

# Terapija muptiple skleroze - od konvencionalnih lijekova i monoklonskih protutijela do kanabinoida

---

Rajić Džolić, Zrinka; Šipicki, Sara; Perković, Ivana

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2017, 73, 177 - 190**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:783947>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Terapija multiple skleroze – od konvencionalnih lijekova i monoklonskih protutijela do kanabinoida

ZRIŃKA RAJIĆ DŽOLIĆ<sup>1</sup>, SARA ŠIPICKI<sup>2</sup>, IVANA PERKOVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zavod za farmaceutsku kemiju

<sup>2</sup>studentica Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

## UVOD

Multipla skleroza je autoimuna neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava u kojoj dolazi do upale i demijelinizacije živaca u mozgu i leđnoj moždini, pri čemu su periferni živci pošteđeni. Uzrok bolesti je nepoznat. Jedan od čimbenika je genetska predispozicija, ali brojni pokazatelji također govore u korist utjecaja tvari iz okoliša u etiologiji bolesti. Tome pridonose brojna epidemiološka istraživanja koja su ukazala na nejednaku raširenost multiple skleroze u svijetu (najčešća je u sjevernoj Europi i sjeveru SAD-a, Australiji i Novom Zelandu). Bolest najčešće pogađa mlađe odrasle osobe (20–40 godina), dva puta je češća kod žena, a može se javiti i kod djece. Procjenjuje se da u svijetu ima oko 2,5 milijuna oboljelih (1, 2).

Zbog razlike u učestalosti i vrsti simptoma, za multiplu sklerozu se kaže da je »bolest s tisuću lica«. U većem broju slučajeva ipak je zabilježen niz karakterističnih simptoma. Bolest obično počinje sa smetnjama vida u obliku diplopije, a moguće je miješanje crvene i zelene boje. Nadalje, čest je poremećeni osjet na površini tijela u obliku trnaca i bockanja (parestezija), dok ponekad sasvim lagani i normalni dodir, može uzrokovati bolan i neugodan osjećaj (disestezija). Slabost u nogama, problemi s koordinacijom, spasticitet, poremećaj govora (dizartija, disfonija), depresija, urinarna i seksualna disfunkcija, gastrointestinalne tegobe, blago kognitivno oštećenje koje uključuje poremećaj koncentracije, pažnje i sposobnosti rasuđivanja samo su neki od mnogih simptoma koji prate ovu bolest (3).

Klinički izolirani sindrom je pojam koji označava prvo javljanje simptoma multiple skleroze kao posljedice demijelinizacije u središnjem živčanom sustavu (CIS). Najčešći oblik bolesti je relapsno remitentna multipla skleroza (RRMS, 85 % slučajeva). Izmjenjuju se akutni napadi (trajanja 1–3 mjeseca) i poboljšanja (najčešće trajanja 1–2 godine), u kojima se stanje vraća na prethodno prije napada. U sljedećoj akutnoj fazi bolesti dolazi do javljanja novih simptoma ili se postojeći simptomi

pogoršavaju. Također mogu nastati trajni neurološki poremećaji koji postupno dovode do sve težih neuroloških ispada (1, 2).

Daljnja progresija bolesti uz pogoršanje neuroloških ispada, ali uz smanjenje broja novih egzacerbacija, označava prijelaz relapsno remitentne u sekundarno progresivni oblik bolesti (SPMS). Klinička slika bolesti je teža te će oko 50 % bolesnika s relapsno remitentnim oblikom bolesti tijekom vremena od 15 godina razviti sekundarno progresivnu multiplu sklerozu (3).

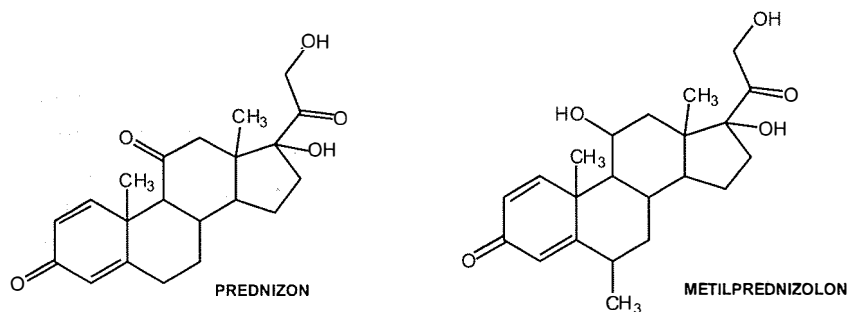
Primarno progresivni oblik multiple skleroze je rjeđi (PPMS, 10 % svih oboljelih), a karakterizira ga postupno pogoršanje bolesti bez relapsa (3). Javlja se nakon 40-te godine života te se simptomi bolesti brže pogoršavaju. Najrjeđi oblik bolesti je progresivno relapsni oblik (PRMS, 5 % svih oboljelih), u kojem bolesnici pokazuju pogoršanja slična relapsima (3).

Lijekovi za terapiju multiple skleroze mogu se podijeliti u skupine:

1. Lijekovi koji se koriste kod akutnog napada
2. Lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (*disease modifying therapy*, DMT)
3. Lijekovi koji utječu na simptome bolesti

Lijekovi koji se koriste kod akutnog napada

Akutni napadi multiple skleroze liječe se kortikosteroidima (slika 1.), zbog njihovog protuupalnog i imunosupresivnog djelovanja. Nekoliko je mogućih mehanizama djelovanja: smanjenje edema, stabiliziranje krvno-moždane barijere, smanjenje proizvodnje proupalnih citokina i induciranje apoptoze limfocita T (4). U terapiji multiple skleroze koriste se metilprednizolon i prednizon, koji se primjenjuju u obliku tzv. »pulsne terapije« (visoke doze kroz nekoliko dana, primjerice metilprednizolon se primjenjuje *i.v.*, 500–1000 mg/dan, 3–5 dana) (5,6).



Slika 1. Kortikosteroidi u terapiji multiple skleroze

Lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti

Lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti smanjuju učestalost i jačinu napada multiple skleroze, smanjuju razvoj novih lezija u mozgu i kralježničkoj moždini i usporavaju

napredovanje bolesti. Oštećenja u središnjem živčanom sustavu su trajna te je potrebno početi s terapijom čim je bolest dijagnosticirana. Također treba naglasiti da je terapija ovim lijekovima dugotrajna, osim ako dođe do progresije bolesti, pacijent ne može tolerirati nuspojave lijeka ili se pojavi novi, bolji lijek na tržištu (7).

Zahtjevi koji se stavljaju pred ove lijekove su brojni. Najvažnije, a možda i najteže je postići željeno smanjenje imunosnog odgovora povezanog s bolešću, a ujedno minimalno ometati njegovo normalno funkcioniranje (8).

U terapiji multiple skleroze najčešće se koriste interferon  $\beta$ -1a i  $\beta$ -1b, glatiramer acetat, fingolimod, teriflunomid, dimetil fumarat, mitoksantron, natalizumab i alemtuzumab (9). Daklizumab je najnovije monoklonsko protutijelo za terapiju multiple

**Tablica 1.** Pregled svih lijekova, indikacija, načina primjene i preporučenih doza (11)

Lijek	Indikacije	Način primjene	Preporučene doze
Interferon $\beta$ -1a	CIS, relapsni oblici MS	<i>i.m.</i>	30 $\mu$ g jednom tjedno
	Relapsni oblici MS	<i>s.c.</i>	44 $\mu$ g triput tjedno; 22 $\mu$ g triput tjedno (kod bolesnika koji ne podnose višu dozu)
Peginterferon $\beta$ -1a	RRMS	<i>s.c.</i>	125 $\mu$ g svaka 2 tjedna
Interferon $\beta$ -1b	CIS, RRMS, SPMS	<i>s.c.</i>	250 $\mu$ g svaki drugi dan
Glatiramer acetat	CIS, RRMS	<i>s.c.</i>	20 mg jednom dnevno; 40 mg triput tjedno
Fingolimod	Aktivna RRMS	<i>p.o.</i>	0,5 mg jednom dnevno
Teriflunomid	RRMS	<i>p.o.</i>	14 mg jednom dnevno
Dimetil fumarat	RRMS	<i>p.o.</i>	Početna doza 120 mg dvaput dnevno; nakon 7 dana doza održavanja 240 mg dvaput dnevno
Natalizumab	Aktivna RRMS	<i>i.v.</i>	300 mg svaka 4 tjedna
Alemtuzumab	Aktivna RRMS	<i>i.v.</i>	2 ciklusa liječenja: početni ciklus: 12 mg/dan tijekom 5 uzastopnih dana; sljedeći ciklus (12 mjeseci nakon prvog ciklusa liječenja): 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana
Daklizumab	Relapsni oblici MS	<i>i.v.</i>	150 mg jednom mjesečno
Mitoksantron	SPMS, PRMS, pogoršana RRMS	<i>i.v.</i>	12 mg/m <sup>2</sup> svaka 3 mjeseca; kumulativna doza ne smije biti veća od 8–12 doza tijekom 2–3 godine (140 mg/m <sup>2</sup> )

skleroze, odobreno od Europske agencije za lijekove u srpnju 2016. (10), dok je okrelizumab u posljednjoj fazi kliničkih istraživanja (11). U terapiji multiple skleroze koristi se i rituksimab, te imunosupresivi azatioprin, ciklofosamid, mikofenolat-mofetil i metotreksat, iako terapija multiple skleroze nije odobrena indikacija za te lijekove (12). Svi lijekovi djeluju kao imunomodulatori/imunosupresivi različitih mehanizama djelovanja (9).

### Prva linija liječenja multiple skleroze

Kao prva linija liječenja najčešće se koriste interferon  $\beta$  i glatiramer acetat, koji su ujedno i najstariji lijekovi, dostupni od sredine 90-tih godina prošlog stoljeća (7).

Interferoni su prirodni proteini/glikoproteini otkriveni 1957. godine. Stanice našeg organizma proizvode interferone kao odgovor na virusne infekcije, pri čemu oni inhibiraju sintezu proteina virusa i replikaciju virusa (13). Osim protuvirusnog djelovanja, pokazano je da djeluju i na imunosti sustav, zbog čega nalaze primjenu u terapiji karcinoma i terapiji multiple skleroze.

Razlikujemo tri tipa interferona, ovisno o stanicama koje ih proizvode: interferon  $\alpha$  (limfociti), interferon  $\beta$  (fibroblasti) i interferon  $\gamma$  (T-limfociti) (13).

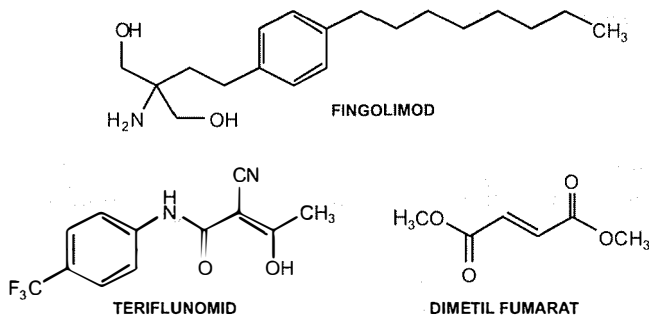
U terapiji multiple skleroze koristi se **interferon  $\beta$**  (interferon  $\beta$ -1a i interferon  $\beta$ -1b). Njegov točan mehanizam djelovanja nije poznat, ali je pokazano da smanjuje aktivaciju CD8<sup>+</sup> T-limfocita vezanjem na specifične membranske receptore i pojačava aktivnost supresivskih T-limfocita (14,15). Zbog djelovanja na T-limfocite interferon  $\beta$  djeluje imunosupresivno, usporava progresiju bolesti i sprječava akutne napade multiple skleroze (16).

Interferon  $\beta$  primjenjuje se u obliku *i.m.* ili *s.c.* injekcija. Razvijen je i pegilirani oblik interferona  $\beta$  (konjugat interferona  $\beta$ -1a s metokspolietilenglikolom), koji omogućuje rjeđe doziranje (*s.c.* 1 x u 14 dana umjesto svaki drugi dan) (7). Opisane su njegove brojne nuspojave: simptomi slični gripi, mijelosupresija, depresija, hepatotoksičnost, glavobolja, upala na mjestu primjene (16).

**Glatiramer acetat** je sol octene kiseline i polimera glatiramera. Glatiramer je protein,  $M_r = 5000-9000$ , građen od četiri nasumično povezane aminokiseline, koje se nalaze i u mijelinu (L-alanin, L-lizin, L-glutaminska kiselina i L-tirozin). Njegov mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen. Poznato je da djeluje na imunosti sustav, pri čemu smanjuje broj proupalnih T-limfocita i povećava broj regulatornih imunosupresivskih T-limfocita. Također je moguće da djeluje kao varka za imunosti sustav, jer je strukturno sličan mijelinu. Glatiramer acetat potiče izlučivanje protektivnih citokina, kao primjerice IL-10 i IL-4 koji smanjuju upalni odgovor (17).

Glatiramer acetat primjenjuje se *s.c.*, te njegova upotreba smanjuje učestalost akutnih napada i progresiju bolesti. Pokazano je da djeluje bolje ako se primjenjuje u ranijim fazama bolesti (17). Najčešće nuspojave uključuju crvenilo, bol, oteknuće, svrbež na mjestu primjene, te osip, kratkoću daha i bolove u prsima (18).

Fingolimod, teriflunomid i dimetil fumarat (slika 2.) su peroralni lijekovi za terapiju relapsno remitentne multiple skleroze i kao takvi prihvatljiviji pacijentima od pripravaka za injiciranje.



Slika 2. Peroralni lijekovi u terapiji multiple skleroze

**Fingolimod** je odobren 2010. kao prvi peroralni lijek za terapiju multiple skleroze, što je uvelike povećalo suradljivost pacijenata. U kliničkim studijama dokazano je da smanjuje učestalost napada i progresiju multiple skleroze. Fingolimod utječe na izlazak, odnosno migraciju T-limfocita iz limfnih čvorova, jer smanjuje ekspresiju sŕingozin-1-fosfat receptora na T-limfocitima. Na taj naćin limfociti se zadržavaju u limfnim ćvorovima, onemogućeno je njihovo prodiranje u središnji živćani sustav, smanjena je upala i oštećenje živaca (19).

Osim lakših nuspojava, prijavljeni su i smrtni slučajevi kod pacijenata koji su uzimali fingolimod (20). Lijek je kardiotoksićan, te moće izazvati prolazni atrioventrikulski blok, zbog ćega prije i nakon primjene inicijalne doze lijeka treba pacijentu mjeriti krvni tlak i otkucaje srca svakih 6 sati te po potrebi napraviti EKG. Druge ozbiljne nuspojave ukljućuju makularni edem i povećanu sklonost infekcijama (21). Također je prijavljeno nekoliko slučajeva progresivne multifokalne leukoencefalopatije (ćešće se javlja tijekom primjene natalizumaba) te više slučajeva bazalnog karcinoma koće, zbog ćega su EMA i FDA izdale upozorenja (22,23).

**Teriflunomid**, odobren 2012., selektivno i reverzibilno inhibira dihidroortatdehidrogenazu, mitohondrijski enzim ukljućen u *de novo* sintezu pirimidina, koji su potrebni za sintezu RNA i DNA. Inhibicijom sinteze nukleinskih kiseina inhibirani su rast i dioba stanice. Najveći utjecaj ima na stanice koje se brzo dijele, kao što su stanice imunostnog sustava, zbog ćega je smanjena proliferacija aktiviranih T- i B-limfocita. Teriflunomid smanjuje simptome bolesti, infiltraciju limfocita u središnji živćani sustav, oštećenje aksona i pomaće u oćuvanju neuroloških funkcija (8).

Najozbiljnija nuspojava je hepatotoksićnost (najćešće je povišenje jetrenih enzima, prvenstveno alanin aminotransferaze, a opisani su slučajevi fatalnog zatajenja jetre). Funkciju jetre treba pomno pratiti tijekom terapije te u slučaju ozbiljnijih oštećenja

odmah prekinuti terapiju. Teriflunomid može povećati sklonost infekcijama, iako ne u velikoj mjeri. Žene koje žele ostati trudne moraju biti upoznate s činjenicom da teriflunomid zbog spore eliminacije iz organizma može izazvati oštećenja ploda čak dvije godine nakon prestanka uzimanja. U slučaju trudnoće tijekom liječenja, potrebno je provoditi postupak ubrzane eliminacije lijeka (primjerice, kolestiraminom ili medicinskim ugljenom). Ostale nuspojave su slabljenje kose, mučnina, glavobolja i proljev (7).

**Dimetil fumarat** je najnoviji peroralni lijek za terapiju multiple skleroze, odobren 2013. godine. Nakon peroralne primjene podliježe brzom hidrolizi esterazama u aktivni metabolit monometil fumarat. Zbog svoje esterske strukture (dvostruki ester fumarne kiseline), primjenjuje se u želučanoopornim kapsulama (24).

Mehanizam kojim dimetil fumarat ispoljava svoje terapijsko djelovanje nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da smanjuje broj aktiviranih T-limfocita te da utječe na njihovu migraciju i prelazak preko krvno-moždane barijere. Pretklinička ispitivanja pokazuju da dimetil fumarat izaziva farmakodinamičke odgovore prvenstveno aktivacijom signalnog puta nuklearnog transkripcijskog faktora Nrf2. Taj signalni put je važan antioksidativni put u stani, čime se smanjuje oksidativni stres i ispoljava citoprotektivno djelovanje. Dimetil fumarat smanjuje učestalost relapsa multiple skleroze, širenje lezija u središnjem živčanom sustavu i progresiju bolesti (25).

Lijek ima manje opasnih nuspojava i bolji sigurnosni profil od fingolimoda i teriflunomida (26). Najopasnije nuspojave su alergijske reakcije (uključujući anafilaksiju) i značajno smanjenje broja limfocita. Prijavljeno je nekoliko slučajeva progresivne multifokalne encefalopatije, u manjoj mjeri nego kod pacijenata koji su na terapiji natalizumabom (7).

### Monoklonska protutijela u drugoj liniji terapije multiple skleroze

Monoklonska protutijela (MAb) u terapiji multiple skleroze su natalizumab, alemtuzumab, daklizumab i rituksimab, dok je okrelizumab još u kliničkim studijama. Iako učinkoviti, svi imaju jednu zajedničku nuspojavu – slabljenje imunskog sustava i povećanu sklonost infekcijama (27). Alemtuzumab i daklizumab trebali bi se koristiti kod pacijenata koji ne odgovaraju na dvije ili više prethodnih terapija, dok se natalizumab smije koristiti isključivo kao monoterapija (7).

**Natalizumab** je humanizirano MAb koje cilja  $\alpha 4$ -podjedinicu integrina. Integrin je stanična adhezijska molekula, odnosno protein na površini stanice, koji omogućava vezanje stanice na druge stanice ili izvanstanični matriks. Integrin je prisutan na površini svih leukocita, osim neutrofila. Natalizumab vezanjem na integrin sprječava interakciju integrina i njegovih receptora/liganada na endotelu krvnih žila, što dovodi do inhibicije prijelaza leukocita kroz endotel krvnih žila preko krvno-moždane barijere u SŽS (28).

Osim u terapiji multiple skleroze, natalizumab se koristi i u terapiji Chronove bolesti, jer smanjuje upalu u endotelu crijeva (28).

Opisane su brojne nuspojave natalizumaba (infekcije urinarnog trakta, hepatotoksičnost, transfuzijske reakcije). Postoji mogućnost javljanja brojnih oportunističkih reakcija, od kojih je najozbiljnija progresivna multifokalna leukoencefalopatija, infekcija mozga John Cunningham virusom (JVC). Simptomi bolesti vrlo su slični simptomima akutnog napada multiple skleroze, a može dovesti do trajnih oštećenja i smrti (29).

**Alemtuzumab** je humanizirano MAb čija je prva indikacija bila kronična limfocitna leukemija B-limfocita. No, lijek u toj indikaciji je povučen s tržišta iz komercijalnih razloga (30). Kliničke studije pokazale su učinkovitost alemtuzumaba u terapiji multiple skleroze, te je kompanija odlučila lansirati isti lijek pod drugim trgovačkim imenom, te je kao takav dostupan u Europi od rujna 2013. godine (31).

Alemtuzumab se veže na CD52 antigen na površini B- i T-limfocita, što rezultira brzim smanjenjem broja limfocita u cirkulaciji i smanjenjem upale. Nakon toga imunosni sustav se oporavlja i broj limfocita polako vraća na normalnu razinu (32).

Najčešće nuspojave alemtuzumaba su osip, glavobolja, groznica i respiratorne infekcije, a najopasnije su povezane s autoimunim poremećajima, oštećenjem bubrega i infuzijskim reakcijama (31).

Slično kao kod alemtuzumaba, prva upotreba daklizumaba bila je kao imunosupresiva za prevenciju odbacivanja transplantiranih organa. Iz komercijalnih razloga povučen je s tržišta 2009. godine. No, znanstvenici su uočili njegov potencijal u terapiji multiple skleroze te je 2008. počeo njegov razvoj koji je rezultirao odobrenjem za upotrebu sredinom 2016. godine (33).

Daklizumab je humanizirano MAb, koje se veže na CD25 podjedinicu receptora za interleukin-2 na T-limfocitima i sprječava vezanje interleukina-2, što vodi do modulacije signalnog puta za interleukin-2. Posljedica modifikacije tog signalnog puta je smanjena proliferacija CD25 pozitivnih autoreaktivnih T-limfocita te povećana proliferacija imunoregulatornih CD56<sup>bright</sup> stanica prirodnih ubojica, koje selektivno smanjuju broj aktiviranih T-limfocita. Zbog smanjenog broja aktiviranih T-stanica smanjena je upala u središnjem živčanom sustavu, smanjena je pojava relapsa i napredovanje bolesti (34).

Najčešće nuspojave daklizumaba su osip, depresija, infekcije gornjeg respiratornog trakta, povišenje jetrenih enzima. Najozbiljnije su oštećenje jetre i ozbiljne kožne reakcije (10).

**Okrelizumab** je humanizirano MAb, nasljednik rituksimaba, prvog MAb-a u terapiji. Kao i rituksimab, okrelizumab cilja CD20 antigen na površini B-limfocita. Za razliku od kimernog MAb-a rituksimaba, okrelizumab bi kao humanizirano MAb trebao izazivati slabiji imunosni odgovor organizma i imati bolji sigurnosni profil. Vezanje protutijela na B-limfocite vodi do njihovog uništenja, smanjenja upale i lezija u središnjem živčanom sustavu (36). U kliničkim studijama okrelizumab je pokazao

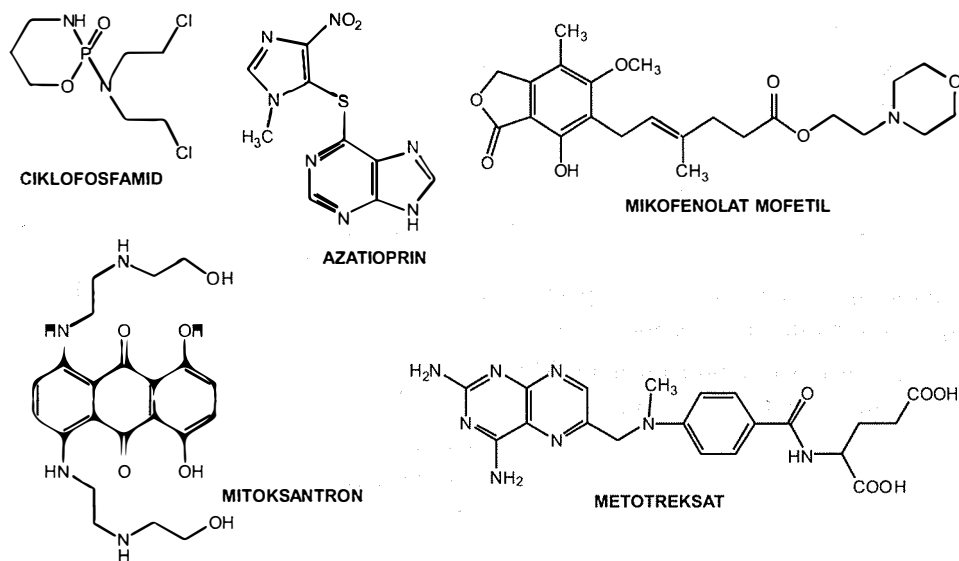


vrlo dobre rezultate zbog čega mu je početkom 2016. FDA dodijelila *Breakthrough Therapy Designation* za primarni progresivni oblik multiple skleroze, koja omogućava bržu registraciju lijeka (11,36).

### Imunosupresivi u terapiji multiple skleroze

Imunosupresivi se uspješno koriste u terapiji različitih autoimunih bolesti, primjerice mijasteniji gravis, sistemskom eritomatoznom lupusu i reumatoidnom artritisu, zbog čega je rano počela i njihova upotreba u terapiji multiple skleroze. Danas postoje specifičniji lijekovi za multiplu sklerozu, međutim imunosupresivi i dalje imaju svoju primjenu (12).

U terapiji se najčešće koristi mitoksantron, a u upotrebi su i ciklofosamid, mikofenolat mofetil, azatioprin i metotreksat (slika 3.).



Slika 3. Imunosupresivi u terapiji multiple skleroze

**Mitoksantron** je sintetski analog antraciklina i kao takav interkalira u dvostruku uzvojnici DNA, inhibira enzim topoizomerazu II i uzrokuje apoptozu stanice. Kao i svi imunosupresivi bolje djeluje na stanice koje se brzo dijele, a to su upravo stanice imunskog sustava, T- i B-limfociti. Osim kao imunosupresiv, koristi se i kao citostatik u višim dozama (13). Mitoksantron se koristi u terapiji sekundarno progresivne, progresivno relapsne i relapsno remitentne multiple skleroze koja se pogoršava unatoč terapiji. Od nuspojava treba izdvojiti proljev ili konstipaciju, infekcije gornjeg respiratornog trakta i urinarnog trakta, aritmije i plavozelena obojenje urina zbog boje lijeka (7).

Poput mitoksantrona, **ciklofosamid** je i citostatik i imunosupresiv, ovisno o dozi. Nakon aktivacije u jetri ciklofosamid prelazi u aktivni alkilirajući agens, koji uzrokuje poprečno povezivanje DNA, sprječena je replikacija DNA, dioba i dolazi do smrti stanice (13). Njegovom upotrebom smanjuje se broj T- i B-limfocita i proizvodnja protutijela (12).

**Metotreksat** je inhibitor dihidrofolat reduktaze, čime je inhibiran nastanak tetrahidrofolne kiseline i aktivnih koenzima koji sudjeluju kao prenositelji C1 jedinica u biosintetskim reakcijama. Metotreksat ima široku primjenu i kao citostatik i kao imunosupresiv u raznim autoimunom bolestima (13).

**Mikofenolat mofetil** je snažan imunosupresiv. U organizmu dolazi do hidrolize u aktivnu mikofenolnu kiselinu. Djeluje kao inhibitor inozin monofosfat-dehidrogenaze, zbog čega je inhibirana sinteza purina u limfocitima, smanjen je broj T- i B-limfocita i protutijela (37).

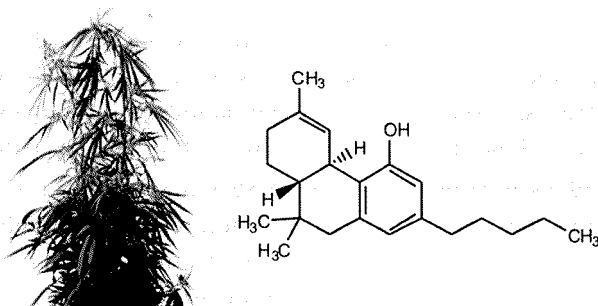
**Azatioprin** je antimetabolit, analog purina, prolijek 6-merkaptopurina. Sam 6-merkaptopurin aktivan je nakon metaboličke konverzije u nukleotid-monofosfat i nukleotid-trifosfat, koji djeluje kao inhibitor sinteze purina, odnosno inhibitor DNA-polimeraze. Primarno se koristi kao imunosupresiv, manje kao citostatik (13).

### Lijekovi koji utječu na simptome bolesti

Različite skupine lijekova koriste se za ublažavanje brojnih simptoma bolesti, kao što su: problemi s mokraćnim mjehurom (disfunkcija, infekcije), promjene raspoloženja, svrbež, bol, konstipacija, proljev, depresija, seksualni problemi, spastičnost, tremori, vrtoglavica, problemi s hodaњem (38). Pojedinci imaju različite tegobe zbog kojih koriste odgovarajuće lijekove. U nastavku je opisano djelovanje kanabinoida u terapiji multiple skleroze.

### Kanabinoidi u terapiji multiple skleroze

Kanabinoidi su aktivne supstancije prisutne u indijskoj konoplji (*Cannabis sativa* L. subsp. *indica* (Lam.), slika 4.), podijeljeni u sljedeće klase: kanabigeroli, kanabikromeni, kanabidioli, tetrahidrokanabinoli, kanabinoli, kanabinodioli te ostali



Slika 4. Indijska konoplja i  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol

kanabiodi. Najpoznatiji i najbolje istražen je  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC, slika 4.) koji je ujedno i primarno odgovoran za psihoaktivno djelovanje (39). Svi kanabiodi se vežu za kanabinoidne CB1 i CB2 receptore.

CB1 receptori najviše su rasprostranjeni u središnjem živčanom sustavu, odgovorni su za regulaciju složene motorike, kognicije, učenja, regulaciju temperature, osjeta boli, sna i budnosti. Prisutni su i u perifernom živčanom sustavu, masnom tkivu, jetri, plućima, glatkim mišićima, GIT-u, pankreasu, endotelu krvnih žila i na stanicama imunskog sustava. Distribucija CB2 receptora nešto je drugačija i uglavnom ograničena na stanice poput makrofaga, neutrofila, monocita, B- i T-limfocita. CB2 receptori manje su prisutni u središnjem živčanom sustavu, a nedavni dokazi pokazuju kako su oni također uključeni u regulaciju emocionalnog ponašanja, memorije i nocicepcije (39–41).

Kanabinoidi smanjuju upalu neuralnog tkiva, a njihovo neuroprotektivno i antioksidativno djelovanje smanjuje degenerativne promjene u središnjem živčanom sustavu (42).

Jedna od posljedica upale u središnjem živčanom sustavu je nekontrolirana ukočenost praćena mišićnim spazmima i snažnom kroničnom boli (43). Istraživanja su pokazala da kanabinoidi smanjuju spasticitet i kroničnu bol mišićno-koštanog podrijetla (44,45).

Bitno je spomenuti i bol različitih karakteristika i trajanja, koja je obično jedan od inicijalnih simptoma bolesti. Primjeri su trigeminalna neuralgija i Lhermitteov znak. Trigeminalna neuralgija posljedica je oštećenja trigeminalnog živca i karakterizira je paroksizmalna bol u području lica, a Lhermitteov znak nalikuje osjećaju udara električne struje koji se širi leđima prema nogama (3). Dokazano je da kanabinoidi inhibiraju putove transmisije boli i imaju antinociceptivni učinak te su zbog toga korisni u modulaciji različitih vrsta boli (44,45).

U GIT-u kanabinoidi moduliraju lučenje probavnih hormona i održavaju probavu normalnom i redovnom, uklanjaju mučninu i povraćanje, smanjuju fekalnu inkontinenciju, olakšavaju konstipaciju i poboljšavaju tek (41–43). Kanabinoidni CB1 i CB2 receptori identificirani su u svim slojevima mokraćnog mjehura, najviše u uropitelu zbog čega je terapija kanabinoidima dovela do znatnog smanjenja epizoda urinarne inkontinencije, urgencije i nokturije kod oboljelih (46). Vizualni simptomi obično su rezultat upale optičkog živca (optički neuritis) ili stvaranja lezija duž živčanih puteva koji kontroliraju pokrete oka i vizualnu koordinaciju. Kanabinoidi smanjuju upalu očnog živca, ublažavaju simptome i vremenom poboljšavaju vid (42, 43,47).

Često obilježje bolesti je klinička depresija, a ona je vjerojatno posljedica oštećenja neurona u regijama mozga koje sudjeluju u regulaciji raspoloženja, ali može biti i nuspojava lijekova. Kanabinoidi imaju i antidepresivno djelovanje te je poznata i uloga u regulaciji osjećaja sreće. Kanabinoidi također omogućavaju lakše zasnivanje i kvalitetnije i dulje spavanje (42,43,48).

Danas je u Hrvatskoj odobreno korištenje pripravaka na bazi indijske konoplje kod oboljelih od multiple skleroze te je dokazano kako ublažavaju gore navedene simptome. Pripravci su dostupni u obliku ulja s ekstraktom indijske konoplje, u dvije koncentracije (2,5 mg/mL THC/2,5 mg/mL CBD te 5 mg/mL THC/2,5 mg/mL CBD). Na svakoj bočici nalazi se kapaljka pomoću koje se pripravak može precizno dozirati (49).

## ZAKLJUČAK

Multipla skleroza je autoimuna neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava. Farmakološko liječenje treba započeti čim se uspostavi dijagnoza bolesti kako bi se smanjile degenerativne promjene u središnjem živčanom sustavu. Danas su dostupni lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, smanjuju učestalost i jačinu napada multiple skleroze, smanjuju razvoj novih lezija u mozgu i kralježničkoj moždini i usporavaju napredovanje bolesti, dok se simptomi bolesti ublažavaju lijekovima iz različitih farmakoterapijskih skupina.

## Therapy of multiple sclerosis – of conventional therapy and monoclonal antibodies to cannabinoids

Z. Rajić Džolić, S. Šipicki, I. Perković

### Abstract

Multiple sclerosis is an autoimmune neurodegenerative disease, with inflammation and demyelination in the central nervous system, which results in different neurological symptoms. The disease is usually diagnosed as a relapsing-remittent multiple sclerosis (85 %), which is characterized by acute attacks followed by recovery.

Here we describe drugs used in the therapy/management of multiple sclerosis. In the acute phase new symptoms appear or the current neurological status worsens. The standard therapy consists of high doses of methylprednisolone, which is efficacious and usually leads to a quick recovery. Disease-modifying drugs are used to reduce the frequency of relapses and to slow the progression of disability. The classical first line drugs are interferon- $\beta$  and glatiramer acetate. Other drugs include fingolimod, teriflunomid, dimethylfumarate, mitoxantron, natalizumab, alemtuzumab and daclizumab. Immunosuppressive agents are also used in the therapy. The third class of drugs are used to alleviate the symptoms of the disease. Here we describe the beneficial effects of cannabinoids in more detail.

1. Brinar V, Petelin Ž. Multipla skleroza – klinička slika, dijagnostika i liječenje. *Medix* 1992; 3:81–85.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221–1231.
3. <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/9698/Klinicka-slika-multiple-skleroze.html#20364>, datum pristupa: 4.11.2016.
4. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J* 2005;81:302–308.
5. [http://www.cybermed.hr/clanci/multipla\\_skleroza](http://www.cybermed.hr/clanci/multipla_skleroza), datum pristupa: 19.11.2016.
6. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/demijelinizacijske-bolesti/multipla-skleroza>, datum pristupa: 19.11.2016.
7. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases.* 2015; 3: 545–555.
8. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003862/human\\_med\\_001987.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003862/human_med_001987.jsp&mid=WC0b01ac058001d124), datum pristupa: 1.11.2016.
9. Stankiewicz JM, Kolb H, Karni A, Weiner HL. Role of Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2013; 10: 77–88.
10. <http://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2016-02-17.htm>
11. <http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-The-MS-Disease-Modifying-Medications.pdf>, datum pristupa: 3.11.2016.
12. Patrick GL. Introduction to Medicinal Chemistry. V. izdanje. Oxford: Oxford University Press, 2013.
13. Bongioanni P, Lombardo F, Moscato G, Mosti S, Meucci G. T-cell interferon gamma receptor binding in interferon beta-1b-treated patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1999;56:217–222.
14. Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon beta augments suppressor cell function in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1990;27:207–210.
15. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000102/human\\_med\\_000664.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000102/human_med_000664.jsp&mid=WC0b01ac058001d124), datum pristupa: 3.11.2016.
16. Tselis A, Khan O, Lisak RP. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007; 3: 259–267.
17. [www.copaxone.com](http://www.copaxone.com), datum pristupa: 4.11.2016.
18. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, Francis G, Aradhver S, Burtin P. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 883–897.
19. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human\\_med\\_001433.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human_med_001433.jsp&mid=WC0b01ac058001d124), datum pristupa: 30.10.2016.
20. <http://www.fiercepharma.com/special-report/gilenya-novartis>, datum pristupa: 30.10.2016.
21. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/12/news\\_detail\\_002447.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/12/news_detail_002447.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1), datum pristupa: 30.10.2016.
22. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm456919.htm>, datum pristupa: 30.10.2016.
23. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and Its Mechanism of Action in Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2014; 74: 659–674.
24. <http://www.fiercepharma.com/special-report/tecfidra-biogen-idec>, datum pristupa: 30.10.2016.

25. [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002601/WC500162069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf), datum pristupa: 2.11.2016.
26. Linker RA, Gold R. Dimethyl Fumarate for Treatment of Multiple Sclerosis: Mechanism of Action, Effectiveness, and Side Effects. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013; 13: 394–400.
27. McGinley MP, Moss BP, Cohen JA. Safety of monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 31:1–12.
28. Selewski DT, Shah GV, Segal BM, Rajdev PA, Mukherji SK. Natalizumab (Tysabri). *Am J Neuroradiology.* 2010; 31: 1588–1590.
29. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human\\_med\\_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human_med_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124), datum pristupa: 4.11.2016.
30. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2012/08/WC500130945.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/08/WC500130945.pdf), datum pristupa: 5.11.2016.
31. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003718/human\\_med\\_001678.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003718/human_med_001678.jsp&mid=WC0b01ac058001d124), datum pristupa: 5.11.2016.
32. Willis MD, Robertson NP. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16: 84–92.
33. <https://multiplesclerosisnewstoday.com/zinbryta-for-multiple-sclerosis/>, datum pristupa: 7.11.2016.
34. Bielekova B. Daclizumab Therapy for Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2013; 10: 55–67.
35. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016; 9:44–52.
36. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Yin M, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser SL. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2011; 378:1779–1787.
37. Zorc B. Farmaceutska kemija, odabrana poglavlja. Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2001.
38. <http://www.nationalmssociety.org/Treating-MS/Medications#section-1>, datum pristupa: 18. 11.2016.
39. <http://learnaboutmarijuana.org/factsheets/cannabinoids.htm>, datum pristupa: 10.11.2016.
40. <http://www.fundación-canna.es/en/endocannabinoid-system>, datum pristupa: 10.11.2016.
41. Maleš Ž, Bojić M, Bach-Rojecki L. Indijska konoplja – nova nada za neizlječive. Zagreb: Zdravstveno veleučilište, 2016.
42. <http://herb.co/2016/07/28/marijuana-and-ms/>, datum pristupa: 11.11.2016.
43. <http://alternativa-za-vas.com/index.php/clanak/article/lijecenje-multiple-skleroze-kanabisom>, datum pristupa: 11.11.2016.
44. Whiting PH, Wolff RF, Desphande S, DiN isio M, Duffy S, Hernandez AV. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313:2456–2473.

45. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 47: 166–173.
46. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology.* 11. izdanje. Amsterdam: Elsevier, 2015.
47. <http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms>, datum pristupa: 12.11.2016.
48. Russo EB, Wang T, Shapiro S, Collet J-P. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. *Chem Biodivers.* 2007; 4: 1729–1743.
49. <https://zdravlje.gov.hr/istaknute-teme/primjena-indijske-konoplje-u-lijecenju/pripravci-kanabinoida-stigli-u-hrvatsku/2675>, datum pristupa: 19.11.2016.

*Primljeno 21. studenoga 2016.*