньте застосування зволожувачів повітря, небулайзерів (наприклад, сольовий розчин), бета-блокаторів (наприклад, пропранолол, метопролол), муколітиків (наприклад, ацетилцистеїн, гвайфенезин). [+]
- Розгляньте можливість застосування цих втручань як окремо, так і в комбінації. [додано EAN] [+]

5c. Дихальна недостатність

Неінвазивна вентиляція легень (НІВЛ)

- НІВЛ слід пропонувати всім пацієнтам із БАС, у яких наявні симптоми, ознаки або результати лабораторних досліджень, що підтверджують дихальну недостатність. [++]

Примітки:

Необхідно докладати всіх зусиль для забезпечення можливості використання НІВ незалежно від бульбарної функції.

Інвазивна вентиляція

- Виберіть відповідний момент для обговорення інвазивної вентиляції з пацієнтом, його родиною та особою, яка здійснює догляд:

  - Це має бути частиною завчасного планування заходів догляду.
  - Мета — уникнути екстреної інвазивної вентиляції (наприклад, незапланованої госпіталізації).
  - Слід уважно обирати час для розмови, враховуючи клінічний стан пацієнта та емоційну спроможність пацієнта і особи, яка здійснює догляд, впоратися з цією темою. [++]

Стимуляція діафрагми

- Не застосовуйте стимуляцію діафрагми для лікування БАС. [– –]

Фармакологічні втручання*

*Адаптовано з настанови NICE.

- У пацієнтів, які не переносять або не проводиться НІВЛ чи інвазивна вентиляція, у яких НІВЛ не є ефективною, або на термінальній стадії захворювання:

  - Розгляньте застосування опіоїдів як варіант для полегшення симптомів задишки.
  - Розгляньте призначення бензодіазепінів для контролю задишки, що посилюється тривогою. [+]

Розділ 6. Ведення інших симптомів

6a. М’язова слабкість*

*Адаптовано з настанови NICE.3

Загальні положення

- Обговоріть наявні варіанти лікування м’язових порушень. Враховуйте потреби та вподобання пацієнта, а також чи наявність труднощів з прийомом ліків (наприклад, у разі порушень ковтання). [++]
- Під час оцінювання МДК рекомендується регулярний перегляд терапії м’язових порушень із оцінкою ефективності, безпеки (побічних реакцій) та переносимості, а також із урахуванням досвіду та сприйняття лікування пацієнтом. [++]

Немедикаментозні втручання: програми фізичних вправ

- Розгляньте програму фізичних вправ для людей із БАС з метою:
  - Підтримання обсягу рухів у суглобах
  - Запобігання контрактурам
  - Зменшення ригідності та дискомфорту
  - Оптимізації функціонування та якості життя. [+]
- Вибір програми реабілітації має здійснюватися з урахуванням рівня функціонування пацієнта та бути адаптованим до його індивідуальних потреб, можливостей і вподобань. Необхідно враховувати постуральні особливості та ступінь втомлюваності. Програма може передбачати застосування вправ з опором, активно-асистовані або пасивні форми рухової терапії. [++]
- Оцініть можливості членів сім’ї та/або осіб, які здійснюють догляд (за потреби) брати участь у виконанні програми фізичних вправ. [++]
- Надайте рекомендації пацієнту та членам його сім’ї та/або особам, які здійснюють догляд (за потреби) щодо безпечного переміщення пацієнта з допомогою сторонніх осіб. [++]
- У разі потреби в ортезах для корекції м’язових порушень пацієнта слід без зволікання направити до служби ортезування; забезпечення ортезами має бути своєчасним. [++]

6б. М’язові судоми

- Розгляньте застосування блокаторів натрієвих каналів (ранолазин, хініну сульфат, мексилетин, карбамазепін), габапентину, прегабаліну та баклофену для симптоматичного лікування судом. [+]
- Розпочинайте застосування хініну сульфату в низьких дозах (100–200 мг на добу) та контролюйте можливі кардіальні побічні ефекти до і після призначення. [++]

Примітки:

- Вибір лікування має здійснюватися з урахуванням супутньої патології. У пацієнтів із супутньою спастичністю рекомендується розглядати баклофен як препарат першої лінії.

Коментар робочої групи: *на момент розробки цієї КН хініну сульфат не зареєстровано в Україні як лікарський засіб.*

6c. Спастичність

Немедикаментозна терапія

- Розгляньте немедикаментозні підходи, зокрема фізіотерапію, для лікування спастичності. [+]

Медикаментозні втручання

- Розгляньте канабіноїди, баклофен, тизанідин або габапентин для лікування м'язової ригідності, спастичності або підвищеного тонусу. [+]
- У пацієнтів із фокальною спастичністю розглядайте застосування ботулінічного токсину у разі неефективності, непереносимості або наявності протипоказань до інших методів лікування. [+]

6d. Біль

- Активно оцінюйте наявність болю. [++]
- Визначайте та усувайте причини болю (зокрема: судоми, спастичність, неправильне позиціонування, синдром «замороженого плеча», обмеження рухливості суглобів, іммобільність, тиск на суглоби, пролежні, дискомфорт при синдромі неспокійних ніг). [++]
- Надавайте пацієнту та особам, які здійснюють догляд, поради щодо профілактичних заходів:
  - Позиціонування, мобілізація, фізіотерапія (наприклад, для запобігання синдрому «замороженого плеча»)
  - Фізичні засоби (наприклад, шинування). [++]
- Для контролю болю в суглобах розглядайте цільові стероїдні ін'єкції. [+]
- Для контролю болю нейропатичного характеру дотримуйтеся чинних рекомендацій (наприклад, NICE). [++]

6e. Сіалорея

- Обираючи терапію, враховуйте додаткові симптоми або коморбідні стани (дисфагія, дизартрія, депресія) та побічні ефекти. [++]
- Поясніть пацієнтам, що деякі напої (наприклад, солодкі й кислі напої, молоко або сік) можуть стимулювати слиновиділення. [++]
- Зверніть увагу, що відсутні переконливі докази щодо користі або шкоди застосування відсмоктувальних пристроїв. [++]
- Розглядайте антихолінергічні засоби (наприклад, амітриптилін, атропін, глікопіролат, оксибутинін, скополамін) як терапію першої лінії. [+]
- Розглядайте застосування декстрометорфану/хінідину (DMQ), особливо у пацієнтів з емоційною лабільністю/псевдобульбарним синдромом. [+]
- Розгляньте застосування ботулотоксину у пацієнтів із тяжкою сіалореєю, для яких фармакотерапія є неефективною або не переноситься;
  - Лікування має здійснюватися у спеціалізованому центрі. [+]

- У разі неефективності вищезазначених методів лікування розгляньте застосування променевої терапії. [+]
- Хірургічне втручання не рекомендується для контролю сіалореї. [−]

Примітки:

Обговоріть бажаний спосіб введення, якщо доступні різні форми (пероральна, пластир або підшкірні ін'єкції).

Майте на увазі, що використання відсмоктувальних пристроїв може підвищувати утворення слини [додано EAN].

Коментар робочої групи: *на момент розробки цієї клінічної настанови лікарські засоби глікопіролат (глікопіронію бромід) та скополамін в Україні як монопрепарати не зареєстровані, однак зареєстровані комбіновані препарати, що містять ці діючі речовини.*

Комбінований лікарський засіб, до складу якого входять декстрометорфан/хінідин в Україні не зареєстрований. Окремі діючі речовини можуть бути доступні на фармацевтичному ринку, однак їх одночасне застосування не регламентоване інструкціями для медичного застосування, не має затверджених дозувальних режимів і не є еквівалентом зареєстрованої фіксованої комбінації. У зв'язку з цим робоча група зазначає, що дана терапевтична опція не може бути рекомендована як стандарт лікування та може розглядатися лише в контексті міжнародних рекомендацій або альтернативних підходів до корекції симптомів із використанням доступних лікарських засобів.

В інструкція для медичного застосування лікарських засобів амітриптилін, ботулотоксин та оксибутинін, затверджених МОЗ України, відсутні показання для застосування при сіалореї.

6f. Емоційна лабільність

- Розгляньте призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), трициклічних антидепресантів або DMQ для лікування емоційної лабільності у пацієнтів з БАС. [+]
- Враховуйте супутні захворювання при виборі лікування (наприклад, трициклічні антидепресанти у пацієнтів із порушенням сну та сіалореєю). [+]
- Переконайтеся, що емоційна лабільність чітко диференційована від депресії та симптомів ЛСД. [+]

Примітка:

DMQ також може покращувати бульбарну функцію у деяких пацієнтів.

6г. Втомлюваність

- Визначайте та лікуйте причини втомлюваності, зокрема: дихальну недостатність, депресію, тривогу, безсоння, сіалорею, недостатнє харчування, зневоднення, біль, спастичність та інші супутні стани (наприклад, інфекції, закреп, порушення функції печінки, анемію, лейкопенію, побічні ефекти лікарських засобів). [++]
- Розгляньте можливість тимчасової відміни лікарських засобів, якщо втомлюваність розцінюється як побічний ефект медикаментозної терапії (наприклад, лікування рилузолом). [+]

6д. Закреп

- Активно оцінюйте наявність закрепу. [++]
- З'ясуйте, чи закреп передував встановленню діагнозу БАС. [++]
- Визначте причину, наприклад: застосування опіоїдів або антихолінергічних препаратів, абдомінальний дискомфорт унаслідок НІВЛ (аероколія), іммобільність, зневоднення, низьке споживання клітковини, втрата сили черевних м'язів. [++]
- Надайте рекомендації щодо вживання клітковини та рідини. [++]
- Якщо цього недостатньо, розгляньте застосування проносних засобів. [+]
- Переконайтеся, що умови догляду дозволяють регулярне відвідування туалету. [++]
- Підкресліть важливість регулярної мобілізації/фізіотерапії. [++]

6і. Захриплий голос і ларингоспазм

Захриплий голос

- Розгляньте логопедичну терапію у пацієнтів із БАС, які мають захриплий голос. [+]

Ларингоспазми

- Визначте можливі причини ларингоспазму, наприклад:
  - Потрапляння рідини або слини у гортань
  - Кислотний рефлюкс
  - Дим
  - Різкі запахи
  - Емоції
  - Алкоголь
  - Вплив холодного повітря
  - Гострі страви. [++]
- Рекомендуйте пацієнтам уникати цих тригерів, якщо можливо. [++]

- Для осіб із ларингоспазмом надайте пацієнту та його родині або особам, які здійснюють догляд інформацію про клінічні прояви та самовиліковний характер цього симптому.
- Порадьте пацієнту виконати наступний багатоступеневий маневр:
  - Швидке переведення верхньої частини тіла у вертикальне положення
  - Дихання через ніс
  - Багаторазове ковтання
  - Дихання з повільним видихом через губи. [+]
- У разі кризу розгляньте застосування бензодіазепінів (наприклад, сублінгвально). [+]
- Якщо напади трапляються досить часто, а немедикаментозні заходи неефективні, розгляньте регулярне застосування бензодіазепінів. [+]
- У разі гастроезофагеальної рефлюксної хвороби застосовуйте антацидну терапію. [++]
- Розгляньте призначення прокінетичних препаратів перед прийомом їжі та перед сном. [+]

6j. Безсоння

- У осіб із БАС, які мають труднощі зі сном, визначайте та лікуйте основну причину. Наприклад:
  - Тривога
  - Дихальна недостатність
  - Біль
  - М’язові судоми
  - Емоційний дистрес, депресія
  - Сонне апное
  - Нездатність рухатися/дефіцит спонтанної рухливості під час сну
  - Синдром неспокійних ніг
  - Ніктурія
  - Ригідність. [++]
- Якщо безсоння зберігається, розгляньте можливість запропонувати нефармакологічні втручання, такі як техніки релаксації. [+]
- Якщо нефармакологічні втручання є неефективними, розгляньте:
  - Трициклічні антидепресанти у низьких дозах

- Гіпнотики. [+]
- Якщо безсоння пов'язане з тривогою або депресією, розгляньте можливість використання інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (SNRIs) (наприклад, міртазапіну) або кветіапіну. [+]
- У разі стійкого безсоння розгляньте консультацію у сомнологічній клініці. [+]

Коментар робочої групи: *Відповідно до міжнародної АТХ-класифікації міртазапін (код N06AX11) не відноситься до фармакотерапевтичної групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (N06AB Selective serotonin reuptake inhibitors). Його механізм дії пов'язаний з блокуванням Н1-рецепторів, що зумовлює седативні властивості міртазапіну.*

Розділ 7. Психологічна та емоційна підтримка

Загальні положення

*Адаптовано з настанови NICE.

- Під час оцінювання МДК, а також під час подальших візитів, слід обговорювати з пацієнтом психологічний та емоційний вплив БАС і з'ясовувати наявність психологічних потреб або потреб у підтримці.

- Доцільно обговорювати, зокрема, такі питання:
  - розуміння пацієнтом БАС і його впливу на повсякденне життя
  - прийняття діагнозу і прогнозу, що включає тривоги і страхи (зокрема страх смерті)
  - здатність пацієнта до продовження професійної діяльності та звичних занять
  - адаптація до змін у житті та трансформація ставлення до себе
  - зміни у стосунках, сімейних ролях і динаміці родини
  - сексуальність та інтимність
  - вплив захворювання на інших членів сім'ї та/або осіб, які здійснюють догляд
  - здатність і готовність осіб, що здійснюють догляд забезпечувати його і користуватися допоміжними засобами. [++]

- Надавати пацієнту та його родині/особам, які здійснюють догляд, інформацію про джерела емоційної й психологічної підтримки, включаючи групи підтримки, онлайн-форуми та послуги тимчасового догляду. За потреби необхідно скеровувати пацієнтів та їхніх родичів/осіб, які здійснюють догляд, до психолога або інших спеціалізованих служб для проведення оцінки та надання підтримки . [++]

7а. Тривога

- У пацієнтів з БАС, які мають симптоми тривоги, слід ідентифікувати та, за можливості, усунути її основну причину, зокрема :

- труднощі прийняття діагнозу
- дихальні порушення
- страх смерті
- больовий синдром
- прогресуючу втрату функціональних можливостей
- порушення комунікації . [++]

- Слід розглянути надання психологічної підтримки. [+]
- Окрім психотерапевтичних втручань, доцільно розглянути фармакотерапію, зокрема:

- короткодіючі анксіолітики
- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) . [+]

- У разі неефективності або протипоказань до застосування СІЗЗС чи анксіолітиків слід розглянути призначення інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗН). [+]
- У пацієнтів із прогресуючою або пізньою стадією БАС, а також у випадках, коли психотерапія неможлива або не приймається, фармакотерапію доцільно розглядати як метод першої лінії. [++]

7б. Депресія та емоційний дистрес

- Слід оцінювати наявність у пацієнта симптомів депресії та емоційного дистресу. [++]
- Доцільно розглянути можливість призначення психотерапії та/або фармакотерапії. [+]
- При виборі фармакотерапії необхідно враховувати індивідуальні особливості пацієнта, включаючи прояви БАС (наприклад, закреп, сіалорею, емоційну лабільність, безсоння), а також супутні захворювання. [+]

Розділ 8. Профілактика глибокого венозного тромбозу

- Слід інформувати пацієнта про підвищений ризик розвитку глибокого венозного тромбозу (ГВТ) у зв’язку зі зниженням рухової активності. [++]
- Слід пояснити пацієнту, що на сьогодні відсутня достатня доказова база щодо ефективності застосування антикоагулянтів для первинної профілактики ГВТ у пацієнтів із БАС. [++]
- Рекомендується застосування немедикаментозних заходів профілактики :

- пасивна фізіотерапія
- підвищене положення кінцівок
- використання компресійного трикотажу
- лімфодренажний масаж. [++]

Розділ 9. Період наприкінці життя*

*Адаптовано з настанови NICE.

- Надайте пацієнту з БАС можливість обговорити свої вподобання та занепокоєння щодо ведення на наприкінці життя на етапах, таких як встановлення діагнозу, суттєва зміна респіраторної функції або необхідність втручань, наприклад встановлення гастростоми чи використання НІВЛ. Будьте уважними до часу проведення обговорення та враховуйте поточні комунікативні можливості пацієнта, його когнітивний статус, психічну спроможність і здатність справлятися:

  - Будьте готові обговорювати питання кінця життя у будь-який час за бажанням пацієнта.

  - Забезпечте підтримку та консультації з питань завчасного планування супроводу на кінцевому етапі життя. Тематика для обговорення може включати:

    - Що може відбутися в наприкінці життя, наприклад, як може настати смерть.
    - Забезпечення заздалегідь наявності призначених лікарських засобів удома.
    - Планування супроводу наприкінці життя, включаючи попередні рішення про відмову від лікування, розпорядження про відмову від реанімації та довіреність, що зберігає чинність (юридичне уповноваження визначеної особи приймати рішення щодо власності, фінансів чи медичної допомоги іншої особи).
    - Як забезпечити доступність планів випереджувальної опіки у разі потреби, наприклад, шляхом включення цієї інформації до Зведеної медичної картки пацієнта
    - Коли залучати фахівців паліативної допомоги
    - Питання, які пацієнт може забажати заздалегідь обговорити, наприклад: (i) Що він хоче, щоб відбулося (наприклад, бажане місце смерті); (ii) Чого він не хоче, щоб відбулося (наприклад, госпіталізації); (iii) Хто представлятиме його рішення у разі потреби; та (iv) Які дії слід вжити у разі розвитку супутнього захворювання?
    - Інвазивна вентиляція легень [нова рекомендація, додана EAN]
    - Паліативна седація та відміна лікування
    - Будьте готові до обговорення питань евтаназії та асистованого самогубства. [нова рекомендація, додана EAN]. [++]

- Розгляньте можливість обговорення планування випереджувальної опіки з пацієнтами на більш ранньому етапі, якщо очікується погіршення їхньої здатності до спілкування, когнітивного статусу або психічної спроможності. [++]
- Запропонуйте пацієнтам можливість обговорити й переглянути наявні Рішення про відмову від лікування, розпорядження про відмову від реанімації та довіреність, що зберігає чинність, при плануванні таких втручань, як встановлення гастростоми та НІВЛ. [++]
- Надавайте додаткову підтримку в міру наближення кінця життя, наприклад, додаткову психологічну, соціальну чи сестринську допомогу, щоб дозволити неформальним доглядальникам і родині зменшити свої обов'язки з догляду та провести час із особою з БАС. [++]
- Ближче до кінця життя забезпечте швидкий доступ до наведеного нижче, якщо це ще не було надано:

- Засіб комунікації, що відповідає потребам особи, наприклад ДАК-система
- Спеціалізована паліативна допомога
- Обладнання за потреби, таке як шприцевий насос, аспіратор, крісло з електропідйомником і відкидною спинкою, лікарняне ліжко, стілець-туалет і підйомник
- Завчасно призначені лікарські засоби, зокрема опіоїди й бензодіазепіни для лікування задишки, тривоги, а також антихолінергічні препарати для гіперсалівації та дихальних виділень. [++]

- Запропонуйте підтримку в разі втрати для членів родини та/або особам, які здійснюють догляд (за потреби). [++]
- Враховуйте потреби у духовній підтримці пацієнта та його родини й/або особам, які здійснюють догляд (за потреби). [нова рекомендація, додана EAN]. [++]

Примітки:

Обговорюйте попередні рішення про відмову від лікування, розпорядження відмову від реанімації та довіреність, що зберігає чинність, відповідно до місцевого законодавства. [додано EAN].

Обговоріть евтаназію та асистоване самогубство в країнах, де це легально. [додано EAN].

Коментар робочої групи: *В Україні будь-які форми евтаназії та асистованого самогубства категорично заборонені.*

ВИСНОВКИ

Цей клінічний протокол щодо ведення БАС є оновленням протоколу EFNS, опублікованого у 2012 році. Він містить оновлені рекомендації щодо ведення БАС, а також рекомендації щодо нових перспективних терапій для БАС. Ландшафт терапії БАС швидко змінюється, і подальші оновлення будуть підготовлені у разі появи нових доказів.

Посилання

1. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. Eur J Neurol.2005;12(12):921-938.

2. Diagnosis ETFo, Management of Amyotrophic Lateral S, Andersen PM, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)—revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2012;19(3):360-375.

3. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17085.

4. van Es MA, Hardiman O, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2017;390(10107):2084-2098.

5. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. Eur J Neurol. 2020;27(10):1918-1929.

6. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol. 2007;6(11):994-1003.

7. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011;134(Pt 9):2456-2477.

8. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis—frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): revised diagnostic criteria. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(3–4):153-174.

9. Pender N, Pinto-Grau M, Hardiman O. Cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol. 2020;33(5):649-654.

10. Roggenbuck J, Eubank BHF, Wright J, Harms MB, Kolb SJ, the ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel. Evidence-based consensus guidelines for ALS genetic testing and counseling. Ann Clin Transl Neurol. 2023;10(11):2074-2091.

11. Salmon K, Kiernan MC, Kim SH, et al. The importance of offering early genetic testing in everyone with amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 2022;145(4):1207-1210.

12. Janssens AI, Ruytings M, Al-Chalabi A, et al. A mapping review of international guidance on the management and care of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2016;17(5–6):325-336.

13. Leone MA, Keindl M, Schapira AH, Deuschl G, Federico A. Practical recommendations for the process of proposing, planning and writing a neurological management guideline by EAN task forces. Eur JNeurol. 2015;22(12):1505-1510.

14. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE evidenceto decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and denovo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol. 2017;81:101-110.

15. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline.Motor neurone disease: assessment and management. Motor NeuroneDisease: Assessment and Management; 2019.

16. Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Updated guidance for trustedsystematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook forSystematic Reviews of Interventions. Cochrane Database Syst Rev.2019;10:ED000142.

17. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A.GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of ClinicalEpidemiology. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):380-382.

18. Li SA, Alexander PE, Reljic T, et al. Evidence to decision frameworkprovides a structured “roadmap” for making GRADE guidelines rec-ommendations. J Clin Epidemiol. 2018;104:103-112.

19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Motorneurone disease: assessment and management (NG42 NG). NationalClinical Guideline Centre; 2016.

20. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameterupdate: the care of the patient with amyotrophic lateral sclero-sis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of theQuality Standards Subcommittee of the American Academy ofNeurology. Neurology. 2009;73(15):1227-1233.

21. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter up-date: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug,nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review):report

of the Quality Standards Subcommittee of the AmericanAcademy of Neurology. Neurology. 2009;73(15):1218-1226.

22. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateralsclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane DatabaseSyst Rev. 2012;2012(3):CD001447.

23. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzolein amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. N Engl JMed. 1994;330(9):585-591.

24. Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, Bejuit R, Truffinet P,Meininger V. A study of riluzole in the treatment of advanced stageor elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol.2002;249(5):609-615.

25. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V.Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis.Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet.1996;347(9013):1425-1431.

26. Yanagisawa N, Shindo M. Neuroprotective therapy for amyotrophiclateral sclerosis (ALS). Rinsho Shinkeigaku. 1996;36(12):1329-1330.

27. Abe K, Itoyama Y, Sobue G, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edara-vone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. AmyotrophLateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15(7–8):610-617.

28. Writing Group Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. ALSSG.Safety and efficacy of edaravone in well defined patients withamyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16(7):505-512.

29. Writing Group on Behalf of the Edaravone ALS 18 Study Group.Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled studyof edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis (Japan ALSseverity classification: Grade 3, requiring assistance for eating,excretion or ambulation). Amyotroph Lateral Scler FrontotemporalDegener. 2017;18(sup1):40- 48.

30. Abdul Wahid SF, Law ZK, Ismail NA, Lai NM. Cell-based therapiesfor amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. CochraneDatabase Syst Rev. 2019;12(12):CD011742.

31. Berry JD, Cudkowicz ME, Windebank AJ, et al. NurOwn, phase 2,randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, andbiomarker results. Neurology. 2019;93(24):e2294-e2305.

32. Oh KW, Noh MY, Kwon MS, et al. Repeated intrathecal mesen-chymal stem cells for amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol.2018;84(3):361-373.

33. Amirzagar N, Nafissi S, Tafakhori A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for amyotrophic lateral sclerosis: a randomized,double-blind, placebo-controlled study of Iranian patients. J ClinNeurol. 2015;11(2):164-171.

34. Cudkowicz ME, Lindborg SR, Goyal NA, et al. A randomizedplacebo-controlled phase 3 study of mesenchymal stem cells in-duced to secrete high levels of neurotrophic factors in amyotrophiclateral sclerosis. Muscle Nerve. 2022;65(3):291-302.

35. Duning T, Schiffbauer H, Warnecke T, et al. G-CSF prevents the pro-gression of structural disintegration of white matter tracts in amy-otrophic lateral sclerosis: a pilot trial. PLoS ONE. 2011;6(3):e17770.

36. Nefussy B, Artamonov I, Deutsch V, Naparstek E, Nagler A, DroryVE. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor ad-ministration for treating amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study.Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1–2):187-193.

37. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et al. Trial of sodiumphenylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. NEngl J Med. 2020;383(10):919-930.

38. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of anti-sense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med.2022;387(12):1099-1110.

39. Dorst J, Doenz J, Kandler K, et al. Fat-rich versus carbohydrate-richnutrition in ALS: a randomised controlled study. J Neurol NeurosurgPsychiatry. 2022;93(3):298-302.

40. Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, et al. Effect of high-caloricnutrition on survival in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol.2020;87(2):206-216.

41. Wang S, Yuan T, Yang H, Zhou X, Cao J. Effect of complete high-caloric nutrition on the nutritional status and survival rate of amyo-trophic lateral sclerosis patients after gastrostomy. Am J Transl Res.2022;14(11):7842-7851.

42. Wills AM, Hubbard J, Macklin EA, et al. Hypercaloric enteralnutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a ran-domised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet.2014;383(9934):2065-2072.

43. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Brassington R, Mustfa N.Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neu-ron disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10(10):CD004427.

44. Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Tanguy ML, et al. Earlydiaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis(RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. LancetNeurol. 2016;15(12):1217-1227.

45. McDermott CJ, Bradburn MJ, Maguire C, et al. DiPALS: DiaphragmPacing in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis—a ran-domised controlled trial. Health Technol Assess. 2016;20(45):1-186.

46. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, GibsonGJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of lifein patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised con-trolled trial. Lancet Neurol. 2006;5(2):140-147.

47. Jacobs TL, Brown DL, Baek J, Migda EM, Funckes T, Gruis KL. Trialof early noninvasive ventilation for ALS: a pilot placebo-controlledstudy. Neurology. 2016;87(18):1878-1883.

48. Oskarsson B, Moore D, Mozaffar T, et al. Mexiletine for musclecramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind crossover trial. Muscle Nerve. 2018;58(1):42- 48. doi:10.1002/mus.26117

49. Weber M, Goldman B, Truniger S. Tetrahydrocannabinol (THC)for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2010;81(10):1135-1140.

50. Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, et al. A randomized trial of mex-iletine in ALS: safety and effects on muscle cramps and progres-sion. Neurology. 2016;86(16):1474-1481.

51. Weiss MD, Macklin EA, McIlduff CE, et al. Effects of mexiletineon hyperexcitability in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: pre-liminary findings from a small phase II randomized controlled trial.Muscle Nerve. 2021;63(3):371-383.

52. Ashworth NL, Satkunam LE, Deforge D. Treatment for spasticityin amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. CochraneDatabase Syst Rev. 2012;15(2):CD004156.

53. Drory VE, Goltsman E, Reznik JG, Mosek A, Korczyn AD. The valueof muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. JNeurol Sci. 2001;191(1–2):133-137.

54. Riva N, Mora G, Sorarù G, et al. Safety and efficacy of nabiximolson spasticity symptoms in patients with motor neuron disease(CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol. 2019;18(2):155-164.

55. James E, Ellis C, Brassington R, Sathasivam S, Young CA. Treatmentfor sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron dis-ease/amyotrophic lateral sclerosis. Cochrane Database Syst Rev.2022;5(5):CD006981.

56. Brooks BR, Thisted RA, Appel SH, et al. Treatment of pseudobulbaraffect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial.Neurology. 2004;63(8):1364-1370.

57. Pioro EP, Brooks BR, Cummings J, et al. Dextromethorphan plusultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. Ann Neurol.2010;68(5):693-702.

58. Smith R, Pioro E, Myers K, et al. Enhanced bulbar function inamyotrophic lateral sclerosis: the Nuedexta treatment trial.Neurotherapeutics. 2017;14:762-772.

59. van Groenestijn AC, Schroder CD, van Eijk RPA, et al. Aerobic ex-ercise therapy in ambulatory patients with ALS: a randomized con-trolled trial. Neurorehabil Neural Repair. 2019;33(2):153-164