

Arh.farm. 2015;65: 223 – 236

Stručni rad/Professional paper

## Novine u terapiji multiple skleroze

Radica Stepanović-Petrović\*, Ana Micov

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

\*Autor za korespondenciju: Prof. dr Radica Stepanović-Petrović  
e-mail: racabbr@eunet.rs

---

### Kratak sadržaj

Multipla skleroza (MS) je hronično autoimunsko oboljenje centralnog nervnog sistema koje uglavnom pogađa mlade odrasle osobe. Najčešća klinička forma bolesti je relapsno-remitentna multipla skleroza (RRMS). Iako ne postoji kauzalna terapija, ishod lečenja pacijenata sa RRMS značajno je poboljšan uvođenjem terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti (*disease modifying therapy*, DMT), u smislu smanjenja aktivnosti bolesti i odlaganja razvoja progresivne onesposobljenosti pacijenata. Lekovi koji se koriste u DMT su imunomodulatori i immunosupresivi. Standardni imunomodulatorni lekovi, interferoni (IFN- $\beta$  1b i IFN- $\beta$  1a) i glatiramer acetat (GA), koji se primenjuju parenteralno, prva su terapijska linija dugi niz godina kod pacijenata sa RRMS. Bezbednosni profil IFN- $\beta$  i GA je generalno dobar. Međutim, zbog heterogenosti patogeneze i kliničke prezentacije MS, njihova efikasnost je delimična, što nameće potrebu za međusobnom zamenom IFN- $\beta$  i GA ili za ustupanjem mesta nekoj od novih odobrenih imunomodulatornih terapija: alemtuzumab i natalizumab (parenteralna primena) ili teriflunomid, dimetil-fumarat i fingolimod (peroralna primena). Citostatik, mitoksantron, primenjuje se kod agresivne forme MS. Odnos korist/rizik novih terapijskih opcija u MS tek treba da se proceni/potvrdi.

**Ključne reči:** interferon- $\beta$ , glatiramer acetat, alemtuzumab, teriflunomid,  
dimetil-fumarat

## Uvod

Aktuelni dokazi ukazuju da je multipla skleroza (MS) autoimunska oboljenja koje se razvija kod *genetski predisponiranih* osoba delovanjem faktora *spoljašnje* sredine. Klinička slika MS varira od benigne do rapidno progresivne i onesposobljavajuće bolesti koja zahteva značajne promene i prilagođavanja u životu bolesnika i njegove porodice.

**Epidemiologija.** U oko 70% slučajeva MS počinje između 20. i 40. godine života. Početak bolesti pre 15. i posle 50. godine života retko se viđa. MS je trostruko češća kod žena nego kod muškaraca (odnos se menja sa godinama od 3:1 do 2:1). Učestalost MS je različita i u različitim geografskim regionima. U područja sa visokom prevalencijom (> 30/100 000) spadaju zemlje severne i zapadne Evrope, severni delovi SAD, Kanada, Rusija, kao i južni delovi Australije i Novi Zeland. Srbija se ubraja u zemlje sa relativno visokom prevalencijom MS, sa oko 5000 obolelih. Među sredinskim faktorima rizika za nastanak MS izdvajaju se: 1) infekcije, posebno one uzrokovane *Epstein-Barr virusom* naročito kada se dese u doba adolescencije; 2) smanjen nivo ultraljubičastog zračenja i nivoa vitamina D (što je u korelaciji sa većom geografskom širinom), ne samo u organizmu obolelih već i u organizmu majki koje su nosile decu koja su obolela od MS, jer je nađeno da ljudi rođeni u maju imaju veću predispoziciju za nastanak MS od onih rođenih u novembru (severna hemisfera), što se dovodi u vezu sa solarnim ciklusom i nivoom vitamina D i 3) pušenje (1,2,5,6).

**Etiologija i patogeneza.** MS je hronično inflamatorno oboljenje centralnog nervnog sistema (CNS-a) koje se karakteriše brojnim, izolovanim područjima u kojima se ispoljavaju zapaljenjske promene udružene sa demijelinizacijom i gliozom. Etiopatogeneza MS nije razjašnjena, ali brojni nalazi govore u prilog pretpostavci da se radi o autoimunskom oboljenju u kome je imunski odgovor usmeren prema antigenima CNS-a, pre svega prema mijelinskom omotaču aksonskih vlakana. Bolest počinje prepoznavanjem antigena (različiti infektivni agensi, posebno *Epstein-Barr virus*, zatim virus morbila, rubela i herpes simpleks) ispoljenih u sklopu molekula glavnog kompleksa histokompatibilnosti na antigen prezentujućim ćelijama na periferiji od strane CD4+ T-limfocita i njihovom aktivacijom. Da bi se pokrenuo autoimunski odgovor potrebno je da mikroorganizam ima zajedničke antigene determinante sa proteinima domaćina, pre svega sa proteinima mijelina, te da CD4+ T-limfociti mogu unakrsno da reaguju sa proteinima mijelina. Aktivirani CD4+ T-limfociti prolaze kroz krvno-moždanu barijeru i ulaze u CNS. U CNS-u dolazi do njihove reaktivacije. Reaktivirani CD4+ T-limfociti, sekrecijom citokina, aktiviraju ćelije mikroglije i regrutuju inflamatorne monocite iz periferne krvi, koji prolaze krvno-moždanu barijeru, aktiviraju se i diferenciraju u patogene efektorske ćelije koje, svojim sekretornim produktima,

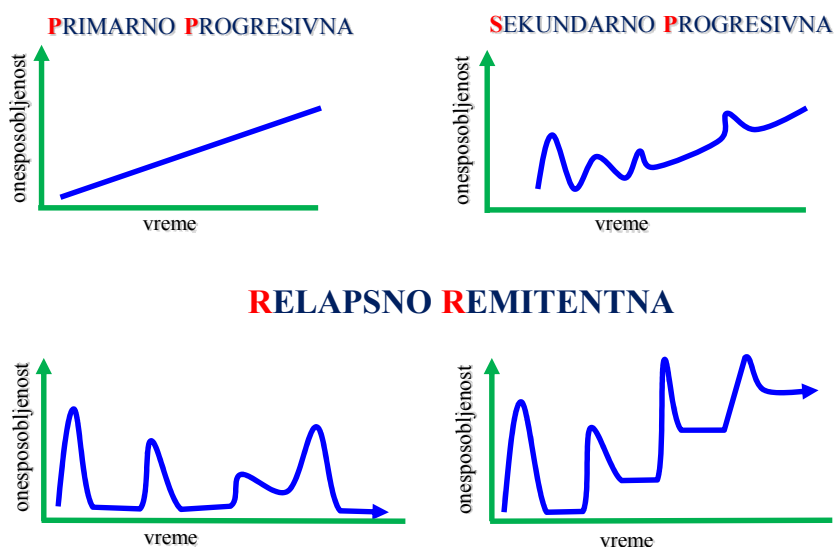
dovode do demijelinizacije i oštećenja aksona i daljeg razvoja neuroinflamacije (1,2,5,6,12).

Patohistološke karakteristike koje se nalaze u CNS-u svih obolelih od MS su povećana propustljivost krvno-moždane barijere, inflamacija sa infiltracijom limfocita i inflamatornih monocita, destrukcija mijelinskih omotača, degeneracija aksona, oštećenje i smrt oligodendrocita (ćelija koje grade mijelin), aktivacija mikroglije, hipertrofija astrocita i različiti stepen remijelinizacije. Osnovne lezije su polja fokalne demijelinizacije (plakovi) nepravilnog oblika sivkaste (starije lezije) ili sivkastocrvene (akutne lezije) boje. Lezije se mogu desiti u bilo kom delu mozga i kičmene moždine, ali postoje izvesna mesta koja su češće zahvaćena od drugih (predilekciona mesta), kao što su optički nervi, subpijalni delovi kičmene moždine, moždano stablo, mali mozak i periventrikularna bela masa. Makroskopski se vidi atrofija mozga i proširenje komora (2).

**Kliničke forme MS.** Zbog etiopatogenetske heterogenosti postoji i heterogenost kliničke prezentacije MS. Sa jedne strane su bolesnici sa *benignom* MS sa minimalnom onesposobljenošću, a na drugoj bolesnici sa *malignom* MS i teškom onesposobljenošću. Težina bolesti može čak toliko da varira da se kreće od asimptomatske, koja se dokazuje samo autopsijom, do one koja se može smrtno završiti u prvih nekoliko nedelja od početka. Uprkos velikoj kliničkoj heterogenosti definisane su tri osnovne forme MS: 1. *relapsno-remitentna* (RRMS), 2. *sekundarno progresivna* (SPMS) i 3. *primarno progresivna* (PPMS) multipla skleroza (Slika 1) (1,2,5,6).

Kod približno 85% bolesnika MS počinje naglom pojavom simptoma i znakova. Na početku bolesti 85-90% bolesnika ima relapsno-remitentni oblik bolesti, a preostalih 10-15% primarno progresivnu formu MS. *Relapsno-remitentni oblik* se karakteriše akutnim neurološkim ispadima (faza egzacerbacije, relaps) koji su praćeni potpunim ili delimičnim oporavkom (period remisije, mirovanja). Egzacerbacije se razvijaju tokom nekoliko dana ili nedelja i javljaju se u proseku jednom ili dva puta godišnje u prvim godinama bolesti, mada su individualne razlike velike. U početku ovog tipa bolesti nema progresije između ataka bolesti, ali kasnije svaki atak može da ostavi nove neurološke i funkcionalne deficite („*taloženje*” *simptoma i znakova*), pa se stanje bolesnika vremenom stepenasto pogoršava. Kod oko 50% ovih bolesnika posle 10-15 godina bolest evoluiru u *sekundarno progresivnu formu* MS, koju karakteriše sporo, ali nezaustavljivo, progresivno nagomilavanje kliničkog deficita. Kod pacijenata sa *primarno progresivnom* MS dolazi do progresivne akumulacije neurološkog deficita od samog početka bolesti, uz moguće postojanje povremenih faza stabilnog stanja ili čak privremenih minimalnih poboljšanja. Relapsi se mogu dešavati i na terenu primarno-progresivne MS, što se prema nekim stručnjacima naziva progresivno-remitentnom MS. Međutim, pokazano je da se bitno ne razlikuju kliničke karakteristike i tok bolesti kod bolesnika sa PPMS sa relapsom ili bez njega, zbog čega se u većini studija bolesnici sa progresivno-remitentom MS svrstavaju u grupu PPMS (2,5,6).

## KLINIČKE FORME MS



Slika 1. Klinički tok multiple skleroze (MS) (2,5,6)

Figure 1. Clinical course of multiple sclerosis (MS) (2,5,6)

Bolest ne skraćuje značajno životni vek, ali veliki broj obolelih biva vezan za invalidska kolica, a oko 15% bolesnika u završnim fazama bolesti zahteva potpuni nadzor i apsolutnu negu. Oko 50% obolelih od MS umire od različitih komplikacija ove bolesti. Učestalost samoubistava je kod ovih pacijenata nekoliko puta veća u odnosu na opštu populaciju, što je verovatno posledica udružene depresije (5,12).

**Klinička slika MS.** Zapaljenje i oštećenja mijelina u mozgu se javljaju fokalno, i ovi fokusi (žarišta) se nalaze u različitim delovima CNS. Samim tim, praktično, gotovo svaki simptom koji postoji u neurologiji, može da bude i simptom multiple skleroze zbog čega se kaže da je MS najveći falsifikator u neurologiji, sposobna da imitira čitav niz drugih kliničkih entiteta.

Prvi simptomi i znaci MS najčešće su: akutni razvoj slabosti vida na jednom oku, pojava duplih slika, vrtoglavice, nestabilnost i teškoće pri hodu, slabost u rukama i nogama, trnjenje u bilo kom delu tela ili lica, smetnje sa govorom, podrhtavanje ruku, smetnje sa mokrenjem, seksualne smetnje. Epileptični napadi, takođe, mogu da budu jedna od inicijalnih manifestacija MS. U Tabeli I dat je pregled najčešćih simptoma u inicijalnoj fazi bolesti i hroničnoj MS (5,12).

**Tabela I** Najčešći simptomi u incijalnoj fazi bolesti i hroničnoj MS (5,12)

**Table I** Common symptoms in the early stage of the disease and in chronic MS (5,12)

Najčešći inicijalni simptomi	Prevalenca (%)	Česti simptomi u hroničnoj MS	Prevalenca (%)
Gubitak senzibiliteta	37	Seksualna disfunkcija	85
Optički neuritis	36	Urinarne smetnje	75
Slabost	35	Zamor	90
Parestezija	24	Kognitivne smetnje	70
Diplopije	15	Smetnje sa hodom	64
Ataksija	11	Bol	30-90
Vrtoglavica	6	Spasticitet	60
Paroksizmalni ataci	4	Gastrointestinalne smetnje	50
Urinarne smetnje	4		
Lhermitt-ov znak	3	Depresija	50-80
Bol	3	Dizfagija ili disartrija	40
Kognitivne smetnje	2		
Gubitak vida	2		
Paraliza facijalisa	1		
Impotencija	1		
Grčenje mišića	1		
Epilepsija	1		
Padanje	1		

**Dijagnoza MS.** Suština dijagnoze MS je u postojanju objektivnih znakova, kliničkih i dijagnostičkih (magnetna rezonanca - MR mozga i kičmene moždine i dr.), *diseminacije lezija u vremenu i prostoru*. *Diseminacija lezija u prostoru* znači da postoje prostorno razdvojene multifokalne lezije u CNS-u, a *diseminacija u vremenu* znači da se bolest karakteriše napadima (egzacerbacijama, relapsima) i fazama kliničkog mirovanja MS (remisijama), tako da je potrebno duže praćenje bolesnika. MR se smatra najsenzitivnijom i najspecifičnijom neuroradiološkom tehnikom za detekciju promena u mozgu i kičmenoj moždini kod bolesnika sa MS.

Pregled likvora je izgubio značaj kao nezaobilazna metoda za potvrđivanje dijagnoze RRMS, ali je ostao jedan od dijagnostičkih kriterijuma za dijagnozu PPMS. Nalaz u likvoru koji govori u prilog MS je prisustvo oligoklonalnih traka

imunoglobulina G (IgG) ili povišen IgG indeks kao kvantitativni parametar intratekalne sinteze IgG (2,6).

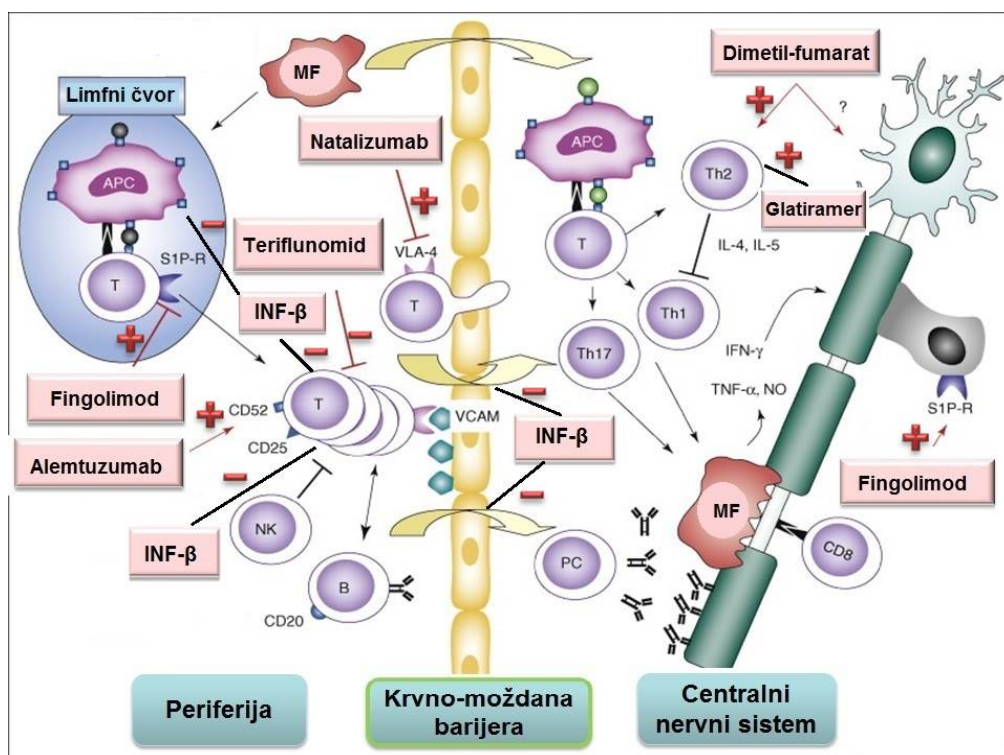
**Terapija MS.** Ne postoji kauzalna terapija MS. Terapija MS se može podeliti u tri kategorije: 1. terapija akutnog napada 2. terapija koja modifikuje prirodni tok bolesti (*disease modifying therapy*, DMT) koja može da smanji aktivnost MS i 3. simptomatska terapija. Proširena skala stepena onesposobljenosti (Expanded Disability Status Score, EDSS) je korisna mera neurološke onesposobljenosti u MS. Pacijenti koji imaju EDSS zbir < 3,5 imaju RRMS, hodaju bez teškoće i radna sposobnost im je nesmanjena. Sa druge strane, bolesnici koji imaju EDSS > 5,5 imaju najčešće progresivnu MS (SPMS ili PPMS), otežano hodaju i radna sposobnost im je smanjena (3,6,7,13).

**Terapija akutnog napada.** *Glukokortikoidi (glikokortikoidi, kortikosteroidi)* se primenjuju za prvi napad ili akutnu egzacerbaciju, radi skraćivanja napada i brži oporavak posle egzacerbacije. Intravenska (*iv*) primena visokih doza metilprednizolona je prihvaćena kao terapija izbora i zlatni standard u lečenju relapsa MS. Glukokortikoidi su standard u lečenju relapsa MS zbog njihovog antiinflamatornog, antiedematoznog i imunomodulatornog dejstva koje ostvaruju na različitim nivoima (imunski sistem i zapaljenjski procesi, endotelijalne ćelije i permeabilnost krvno-moždane barijere), kao i zbog potencijalnog neuroprotektivnog dejstva. Standardno se primenjuje 500-1000 mg metilprednizolona/dan u *iv* infuziji (pulsna terapija) tokom 3-5 dana, sa ili bez nastavka lečenja peroralnim dozama prednizona (60-80 mg/dan početna doza) sa postepenim smanjivanjem doze (tokom 2 nedelje). Odluku da li treba nastaviti terapiju peroralnim putem sa postepenim smanjenjem doze donosi lekar shodno težini relapsa i stepenu oporavka koji je postignut. Prema dosadašnjim saznanjima terapija glikokortikoidima ne ostvaruje povoljne efekte na bolest dugoročno. Zbog ovoga se blaži relapsi obično ne leče (3,6,7).

Kratkotrajna *iv* primena metilprednizolona je uglavnom bezbedna. Mogući neželjeni efekti pulsne terapije glukokortikoida su retencija tečnosti, gubitak  $K^+$ , povećanje telesne mase, gastrične smetnje (muka, gađenje, povraćanje, bol u želucu, ulkus), akne, insomnija i emocionalna labilnost. Zbog ovih neželjenih efekata pacijenti bi trebalo da unose male količine kuhinjske soli, da budu na dijeti bogatoj  $K^+$  i da izbegavaju diuretike koji ne štede  $K^+$ . Litijum karbonat bi mogao da se koristi za stabilizaciju raspoloženja i insomniju, a inhibitori protonske pumpe za zaštitu sluzokože želuca. Terapijska izmena plazme rezervisana je za bolesnike sa teškim relapsima, koji nemaju povoljan terapijski odgovor na standardnu terapiju kortikosteroidima. Troškovi ove procedure su veliki, a dokazi o njenoj efikasnosti potiču samo iz jedne kontrolisane studije. Ipak, ona se navodi kao tretman izbora u gore navedenoj indikaciji u aktuelnim svetskim preporukama za terapiju MS (2,10).

**Terapija koja modifikuje prirodni tok (*disease modifying therapy*, DMT) MS.** Ciljevi terapije koja modifikuje bolest su: 1) smanjenje broja relapsa i iza njih zaostale onesposobljenosti i 2) odlaganje razvoja progresivne onesposobljenosti pacijenta. Lekovi koji se koriste u DMT su imunomodulatori i imunosupresivi. Standardni

imunomodulatorni lekovi, interferon-beta (IFN-β) i glatiramer acetat (GA), koji se primenjuju parenteralno, prva su terapijska linija u RRMS. Osim ovih lekova koji se već dugo koriste u ove svrhe, u prvu terapijsku liniju DMT ubrajaju se i lekovi koji su tek od nedavno u upotrebi: alemtuzumab, teriflunomid i dimetil-fumarat. U drugoj terapijskoj liniji DMT su: natalizumab, fingolimod i mitoksantron. Fingolimod, teriflunomid i dimetil-fumarat se primenjuju oralno (*po*), dok se alemtuzumab, natalizumab i mitoksantron primenjuju intravenski (*iv*) (3,4,6).



Slika 2. Shematski prikaz imunopatogeneze multiple skleroze i pretpostavljeni mehanizmi dejstva lekova koji modifikuju tok bolesti. APC, antigen-prezentujuće ćelije; B, B-limfocit; CD, klaster diferencijacije; IL, interleukin; IFN, interferon; MF, makrofag; NK, ćelije prirodne ubice; NO, azot-oksidi; PC, plazma ćelije; S1P-R, receptor za sfingozin1-fosfat 1; T, T-limfocit; Th, pomoćnički T-limfociti; TNF, faktor nekroze tumora; VCAM, vaskularni adhezijski molekuli; VLA, veoma kasni antigeni; +, pojačanje aktivnosti/vezivanje za regulatorni molekul; -, inhibicija (8).

Figure 2. Schematic diagram of immunopathology of multiple sclerosis and proposed mechanisms of action of disease modifying therapy. APC, antigen-presenting cells; B, B-lymphocyte; CD, cluster differentiation; IL, interleukin; IFN, interferon; MF, macrophage; NK, natural killer cell; NO, nitric oxide; PC, plasma cell; T, T-lymphocyte; Th, T-helper cell; TNF, tumor necrosis factor; VCAM, vascular cell adhesion molecule; VLA, very late antigen; +, enhance activity/regulatory molecule binding; -, inhibition (8)

*INF-β* (imunomodulator i antivirusik, efikasnost u MS duguje imunomodulatornim svojstvima), koji je već 20 godina u kliničkoj upotrebi, može se primenjivati u vidu potkožne (*sc*) injekcije svakog drugog dana ili tri puta nedeljno (IFN-β-1b, *sc*; IFN-β-1a, *sc*) ili intramuskularno (*im*) jednom nedeljno (IFN-β-1a). Pretpostavljeni imunomodulatorni mehanizmi dejstva *INF-β* su: inhibicija glavnog kompleksa histokompatibilnosti na antigen prezentujućim ćelijama, inhibicija inflamatornih i povećanje regulatornih citokina, inhibicija proliferacije T limfocita i smanjen prenos inflamatornih ćelija u CNS. Terapiju treba otpočeti manjim dozama i zatim postepeno povećavati dozu. Nije u potpunosti razjašnjeno koja je doza optimalna. Aktuelni stav je da MS treba da se leči kontinuirano lekom kojim se ostvaruje željena efikasnost i održava bezbednost. Za RRMS efikasnost je bila dokazana za prve dve i pet godina terapije, ali sada ima studija koje su pokazale efikasnost i posle 16 godina terapije (3,4,5,7,14).

INF-β smanjuju učestalost i težinu egzacerbacija, ali nije uočen značajan efekat na progresiju RRMS. Ne reaguju, međutim, svi pacijenti pozitivno na interferone. S obzirom na heterogenost MS, terapija INF-β efikasna je kod oko 50% pacijenata. Generalno, INF-β se dobro podnose. Interferoni-β mogu izazvati sledeća neželjena dejstva: simptome nalik gripu (groznica, mijalgija, zbog čega se preporučuje profilaktička terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima), povećanje enzima jetre (opisani su retki slučajevi ozbiljnog povećanja transaminaza), limfopeniju i reakcije na mestu aplikacije (bol, crvenilo i retko nekroza). Nije još uvek definitivno utvrđeno da li terapija IFN-β povećava incidencu depresije i/ili suicida jer mnogi bolesnici sa MS pate od depresije, zbog čega se preporučuje pažljivo praćenje bolesnika koji imaju depresiju u anamnezi a na terapiji su IFN-β. Obično se vremenom neželjena dejstva IFN-β smanjuju. Na IFN-β mogu da se razviju neutrališuća antitela, koja vremenom mogu da nestanu. Incidenca razvoja neutrališućih antitela je 2-10% za IFN-β-1a, *im* (Avonex); 15-25% za IFN-β-1a *sc* (Rebif); i 30-40% za IFN-β-1b, *sc* (Betaferon). U dve velike kliničke studije (jedna je brojila više od 2000 bolesnika) pokazano je da ova neutrališuća antitela značajno smanjuju efikasnost IFN-β izraženu kroz markere aktivnosti bolesti na magnetnoj rezonanci. Treba naglasiti da za razliku od ovakvog stava, koji zastupaju evropski stručnjaci, američki eksperti ne obraćaju pažnju na antitela na IFN-β smatrajući da nemaju uticaj na kliničke ishode. Za pacijente koji ne reaguju dobro na terapiju treba razmotriti primenu alternativnog leka, čak i u slučaju da ne postoje antitela na IFN-β (2,3,5,6,14,15).

*Glatiramer acetat* (20 mg/dan, *sc* svakodnevno) (GA) je sintetski polipeptid sastavljen od četiri aminokiseline, po strukturi sličan glavnoj komponenti mijelina, baznom proteinu mijelina (MBP). Pretpostavljeni mehanizam dejstva glatiramera je: kompeticija sa baznim proteinom mijelina za vezivanje T-limfocita, indukcija antigen-specifičnih supresornih T ćelija, promena odnosa između proinflamatornih i



regulatornih citokina. Direktno poređenje IFN- $\beta$  i GA u randomizovanim studijama pokazalo je da nema značajne razlike u kliničkoj efikasnosti između ova dva leka. Neželjene reakcije glatiramera mogu biti sistemske (javljaju se samo kod oko 10% pacijenata): crvenilo, stezanje u grudima, dispneja, palpitacije i anksioznost i/ili mnogo češće reakcije na mestu primene: bol, crvenilo, lipoatrofija (čak kod oko 45% pacijenata), retko nekroza. Parenteralni način primene IFN- $\beta$  i GA uslovljava slabu adherencu (2,3,6).

Prema preporukama evropske grupe eksperata za terapiju MS iz 2008. godine (*Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group*) indikovano je da se započne terapija primenom IFN- $\beta$  što ranije, kod svih pokretnih pacijenata sa RRMS, kao i kod pacijenata sa *klinički izolovanim sindromom* ako je dovoljno ozbiljan da zahteva lečenje intravenskim kortikosteroidima i ako postoji visok rizik za razvoj MS. Preporučeno je da GA može da bude alternativa IFN- $\beta$  kod pacijenata sa RRMS. IFN- $\beta$  i GA se mogu primenjivati i na pacijentima mlađim od 18 godina (10).

*Alemtuzumab* je monoklonsko antitelo koje dovodi do lize limfocita. Pretpostavlja se da se alemtuzumab vezuje za CD52 molekul na limfocitima, ćelijama ubicama (natural killer - NK ćelijama) i monocitima, što dovodi do lize ovih ćelija. Primenuje se u vidu *iv* infuzije tokom 5 uzastopnih dana, a nakon godinu dana još 3 uzastopna dana u istoj dozi. U poređenju sa IFN- $\beta$  značajno smanjuje učestalost relapsa, pojavu novih aktivnih lezija na MR mozga i gubitak zapremine mozga. Najvažnija neželjena dejstva alemtuzumaba su: izazivanje drugih autoimunskih bolesti (posebno štitaste žlezde, hipotiroidizam i hipertiroidizam), trombocitopenija, herpetične infekcije i maligniteti (posebno štitaste žlezde). Zbog ovakvog bezbednosnog profila mnogi eksperti svrstavaju alemtuzumab u drugu liniju DMT (3,4,9,10).

*Teriflunomid* je aktivni metabolit leflunomida, leka koji se primenuje u terapiji reumatoidnog artritisa. Teriflunomid, primenjen oralno, blokira sintezu pirimidina, i na taj način blokira proliferaciju limfocita, koji su ključni u pokretanju inflamacije u MS. Pošto aktivirani limfociti uglavnom zavise od *de novo* sinteze pirimidina, deplecija pirimidina može rezultirati inhibicijom proliferacije imunskih ćelija. Nedavno je odobren u SAD, Evropi i kod nas za primenu u pacijenata sa aktivnom RRMS. Neželjena dejstva teriflunomida su: dijareja, mučnina, povećanje jetrinih enzima, i alopecija. Teriflunomid je teratogen (kao i leflunomid), te se preporučuje upotreba kontracepcije tokom primene i nakon obustave leka sve dok koncentracija leka u krvi ne padne ispod 0,02 mg/l (3,9,10).

Nedavno je za *dimetil-fumarat*, koji se već 20 godina koristi u lečenju psorijaze, pokazano da je efikasan i u lečenju MS. Za dimetil-fumarat se pretpostavlja da deluje antiinflamatorno, antioksidativno i neuroprotektivno. Pretpostavljeni mehanizam dejstva dimetil-fumarata je da deluje aktivacijom faktora nuclear 1 (erythroid-derived 2)-like 2 u putu antioksidantnog odgovora, primarne ćelijske odbrane od citotoksičnog

efekta oksidativnog stresa. U dve kliničke studije je pokazano da je dimetil-fumarat, dat oralno, efikasan u smanjivanju učestalosti relapsa i rizika od progresije onesposobljenosti u pacijenata sa MS. U trećoj kliničkoj studiji je potvrđena efikasnost ovog leka u smanjivanju učestalosti relapsa, ali ne i u progresiji bolesti. Neželjena dejstva se svode na crvenilo, gastrointestinalne smetnje (uglavnom u prva tri meseca od početka terapije) i limfocitopeniju. Ali u 2015. godini javljaju se prvi slučajevi teške i smrtonosne oportunističke infekcije mozga, tzv. progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kod bolesnika sa psorijazom, a onda i sa MS. PML je retka, oportunistička infekcija mozga, koja obično dovodi do smrtnog ishoda ili teške onesposobljenosti. Zbog ovoga se javlja potreba za pažljivim praćenjem broja limfocita tokom terapije (3,4,9,11,12).

*Fingolimod* je prvi lek koji je bio uveden za oralnu primenu u terapiju MS za bolesnike sa izuzetno aktivnom RRMS koja nije dala povoljan rezultat na terapiju IFN- $\beta$ , ili kod kojih dolazi do brzog razvoja teške RRMS. Ovo je imunomodulatorni lek koji sprečava migraciju limfocita iz limfnih čvorova i time redukuje broj cirkulišućih limfocita i njihovu infiltraciju u CNS, tako što se vezuje za receptore (sfingozin1-fosfat 1) koji regulišu kretanje imunskih ćelija. U kliničkim studijama je pokazano da *fingolimod* smanjuje učestalost relapsa. Imajući u vidu smrtnu ishodu kod bolesnika lečenih *fingolimodom*, koji su usledili u postmarketinškom periodu, regulatorne agencije su izdale revidirane preporuke za kardiovaskularno praćenje pri primeni *fingolimoda*. *Fingolimod* može da izazove prolaznu bradikardiju i srčani blok, posle prve doze, tako da bi neurolog trebalo da se konsultuje sa kardiologom pre uvođenja leka u terapiju, kod pacijenata koji imaju izmenjen EKG. Ali, 2015. godine javljaju se i 3 slučaja PML pod dejstvom *fingolimoda*. Zbog bezbednosnog profila ovaj lek je svrstan u drugu liniju DMT, ali kod visoko aktivne bolesti predstavlja prvu liniju (2,3,4,10).

*Natalizumab* je monoklonsko antitelo (primenjuje se *iv*) koje sprečava prolaz limfocita kroz krvno-moždanu barijeru u mozak, jedan od ključnih inicijalnih procesa u imunopatogenetskoj kaskadi MS. Ovo monoklonsko antitelo ostvaruje svoje dejstvo vezivanjem za  $\alpha 4$  lanac integrina leukocita, i na taj način blokira vezivanje leukocita za VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule) na endotelu. *Natalizumab* se koristi kao monoterapija koja modifikuje tok bolesti kod bolesnika sa visoko aktivnom RRMS kod kojih IFN- $\beta$  nije dao željeni odgovor i kod bolesnika sa nelečenom visoko aktivnom RRMS. Početni zanos u vezi sa velikom efikasnošću ovog leka sa aspekta smanjivanja učestalosti relapsa i progresije bolesti, prekinuli su smrtni ishodi usled PML. Postoje tri faktora rizika za nastanak PML: 1) primena *natalizumaba* duža od 2 godine, 2) prethodna imunosupresivna terapija i 3) prisustvo antitela na John Cunningham-virus ili JC-virus. JC-virus je prisutan u organizmu velikog broja ljudi, ali kod zdravih i imunokompetentnih ljudi ne izaziva nikave tegobe. Međutim, kod ljudi čiji je imuni

sistem kompromitovan bolešću ili imunosupresivnim lekovima, virus prodire u mozak i izaziva PML, jednu onesposobljujuću i u izvesnim slučajevima fatalnu bolest (4,6,10,16).

Česta i teška pogoršanja MS ili njeno brzo napredovanje koje ne reaguje na primenu steroida i standardnih imunomodulatornih lekova predstavlja indikaciju za citostatik – *mitoksantron*. Mehanizam dejstva mitoksantrona je inhibicija topoizomeraze II, na koji način deluje citotoksično, izaziva apoptozu limfocita i smanjuje oslobađanje proinflamatornih citokina. Primenjuje se na svaka 3 meseca, u vidu intravenske infuzije a maksimalna dužina trajanja terapije je 2-3 godine. Primena ovog citostatika zahteva oprez zbog ozbiljnih neželjenih efekata, posebno kumulativne kardiotoksičnosti (srčana insuficijencija) i akutne leukemije (1,2,5).

*Terapijski algoritam DMT MS.* IFN- $\beta$  i GA su skoro 20 godina standardna terapija koja modifikuje prirodni tok MS za bolesnike sa relapsnom formom MS. Ovi lekovi imaju sličnu efikasnost, pošto smanjuju kliničku aktivnost bolesti za oko 30% i značajno redukuju markere aktivnosti bolesti na magnetnoj rezonanci, a progresiju onesposobljenosti usporavaju minimalno. Bezbednosni profil IFN- $\beta$  i GA je dokazano veoma dobar. Međutim, zbog heterogenosti MS, efikasnost IFN- $\beta$  i GA je polovična, što nameće potrebu za međusobnom zamenom IFN- $\beta$  i GA ili za ustupanjem mesta nekoj od novih odobrenih terapija (alemtuzumab, teriflunomid, dimetil-fumarat, fingolimod, natalizumab), za čiju će procenu efikasnosti i bezbednosti biti potrebna dugotrajna i obimna klinička istraživanja i klinička praksa. Uprkos činjenici da je sve veći broj dostupnih lekova za dugotrajnu terapiju MS, ne zna se dovoljno o faktorima koji bi omogućili da se predvidi povoljan terapijski odgovor i/ili pojava ozbiljnih neželjenih efekata na ove lekove kod određenog bolesnika. Potraga za biomarkerima, koji bi dali odgovor na ovo pitanje koje je jedno od ključnih za individualizaciju terapije MS, odvija se kroz brojna istraživanja (2,3,4,9,10).

*DMT za progresivne MS.* Visoke doze IFN- $\beta$  bi verovatno imale efekta u SPMS sa akutnim napadima, dok u SPMS bez akutnih napada nema smisla primenjivati ovu terapiju. Do danas nisu publikovani rezultati o ispitivanju efikasnosti glatiramer acetata i natalizumaba u SPMS. PPMS se ne leči primenom DMT (3).

***Simptomatska terapija.*** Sve pacijente treba savetovati da vode zdrav način života, koji podrazumeva optimističan pogled na svet, zdrav način ishrane i redovnu fizičku aktivnost koju mogu da podnesu (najbolje je plivanje u hladnoj vodi temperature do 30<sup>0</sup> C). Preporučuje se unos vitamina D (4000 IJ/dan), i omega-3 masnih kiselina zbog njihovog imunomodulatornog dejstva (4,7).

Mada ataksija/tremor obično ne reaguju na terapiju, nekada mogu biti od koristi klonazepam ili propranolol. Spasticitet se može umanjiti fizikalnom terapijom, redovnim umerenim vežbanjem i vežbama istezanja. Izuzetno je važno izbegavati

okidače spasticiteta kao što su infekcije, opstipacija i dekubitusi. Kao spazmolitici prve linije koriste se baklofen i tizanidin, a kao spazmolitici druge linije diazepam i dantrolen, a od nedavno i kanabinoidi. Za lokalizovani spasticitet može se primeniti botulinski toksin intramuskularno. Ukoliko pacijent ima slabost u nogama, lečenje spasticiteta u takvim slučajevima može više da škodi nego da koristi (6).

Bol u multiploj sklerozi može biti neneuropatski i neuropatski. Neneuropatski bol može biti posledica spazma mišića, imobilizacije, paralize i ova vrsta bola se otklanja fizikalnom terapijom i/ili spazmoliticima, neopioidnim analgeticima. Neuropatski bol u MS se često opisuje kao paljenje, mravinjanje, bockanje, probadanje i otkljanja se alternativnim analgeticima: najčešće antiepilepticima (karbamazepin, gabapentin, pregabalin) i antidepresivima (amitriptilin). Za trigeminusnu neuralgiju se koristi karbamazepin. Opstipacija se leči upotrebom dijetetskih vlakana u ishrani i povećanim unosom tečnosti. Sa druge strane, ako se javi fekalna inkontinencija treba ukinuti upotrebu dijetetskih vlakana. Za poremećaj zadržavanja urina mogu se primeniti antiholinergici: trospium, solifenacin, tolterodin. Depresija se leči selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina (fluoksetin, sertralin) ili tricikličnim antidepresivima (amitriptilin, desipramin) ili venlafaksinom. Nije dokazana efikasnost farmakološke terapije za kognitivne smetnje. Za seksualnu disfunkciju kod muškaraca koristi se sildenafil i njemu slični lekovi. Za lečenje manjka libida kod žena ne postoji lek. Za terapiju umora i malaksalosti, kao i za poboljšanje hoda, primenjuje se fampridin (6).

**MS u trudnoći.** Mada se smatra da trudnoća povoljno deluje na aktivnost MS, ipak oko 25% bolesnica doživljava relaps bolesti tokom trudnoće, i to češće tokom prvog nego tokom drugog ili trećeg trimestra. Kratkotrajna terapija visokim dozama steroida, smatra se generalno bezbednom u trudnoći. U prva 3 meseca posle porođaja broj napada je veći od očekivanog. Tokom trudnoće se ne primenjuje DMT, mada je rizik od malformacija ploda nizak pod dejstvom IFN- $\beta$  i GA (3).

## Literatura:

1. Croxford AL, Lanzinger M, Hartmann FJ, Schreiner B, Mair F, Pelczar P, Clausen BE, Jung S, Greter M, Becher B. The Cytokine GM-CSF Drives the Inflammatory Signature of CCR2+ Monocytes and Licenses Autoimmunity. *Immunity*. 2015; 43: 502-14.
2. Čovičković Šternić N, urednik. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje Multiple skleroze. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Beograd; 2013.

3. Drulović J, urednik. Multipla skleroza. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Sprint, Beograd, 2013.
4. English C, Aloji J. New FDA-Approved Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics* 2015; 37: 691-715.
5. Goodin DS, Hartung HP, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, *et al.*; BEYOND Study Group. Neutralizing antibodies to interferon beta-1b multiple sclerosis: a clinico-radiographic paradox in the BEYOND trial. *Mult Scler* 2012; 18: 181-95.
6. Hauser SL, Goodin DS. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. In: Longo DL, Kasper DL, Fauci AS, *et al.*, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2012, 3395-3409.
7. Kostić VS, urednik. Demijelinizacija bolesti. U: *Neurologija za studente medicine*. II izdanje. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2009, 273-280.
8. Linker RA, Kieseier BC, Gold R. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 558-65.
9. Milo R. Effectiveness of multiple sclerosis treatment with current immunomodulatory drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 659-73.
10. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255: 1449-63.
11. Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW. PML in Patients Treated with Dimethyl Fumarate. *N Engl J Med* 2015; 373: 584.
12. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015; 372: 1476-8.
13. Ryan M. Multiple sclerosis. In: *Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs*. 10th ed. Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME *et al.*, editors. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013, 1323-36.
14. Standaert DG, Roberson ED. Treatment of Central Nervous System Degenerative Disorders. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2011, 609-628.
15. Sweetman SC. *Martindale The complete drug reference*. 36th ed. Pharmaceutical press, 2007.
16. Vennegoor A, van Rossum JA, Polman CH, Wattjes MP, Killestein J. Longitudinal JCV serology in multiple sclerosis patients preceding natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler* 2015; 21: 1600-3.

# Novel approaches in the treatment of multiple sclerosis

Radica Stepanović-Petrović\*, Ana Micov

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

\*Corresponding author: E-mail: racabbr@eunet.rs

---

## Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system, which usually affects young adults. The most common clinical course of the disease is the relapsing-remitting form of multiple sclerosis (RRMS). Although there is no causative therapy, treatment outcomes in patients with RRMS have been significantly improved with the introduction of disease modifying therapy (DMT), which decreases disease activity and delays progression of disability. Drugs used as DMT are immunomodulator and immunosuppressive drugs. The conventional immunomodulatory drugs, interferons (IFN- $\beta$  1b and IFN- $\beta$  1a) and glatiramer acetate, applied parenterally, have been the first line therapy for many years in patients with RRMS. IFN- $\beta$  and GA are generally safe and well-tolerated. However, due to the heterogeneity of the pathophysiology and clinical presentation of MS, their efficacy is modest, which requires substitution of IFN- $\beta$  with GA or the use of certain novel immunomodulatory therapies: monoclonal antibodies, alemtuzumab and natalizumab, (parenteral administration) or teriflunomide, dimethyl-fumarate and fingolimod (peroral administration). The antineoplastic agent, mitoxantrone, is used for the treatment of aggressive forms of MS. The overall benefit/risk ratio for novel approaches in the treatment of MS has yet to be determined.

**Keywords:** interferon- $\beta$ , glatiramer acetate, alemtuzumab, teriflunomide, dimethyl-fumarate

---