

МУЛТИПЛА СКЛЕРОЗА

Радна група за израду водича

Руководилац:

Проф. Др Јелена Друловић, редовни професор, Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

Секретар:

Проф. Др Татјана Пекмезовић, редовни професор, Институт за епидемиологију Медицинског факултета Универзитета у Београду, Београд

Чланови радне групе:

Проф. др Чонгор Нађ, редовни професор, Клиника за неурологију, Клинички центар Војводине, Нови Сад

Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор, Клиника за неурологију, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац

Проф. др Слободан Војиновић, ванредни професор, Клиника за неурологију, Клинички центар Ниш, Ниш

Проф. др Евица Динчић, ванредни професор, Клиника за неурологију, ВМА, Београд

Асс. др Шарлота Месарош, Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

Асс. др Ирена Дујмовић Башуроски, Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

Прим. др Драгана Налић, специјалиста неуропсихијатрије, Дом здравља Вождовац, Београд

Прим. др Шаму Јанош, специјалиста неуропсихијатрије, Општа болница Сомбор, Сомбор

Др Мира Гаврић Кезић, специјалиста неурологије, Здравствени центар Ужице, Ужице

Др Мирјана Богуновић-Тошић, специјалиста социјалне медицине, Институт за јавно здравље Србије "Милан Јовановић Батут", Београд

Рецензенти:

Академик Проф. Др Владимир Костић редовни професор, Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

Проф. Др Драгослав Сокић, ванредни професор, Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

Проф. Др Надежда Човичковић Штернић, редовни професор, Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

САДРЖАЈ

1. Дефиниција и класификација мултипле склерозе
Проф. др Јелена Друловић
2. Епидемиологија мултипле склерозе
Проф. др Татјана Пекмезовић
3. Патогенеза мултипле склерозе
Проф. др Евица Динчић, Проф. др Слободан Војиновић
4. Клиничка симптоматологија мултипле склерозе
Проф. др Гордана Тончев, Проф. др Чонгор Нађ, Др Мира Гаврић Кезић

5. Клинички дијагностички критеријуми за клинички изоловани синдром и мултиплу склерозу
Асс. др Шарлота Месарош
6. Магнетна резонанца у дијагностици и праћењу мултипле склерозе
Асс. др Шарлота Месарош
7. Анализа ликвора у дијагностици мултипле склерозе
Асс. др Ирена Дујмовић Башуроски
8. Диференцијална дијагноза мултипле склерозе
Проф. др Чонгор Нађ, Проф. др Гордана Тончев, Прим. др Шаму Јанош

9. Терапија релапса у мултиплој склерози
Проф. др Слободан Војиновић, Проф. др Евица Динчић, Прим. др Драгана Налић
10. Терапије које модификују природни ток мултипле склерозе
Проф. др Јелена Друловић
11. Симптоматска терапија и рехабилитација болесника са мултиплом склерозом
Асс. др Ирена Дујмовић Башуроски, Прим. др Драгана Налић, Др Мира Гаврић Кезић

РЕЧ АУТОРА

Мултипла склероза (МС) је хронично инфламаторно и дегенеративно обољење централног нервног система (ЦНС), које је најчешћи узрок нетрауматске неуролошке онеспособљености код младих одраслих особа. Стога, ова болест представља не само велики медицински, него и социјално-економски проблем. Од МС у свету болује око 2.5 милиона људи, а студије преваленције у Србији су указале да у нашој земљи има око 5.000 оболелих. МС је још увек неизлечиво обољење, али током последњих петнаестак година у свету је постало доступно неколико лекова који могу да повољно модификују њен природни ток.

МС је предмет овог водича због

- Изузетне патогенетске, клиничке и терапијске хетерогености које карактеришу ову болест
- Неуједначеног дијагностичког приступа, који може да има за последицу неблагоприятно и неадекватно спровођење терапијског поступка
- Нових доктринарних ставова о терапији МС, који се односе на лекове којима се модификује природни ток болести (*енгл.* “disease modifying therapy”, ДМТ) третман релапса и симптоматску терапију
- Идеја је да се у овом водичу изнесу дијагностички и терапијски поступци, за које је до данас доказана успешност (*енгл.* “evidence based medicine”).

НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА за лекове који модификују ток МС, укључујући анти-инфламаторне, имуномодулаторне и имуносупресивне третмане

Схема рангирања нивоа доказа

Рангирање терапијског чланка

Класа	Врста студија
Класа I	Проспективна, рандомизована, контролисана клиничка студија са “слепом” проценом исхода, у репрезентативној популацији. Следеће је тражено: а. Примарни исход (и) је/су јасно дефинисани б. Ексклузиони/инклузиони критеријуми су јасно дефинисани. в. Адекватан број искључених и унакрсно замењених који је довољно низак да би потенцијални биас био минималан г. Релевантне улазне карактеристике приказане и суштински еквивалентне у терапијским групама или спроведено адекватно

	статистичко аџастирање за разлике
Класа II	Проспективна кохортна студија мечованих група у репрезентативној популацији са “слепом” проценом исхода која испуњава горе наведено а-г или рандомизована конотролисана студија (РКС) у репрезентативној популацији којој недостаје један од критеријума а-г
Класа III	Све друге контролисане студије (које укључују добро дефинисане контроле праћења природног тока или болеснике који служе као сопствене контроле) у репрезентативној популацији, у којој је процена исхода независна од третмана болесника
Класа IV	Докази из неконтролисаних студија, серије случајева, приказа случајева, или мишљења експерата.

Транслација доказа у препоруке

Ниво А рангирања захтева најмање једну убедљиву студију класе I или најмање две у конзистентне, убедљиве студије класе II

Ниво Б рангирања захтева најмање једну убедљиву студију класе II или најмање три конзистентне студије класе III

Ниво В рангирања захтева најмање најмање две убедљиве и конзистентне студије класе III

Степени препоруке

А = Прихваћена као ефективна, не-ефективна, или штетна за дато стање у дефинисаној популацији

Б = Вероватно ефективна, не-ефективна, или штетна за дато стање у дефинисаној популацији

В = Могуће ефективна, не-ефективна, или штетна за дато стање у дефинисаној популацији

Г = Подаци неадекватни или супротстављени. На бази досадашњих сазнања, ефекат терапије није доказан

ДЕФИНИЦИЈА И КЛАСИФИКАЦИЈА МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ

Мултипла склероза (МС) је хронично обољење централног нервног система (ЦНС) које се карактерише зонама инфламације и демиелинизације које током болести захватају бројне регионе широм ЦНС.

Код око 80-85% болесника, МС почиње акутном или субакутном монофазном епизодом неуролошких поремећаја, која се назива клинички изоловани синдром (КИС), а може да се испољи монофокалним или мултифокалним симптомима и знацима захваћености ЦНС (Miller и сар., 2012).

Болест има релапно-ремитентан (РР) ток у око 80% случајева (Lublin и Reingold, 1996). Он се карактерише наглом појавом нових или погоршањем постојећих симптома или знакова у одсуству повишене телесне температуре или инфекције, који трају најмање 24 сата, а називају се егзацербацијом, релапсом или атаком болести. Према скорашњим најновијим критеријумима за дијагнозу МС, релапс се дефинише

као појава симптома које болесник пријављује или објективно регистрованих знакова, типичних за акутни инфламаторно демиелинизациони догађај унутар ЦНС, који, како је претходно наведено, трају најмање 24 сата, у одсуству повишене телесне температуре или инфекције (Polman и сар., 2011). Иако би нови напад требало да буде потврђен актуелним неуролошким налазом, у одговарајућем контексту, поједини догађаји из анамнезе, у оквиру којих се описују симптоми и њихова еволуција карактеристични за МС, могу да представљају доказ претходног демиелинизационог догађаја, иако никакав објективни неуролошки налаз није документован. Појава пароксизмалних симптома (тонични спазам, епилептични напад, и др.) се не сматра релапсом, осим уколико се током 24 часа они не понављају више пута.

Развој тегоба током релапса траје обично од недељу до месец дана, после чега долази до потпуног или непотпуног опоравка (ремисије) (Miller и сар., 2008). Од првих манифестација претходног релапса до почетка следећег мора да прође најмање 30 дана (период ремисије) да би се ова два неуролошка догађаја сматрала одвојеним релапсима. Уколико се нова неуролошка симптоматологија/знаци јављају унутар 30 дана од почетка претходног релапса, они се сматрају делом истог релапса.

РР ток болести се карактерише стабилним стањем болесника без прогресије између појединачних егзацербација. Релапси могу да се јављају са различитом учесталашћу (реф. на сајту), а просечно она износи око 1 релапс годишње, са тенденцијом смањивања фреквенције са дужим трајањем болести. Функционално оштећење које настаје током релапса се обично одржава недељама, па и месецима, а некада је и перзистентно (непотпуна ремисија). Заостала оштећења после релапса се временом акумулирају и тиме долази до повећања степена дефицита (Lublin и сар., 2003).

Код већине болесника који су у почетку имали РР ток болести, после најчешће око 15 година долази до развоја секундарно-прогресивне МС, која се карактерише спором прогресијом са или без релапса, минорних ремисија и платоа (Weinshenker и сар., 1989; Lublin и Reingold, 1996). Прогресија означава континуирано погоршање неуролошког оштећења током најмање 6 месеци (Rovaris и сар., 2006) које није последица непотпуних опоравака после релапса.

Код око 15% болесника, ток болести је од почетка прогресиван, а ова форма МС се означава као примарно прогресивна (ПП). Она се карактерише прогресивним погоршањем неуролошког дефицита од самог почетка болести, уз могуће постојање повремених фаза стабилног стања или чак привремених минималних побољшања. Релапси могу да се јављају и на терену ППМС, када се форма болести назива прогресивно-ремитентна МС.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Мултипла склероза (МС) је хронична болест централног нервног система (ЦНС), непознате етиологије, од које у свету болује око 2,5 милиона људи и која је најчешће нетрауматско онеспособљавајуће неуролошко обољење младих одраслих особа, посебно у Европи (око 500.000 оболелих) и Северној Америци (око 350.000 оболелих). Болест је праћена дугогодишњим прогресивним развојем онеспособљености, што условљава значајну детериорацију квалитета живота особа са МС и представља велико бремене за друштво, посебно у социјалним и економским сферама.

Основни извори података за истраживање учесталости и дистрибуције МС на популационом нивоу су регистри (Flachenecker и сар., 2008). Осим тога, подаци регистара су веома значајни за дугорочно праћење исхода лечења лековима који мењају природни ток болести. Регионални и национални регистри укључују све болеснике са МС у дефинисаној популацији, без обзира на ток болести, степен онеспособљености и врсту лечења и омогућавају праћење оболелих у функцији времена. У поређењу са клиничким базама података, регистри укључују ограничен број кључних информација о демографским карактеристикама, социјално-економском статусу, току МС, степену онеспособљености, хоспитализацијама, лечењу и резултатима дијагностичких тестова. Дугорочно гледано, регистри за МС прате здравствену ситуацију болесника са МС током времена, укључујући и имплементацију смерница у вези са њиховом заштитом и лечењем, процену постигнутог напретка и откривање недостатака и слабости у пружању здравствених услуга овим особама. Сакупљене информације су корисне како за дугорочно праћење индивидуалног болесника, тако и за друштво у целини, јер доприносе бољем разумевању МС и повећању знања о њеним различитим аспектима, што олакшава доношење одлука релевантних за МС од стране различитих институција. Регистар за МС Београда је основан 1996. године после ретроспективног истраживања преваленције МС у региону Београда, у периоду 1985-1996. године.

Учесталост МС је релативно ниска у детињству, рапидно расте после 18. године, достиже врх између 25. и 35. године (који се дешава око 2 године раније код жена у односу на мушкарце), и након тога лагано опада, тако да болест постаје све ређа у узрасту од 50 и више година.

Ризик за настанак МС је већи код жена у односу на мушкарце. У популацијама у којима је болест честа, целоживотни ризик оболевања од МС је 1 случај болести на 200 жена, а нешто је нижи код мушкараца. Однос жена и мушкараца варира између 1,5 и 2,5 у већини популација, са трендом повећања који је присутан током последњих неколико деценија, што може указивати на повећање учесталости болести само у женској популацији у посматраном времену. Показано је такође, да је пораст учесталости МС, посебно код особа женског пола, последњих деценија, присутан само код релапсно-ремитентне (РР) форме болести, али не и код примарно-прогресивне (ПП), која се иначе чешће јавља код особа мушког пола (однос полова 1,3:1).

Медицинска географија МС је веома комплексна. Болест је највише раширена у Европи и ваневропским земљама чије су популације састављене од потомака европских миграната (северна Америка, Аустралија и Нови Зеланд), а значајно ређе присуство болести регистровано је међу особама црне расе у Африци и азијским народима. Преваленција је најчешће коришћен епидемиолошки показатељ раширености МС у популацији. Свеобухватна анализа преваленције МС у Европи је показала да процењена просечна преваленција МС износи 79/100.000 становника (Pugliatti и сар., 2006). Највиша преваленција МС регистрована је у Канади, где се креће у опсегу од 180/100.000 у Квебеку до 350/100.000 у канадском делу Атлантика. Према непубликованим подацима Регистра за МС Београда, преваленција МС на крају 2010. године износила је око 60/100.000. Резултати истраживања дистрибуције МС у Шумадијском округу 2006. године показали су вредност преваленције од 64,9/100.000, а у Златиборском округу 57,1/100.000.

Вредности преваленције МС у различитим деловима света широко варирају, што се објашњава расним и/или етничким разликама у подложности за МС и/или разликама у изложености још увек недовољно дефинисаним срединским факторима, али се не може искључити ни утицај методолошких разлика. Запажено је такође конзистентно повећање преваленције МС током времена, а као најзначајнији фактори који томе доприносе помињу се промене у квалитету дијагностике, односно већа доступност релевантних дијагностичких метода (нпр. апарати за преглед мозга и кичмене мождине магнетном резонанцијом), затим промене дијагностичких критеријума, побољшање ефективности лечења МС које је резултовало дужим преживљавањем оболелих, као и повећана очекивана дужина живота опште популације. Све ове промене допринеле су чешћем откривању и регистравању случајева МС.

У систематском прегледу студија инциденције МС (период 1966-2007. године), процењена укупна стопа инциденције МС била је 3,6/100.000 особа-година код жена и 2,0/100.000 особа-година код мушкараца. Анализа инциденције МС у Европи показала је средњу вредност од 4,2 нова случаја на 100.000 становника годишње. Слично преваленцији, трендови инциденције у западној Европи и северној Америци имају тенденцију пораста, који износи 0,076/100.000 на годишњем нивоу, и има ниво статистичке значајности за период 1960-2010. године (Alonso и сар., 2008).

Анализе морталитета болесника са МС су показале више вредности у поређењу са општом популацијом. Познато је да МС изузетно ретко рапидно прогредира и доводи до смрти, већ је смртни исход обично последица изражене онеспособљености, старења или придружених болести и стања. Летални исход због релапса МС је веома редак, а далеко чешће смрт настаје због секундарних компликација као што су инфекције. Пораст стопе самоубиства је такође запажен међу болесницима са МС.

Неколико студија је последњих година показало краћу очекивану дужину живота због МС. У 50-годишњој анализи преживљавања у западној Норвешкој (Хордаланд студија) регистрована је медијана преживљавања особа са МС од 41 године у поређењу са 49 година у, по узрасту и полу мечованој општој популацији. Особе са МС су у истој студији имале 2,7 пута већи ризик умирања у односу на општу популацију. У студији у Канади (Британска Колумбија), праћени су морталитет и преживљавање особа са МС од 1980. до 2004. године. У овој кохорти, особе са МС су живеле у просеку 48 година од почетка симптома и достигале старост од 77 година, а њихов животни век био је за 6 година краћи него код њихових парњака у одговарајућој општој популацији. Такође, у 21-годишњој студији праћења која је обухватила 372 испитаника из прве рандомизоване клиничке студије чији је циљ био процена ефеката интерферона бета-1б код особа са РР МС, они који су примали лек (без обзира на дозу), имали су значајно смањење укупног морталитета, односно ризика од смрти за 46%, у поређењу са плацебо групом (Goodin и сар., 2012). Закључено је да рано започињање лечења интерфероном бета-1б, без обзира на дозу, значајно доприноси побољшању преживљавања и смањењу укупног морталитета код особа са РР МС у поређењу са плацебо групом (студија треће класе).

ПАТОГЕНЕЗА

Патогенеза мултипле склерозе (МС) није у потпуности разјашњена, али бројни налази експерименталних, патолошких, радиолошких и других истраживања говоре у прилог тврњи да је патолошки процес посредован имунским механизмима.

Највероватније да је почетак болести повезан са факторима спољашње средине. Тако се, након контакта са агенсом из спољашње средине (вируси, бактерије, друго), могу на периферији активирати аутореактивни, циркулишући CD4+Т лимфоцити који се потом диференцирају у Th1 и Th17 ћелије које имају доказану улогу у имунопатогенези МС (Steinman и сар., 2008). Активирани Т ћелије пролазе крвно-мождану баријеру (КМБ), након чега се механизмом молекуларне мимикрије, реактивирају у сусрету са аутоантигеном (антигени мијелина, олигодендроцита, могуће и неурона) који презентују локалне антиген презентујуће ћелије. Реактивирани CD4+Т лимфоцити инфилтришу паренхим и доводе до инфламације унутар централног нервног система (ЦНС). Додатне Т ћелије сада из периферне циркулације пролазе кроз КМБ и улазе у ЦНС заједно са активираним макрофагима. Овај други талас уласка имунских ћелија у ЦНС је независан од препознавања антигена. Унутар ЦНС-а реактивирани Т ћелије пролиферишу, Б ћелије сазревају у плазма ћелије које продукују антитела, док од моноцита постају активирани макрофаги. Наведене имунске ћелије продукују проинфламаторне цитокине (интерлеукин-IL-12, IL-23, интерферон-IFN- γ , фактор туморске некрозе-TNF- α), антитела, протеазе, слободне радикале, азот оксид, глутамат и друге проинфламаторне чиниоце који доприносе оштећењу мијелина и олигодендроцита и последичној демиелинизацији. У склопу инфламаторног процеса и услед губитка трофичке подршке од стране олигодендроцита долази и до оштећења аксона. CD4+ лимфоцити се диференцирају и у Th2 ћелије које пролиферишу и секретују антиинфламаторне, регулаторне цитокине (IL-4, IL-5, IL-13) и фактор трансформације раста (TGF)- β са супресивним ефектом на покренути имунски одговор. Спонтани опоравак симптома је могућ у случају да дође до успешног ограничавања инфламације, покретања адаптивних механизма и процеса ремиелинизације.

Значајан број догађаја у патологији МС не може се објаснити искључиво запаљењским процесом. Док се сматра да у имунски-посредованој демиелинизацији процес започиње инфламацијом, алтернативни сценарио подразумева оштећење олигодендроцита и мијелина као примарни догађај који је праћен локалном активацијом микроглије и касније инвазијом инфламаторних ћелија из циркулације. Имунопатолошке студије спроведене анализом активних демиелинизационих лезија, указују на могуће постојање више типова ткивног оштећења и на вероватну патогенетску хетерогеност у њиховом настанку (Luchinetti и сар., 2000). У једном од патогенетских механизма, управо екстензивно оштећење олигодендроцита, без значајног инфламаторног процеса, узрокује демиелинизацију. У том случају инфламација је секундарни процес који прати демиелинизацију, а функција јој је да одстрани остатке разореног мијелина. Могуће је да је оштећење олигодендроцита узроковано оксидативним стресом, оштећењем митохондрија, одређеним цитокинима и аутоантителима.

Са трајањем болести акумулира се иреверзибилни функционални неуролошки дефицит, а патолошки корелат чини трајна дисфункција и оштећење аксона и неурона. Међутим, јасно је показано да се оштећење аксона и неурона дешава у свим фазама патолошког процеса, укључујући и најраније фазе еволуције болести, да је присутно

дифузно у možданом ткиву, унутар активних и хроничних плакова, али и ван њих у наизглед неоштећеној белој маси мозга. Инфламаторне ћелије и медијатори у акутним плаковима сиве и беле масе могу директно оштетити аксоне и неуроне. Ефекти локалне демиелинизације и аксонског оштећења се шире и у наизглед нормалну белу масу, посебно антероградном (Waller-овом) и ретроградном дегенерацијом, доводећи до смањења густине аксона и атрофије неурона далеко од места првобитне лезије (Stadelmann и сар., 2011).

У наведеним патогенетским процесима долази до настанка карактеристичне хистопатолошке слике МС. Формирају се фокалне лезије у белој и сивој маси мозга и кичмене мождине, које карактерише различит степен инфламације, демиелинизације, глиозе и оштећење аксона и неурона (плакови). Иако се лезије различите старости и различитог патолошког профила могу наћи у било ком делу ЦНС-а, бела маса око можданих комора, možдано стабло, оптички нерв, мали мозак и кичмена мождина су места где се лезије јављају најчешће.

Почетак болести и релапсно ремитентну фазу претежно карактеришу запаљењски процеси у ЦНС-у, распрострањене активирание ћелије микроглије, значајан запаљењски инфилтрат и настанак фокалних активних лезија. Временом, болест постепено напредује и у њеној секундарно прогресивној фази доминира дегенерација неурона и аксона, као и значајна кортикална демиелинизација, а преовладава и присуство хроничних, инактивних лезија. Међутим, постоје и јасни показатељи да се оштећење аксона и неурона као и настанак кортикалних лезија дешава од самог почетка болести. Такође, маркери инфламације (Б, Т ћелије и макрофаги) су у сличном квантитативном опсегу регистровани у мозгу и кичменој мождини код прогресивне и ране фазе болести (Lassmann и сар., 2011).

КЛИНИЧКА СИМПТОМАТОЛОГИЈА

Клинички симптоми и знаци мултипле склерозе (МС) су бројни и веома разноврсни. Они зависе од локализације лезија које имају предилекциона места у централном нервном систему (ЦНС), као што су оптички нерви, možдано стабло, перивентрикуларне регије, мали мозак и цервикални део кичмене мождине. Не постоји ниједан симптом специфичан за болест, али се поједини јављају чешће од других.

Најчешћи симптоми су моторни, сензитивни и визуелни, симптоми оштећења možданог стабла и малог мозга, а често су присутни и дисфункција мокраћне бешике и црева, сексуална дисфункција, замор, когнитивни и психијатријски поремећаји. Такође се јављају и стереотипни пароксизамални симптоми који се обично понављају више пута дневно (Mc Donald I, Compston A., 2005). Болесници неке симптоме дуго не препознају или их занемарују, што одлаже дијагнозу.

Моторни симптоми и знаци могу бити минимални (само рефлекс Бабинског, или патолошка рефлексна активност), а некада доводе до тешке функционалне онеспособљености. Могу да се јаве као прва манифестација болести (32-41%) или у току болести (62%). Болесници могу имати слабост било којег или сва четири екстремитета. Слабост може бити потпуна или делимична. Ноге су чешће захваћене од руку и симптоми у ногама се обично јављају раније. Моторне слабости обично прати спастицитет, који се јавља код 40-75% болесника, најчешће у ногама. Може допринети поремећају функције мокраћне бешике и црева и ометати одржавање хигијене. Некада помаже болеснику који има слабост у ногама да хода, али често изазива нелагодност

или бол, контрактуре, повећан осећај замора, ремети сан, смањује физичку активност, повећава депресивност и онеспособљеност оболелих (Paisley и сар., 2002).

Лезије малог мозга или његових аферентних или еферентних путева изазивају атаксију хода, трупa, екстремитета, окуларну и булбарну атаксију, интенциони тремор.

Атаксија хода је почетна манифестација болести код око 13% болесника и обично је знак лоше прогнозе. Током даљег тока болести јавља се код 85% оболелих Атаксију екстремитета и интенциони тремор има око 45-50% болесника. Тремор се јавља код до 75% оболелих. Најчешће захвата руке, али може захватити и ноге, главу и труп.

Тремор значајно корелира са степеном онеспособљености.

Сензитивни симптоми су најчешћи почетни симптоми (43%) а током болести има их преко 90% болесника (Rae-Grant и сар., 1999). Анатомска дистрибуција сензитивних симптома често не одговара дерматомима, нити дистрибуцији инервације периферних нерава. Могу захватити неколико прстију, цео екстремитет, испољити се у виду хемисензитивног синдрома, синдрома оштећења кичмене мождине или дисоцијације сензибилитета. Болесници чешће имају само субјективне сензације, као што су парестезије, дизестезије, хиперпатија и алодинија, и описују их као пецкање, жарење или утрнулост. Оштећење вибрационог сензибилитета је често, а његова типична манифестација је Лермитов знак који се јавља код око 33% оболелих и болесници га описују као нагли осећај „електрицитета“ који се спушта низ леђа и ноге а јавља се после флексије врата.

Бол је последњих година препознат као чест симптом у МС присутан код преко 75% оболелих (Solaro и сар., 2013). Може бити иницијални симптом али се чешће јавља у каснијем току болести. Манифестује се као акутни бол (пароксизмални бол, тригеминална неуралгија, тонични спазми, радикуларни бол) код 16-40% болесника; хронични бол обухвата дизестезије у екстремитетима, комплексни регионални бол и хронични бол у леђима. Главобоља је чешћа него у општој популацији. Најчешће се испољава као тензиона главобоља и мигрена без ауре, а ређе окципитална неуралгија и кластер главобоља.

Оптички неуритис је честа манифестација МС и јавља се код 14-23% оболелих. Често је први симптом болести. Једностран је у 95% случајева, са субакутним током од неколико дана (замагљен вид једнострано, праћен фотофобијом и тупим болом у дубини ока, који се погоршава при покретима очију). У видном пољу се појављује централни скотом, уз оштећење колорног вида. Преглед очног дна показује нормалну папилу (ретробулбарни неуритис) или оток папиле оптичког нерва са ексудатом (папилитис) што се јавља код око тећине оболелих. Редак је потпуни губитак вида и добар опоравак се обично јавља у року од шест недеља. Код непотпуног опоравка може да заостане замагљен вид, и појава пролазног слепила након физичког напора или излагања топлоти, што се повлачи након одмора или расхлађивања. На очном дну се некада региструје темпорално бледило папиле или атрофија оптикуса. Код болесника који немају визуелне симптоме, неурофизиолошким и другим прегледима (оптичка кохерентна томографија) могу се открити супклиничке лезије оптичког нерва. Увеитис и перифлебитис чешће се јављају у МС него у општој популацији (Frohman и сар., 2005).

Лезије можданог стабла доводе до поремећаја покретљивости очних јабучица услед чега настају диплопије, нистагмус, интернуклеарна офталмоплегија, парализа погледа. Често се јављају и вртоглавица (удружена са повраћањем и нестабилним

ходом), дизартрија, дисфагија, сензитивни поремећаји, слабост мимичне мускулатуре, сметње слуха. Ретке манифестације оштећења можданог стабла могу бити реверзибилне, али и животно угрожавајуће, као што су респираторна инсуфицијенција и неурогени едем плућа.

Когнитивни поремећаји су чести. Могу ретко бити иницијални симптом али се могу јавити у било ком стадијуму болести код 40-65% болесника. Доминантни су поремећаји пажње, брзине обраде информација и егзекутивних функција. Болесници имају проблем стицања нових знања, уз успорену обраду информација. Језичке функције, у смислу именовања, разумевања граматике и синтаксе, углавном су очуване. Когнитивни поремећаји су ређи код релапсно ремитентне форме болести него код прогресивних форми, али су описани и у 25% случајева клинички изолованог синдрома. Деменција се јавља ретко, углавном у одмаклим фазама болести (Amato и сар., 2006).

Поремећаји расположења, афекта и понашања су чести. Показано је да се депресија јавља у до 80 %, агитација 40% болесника, анксиозност 37%, апатија 20%, еуфорија око 10%, дезинхибиција око 15%, халуцинације 10% и делузије код 7% оболелих од МС. Депресија је обично блага и делом је реакција на саму болест. Праћена је поремећајима спавања и анксиозношћу. Самоубиство је такође чешће него у општој популацији. Психијатријски симптоми, као иницијални се јављају код око 1% болесника. Од бихејвиоралних поремећаја најчешћи су поремећај прилагођавања и опсесивно-компулзивни поремећај, а ређи су панични поремећаји, психотичне реакције, делузије и халуцинације. Често се јављају и агресија, апатија, еуфорија, губитак увида у сопствено понашање. Психотична епизода се такође може јавити у току болести, а ретко и као иницијални симптом (Haussleiter и сар., 2009).

Поремећаје сфинктера има око 80 % болесника и то је сигурно један од највише онеспособљавајућих симптома. Болесници могу имати учестало мокрење, ургенцију и инконтиненцију, оклевање при мокрењу, ретенцију мокраће и ноћно мокрење. Ако постоји ретенција урина, болесник је у великом ризику од рекурентних инфекција мокраћних путева, везикоуретралног рефлукса, хидронефрозе и бубрежне инсуфицијенције. Поремећаји функције црева се јављају код око 46-68% болесника и односе се чешће на опстипацију а ређе и на фекалну инконтиненцију. Ови симптоми значајно повећавају анксиозност и депресивност болесника.

Поремећаји сексуалних функција су чести и јављају се код до 90% оболелих, при чему је најчешћа секундарна сексуална дисфункција. Ово је један од главних узрока стреса и поремећаја у емотивним везама. Примарна сексуална дисфункција настаје услед лезија у кичменој мождини или мозгу и обухвата еректилну дисфункцију, гениталне парестезије и смањени либидо. Секундарна сексуална дисфункција се јавља због замора, инконтиненције, мишићне слабости, спастицитета, поремећаја хода, болова и друге непријатних сензација, когнитивне дисфункције и нежељених дејства лекова. Терцијална дисфункција се односи на психолошка, социјална и културолошка питања која утичу на сексуално функционисање.

Замор је један од најчешћих симптома МС, јавља се код 50-84% болесника. То је посебан осећај слабости која болесника спречава да професионално и приватно функционише. Чешћи је у прогресивним формама болести. Замор се смањује или чак нестаје након одмора. Код неких болесника је стално присутан и не реагује на спавање

или одмор. Излагање топлоти, поремећај спавања и депресија погоршавају замор (Induruwa и сар., 2012).

Поремећаји спавања су три пута чешћи код оболелих од МС него у општој популацији. Обухватају несаницу, апнеју за време спавања, синдром немирних ногу, нарколепсију и поремећај понашања у РЕМ спавању. Поремећаји спавања значајно ремете дневне активности болесника и провоцирају анксиозност (Ferini-Strambi, 2011).

Пароксизмални симптоми трају кратко, понављају се и стереотипни су. Чешћи су током првих пет година болести и обухватају болне тоничне спазме, пароксизмалну атаксију и дизартрију, акинезију, дистонију, тортиколис, бализам, хемифацијални спазам, миокимије лица, сегментни миоклонус, дупле слике, штуцање. Сензитивни пароксизмални феномени су; тригеминална и глософарингеална неуралгија, неуралгични бол у радикуларној дистрибуцији, Лермитов феномен и свраб. Неуралгија тригеминуса је најчешћи облик пароксизмалног бола у МС.

Епилептички напади су у МС чешћи него у општој популацији. Јављају се код око 2% оболелих. Најчешћи облик испољавања су парцијални епилептички напади са секундарном генерализацијом. Могу се јавити као почетна манифестација болести али и пре постављања дијагнозе. Епилептички напади се могу јавити и у каснијем току болести али могу бити повезани и са релапсом.

Невољни покрети су ретка клиничка манифестација МС. После тремора, најчешћа је пароксизмална дистонија али се јавља и хемибализам, тортиколис, хореоатетоза, сегментни миоклонус, тризмус, блефароспазам и микрографија.

ДИЈАГНОЗА

С обзиром да не постоји ниједна довољно специфична клиничка карактеристика као ни дијагностички тест помоћу којег би се са потпуном сигурношћу потврдила дијагноза МС, суштински принцип у дијагностици МС обухвата испуњавање два основна критеријума: дисеминације у времену и у простору. Дијагностички алгоритми који се данас користе за постављање дијагнозе ове хроничне болести централног нервног системе (ЦНС), препоручени од стране Интернационалне комисије за дијагнозу МС, тзв. ревидирани „McDonaldovi“ критеријуми (Polman и сар., 2011), у себи интегришу клиничке и параклиничке параметре, пре свега налазе магнетне резонанце (МР).

Основни принципи доказивања дисеминације у времену и простору ревидираних “McDonaldovih” критеријума се заснивају, пре свега, на:

1. Клиничким или неурорадиолошким објективним доказима постојања дисеминације у простору и у времену.
2. Клиничким показатељима који подразумевају постојање неуролошког испада типичног за МС (Miller и сар., 2008). Они морају бити објективизирани клиничким, неуролошким прегледом у моменту настанка симптома. Анамнестички подаци о ранијим неуролошким испадима који потенцијално указују на манифестације МС се могу прихватити, али треба тежити ка томе да се анамнестички податак о могућем претходном атаку објективизује (писани доказ од стране лекара, детектовање наведеног претходног дефицита неуролошким прегледом, потврђивање лезије оптичког нерва визуелним евоцираним потенцијалима или потврђивање лезије неурорадиолошким прегледом).

3. Доказивању дисеминације у времену и простору које је, поред клиничких (временски одвојени атаци ≥ 30 дана, који указују на захваћеност раздвојених делова ЦНС) омогућено и применом пара-клиничких дијагностичких метода, углавном налазима МР мозга и кичмене мождине (КМ). Налаз интратекалне синтезе IgG је, у актуелним дијагностичким критеријумима, један од могућих услова само за постављање дијагнозе примарно прогресивне МС (ППМС), али је улога прегледа ликвора и даље једна од кључних у диференцијалној дијагнози МС.

4. Чињеници да постављање дијагнозе МС истовремено захтева обавезно искључивање других болести које диференцијално дијагностички долазе у обзир, с обзиром на истакнути принцип да за клиничку слику не сме да постоји друго, боље објашњење. У том смислу, дијагностичку помоћ пружају и водичи који идентификују шта су типичне а шта атипичне клиничке и МР презентације (тзв. „црвене заставице“) у МС (Miller и сар., 2008, Charil и сар., 2006).

5. Дефинисању критеријума дисеминације у простору помоћу МР (Swanton и сар., 2007) (Табела 1).

6. Дефинисању критеријума дисеминације у времену помоћу МР (Rovira и сар., 2009) (Табела 2).

7. Дистинкцији алгоритама за постављање дијагнозе релапсно ремитентне МС (РРМС) и ППМС уважавајући тиме њихову клиничку и биолошку различитост (McDonald и сар., 2001, Polman и сар., 2005).

Табела 1. Критеријуми за промене на МР које говоре у прилог дисеминације у простору у мултиплој склерози.

Постојање најмање једне хиперинтензне промене у 2 од следећих 4 локализација:

1. Кичмена мождина.
2. Инфратенторијална.
3. Јукстакортикална
4. Перивентрикуларна

Напомена: Ако клиничка слика одговара лезији можданог стабла или кичмене мождине онда се ове симптоматске промене не узимају у обзир, односно не рачунају се у 2 од 4 локализације!

Табела 2. Критеријуми за потврђивање дисеминације у времену помоћу магнетне резонанце.

Два начина да се докаже дисеминација у времену помоћу МР:

1. Појава нове Т2 промене и/или промене која се пребојава контрастом без обзира када је урађен референтни снимак.
2. Истовремено присуство асимптоматске Т2 промене која се не пребојава контрастом и асимптоматске промене која се пребојава контрастом, било када од почетка првог напада (довољан један МР снимак).

Преглед ликвора у дијагностици МС

Иако се током вишедеценијског периода дијагноза МС значајано ослањала на преглед ликвора (због недоступности и цене прегледа МР), са развојем нових „McDonaldovih“ критеријума значај прегледа ликвора је полакао јењавао, да би у последњој ревизији дијагностичких критеријума задржао своје место у критеријума за потврђивање дијагнозе ППМС, док се када је у питању РРМС његов значај односи на улогу коју има у диференцијалној дијагнози. Налази у ликвору који говоре у прилог МС дефинисани су консензусом међународних експерата (наведено у одговарајућем поглављу).

Визуелни евоцирани потенцијали (ВЕП)

У новој ери широке употребе МР, која је омогућила детекцију асимптоматских промена и самим тим врло сензитивну потврду дисеминације у простору у МС, евоцирани потенцијали (ЕП) су потпуно изгубили значај у приказивању асимптоматских промена те у актуелно важећим критеријума нису укључени ни у један од понуђених алгоритама. Једино су ВЕП задржали делимичан значај у могућности објективизирања анамнестички саопштеног податка о потенцијалном претходном оптичком неуритису који није документован на било који други начин, на основу њиховог патолошког налаза (продужена латенца П100 таласа уз очувану амплитуду).

Дијагностички алгоритми

У тексту који следи биће приказани алгоритми за постављање дијагнозе РРМС (табела 3) и ППМС (табела 4). Такође, у табели 3 је представљен и алгоритам који омогућава постављање дијагнозе МС код болесника са клинички изолованим синдромом (КИС) односно првим атаком који потенцијално указује на МС. Ово се сматра и једним од најважнијих доприноса актуелно важећих критеријума који су тиме омогућили потврђивање дијагнозе МС већ после првог напада болести, односно омогућили брзо увођење имуномодулаторне терапије код индиковних болесника.

Табела 3. Алгоритам за дијагнозу релапсно ремитентне мултипле склерозе.

КЛИНИЧКА СЛИКА	Додатни подаци потребни за постављање дијагнозе МС
Два или више напада; Објективни клинички знаци 2 или више лезија	НИКАКВИ*
Два или више напада; Објективни клинички знаци 1 лезије	<u>ПОТВРДА ДИСЕМИНАЦИЈЕ У ПРОСТОРУ</u> (један од два следећа услова) 1. МР дисеминација (табела 1) ИЛИ 2. Сачекати други атак болести

<p>Један атак (КИС) <u>Објективни клинички знаци 2 или више лезија</u> (мултифокални клинички изоловани синдром који указује на МС)</p>	<p><u>ПОТВРДА ДИСЕМИНАЦИЈЕ У ВРЕМЕНУ</u> Један од два наведена услова: 1. МР дисеминација (табела 2) или 2. Чекати други атак болести</p>
<p>Један атак (КИС) <u>Објективни клинички знаци 1 лезије</u> (монофокални клинички изоловани синдром који указује на МС)</p>	<p><u>ПОТВРДА ДИСЕМИНАЦИЈЕ У ПРОСТОРУ (табела1)</u> и <u>ПОТВРДА ДИСЕМИНАЦИЈЕ У ВРЕМЕНУ (табела 2)</u></p>

МР=магнетна резонанца; МС=мултипла склероза; ЦНС=централни нервни систем
* Нису неопходна додатна дијагностичка испитивања, али се препоручују (МР и/или анализа ликвора) у циљу искључивања других болести ЦНС које диференцијално дијагностички долазе у обзир.

Постављање дијагнозе ППМС и даље представља велики изазов, с обзиром да болесници са овом формом болести имају постепен и релативно тешко уочљив почетак развоја неуролошких испада, који се лагано прогресивно погоршавају. Сходно томе, клинички услов који је у „McDonaldovim“ критеријумима уведен као неопходан за постављање дијагнозе ППМС је, континуирана прогресија неуролошког дефицита током годину дана. Додатно, неопходно је да буду испуњена и два од понуђена три услова који су приказана у табели 4.

Табела 4. Дијагностички критеријуми за примарно прогресивну мултиплу склерозу.

<p align="center">Годину дана прогресивног развоја неуролошког дефицита (утврђеног ретроспективно или проспективно) + 2 од следећа 3 критеријума*:</p> <p>а) Позитиван налаз на МР мозга: Присуство најмање једне хиперинтензне Т2 промена у најмање 1 карактеристичној регији (перивентрикуларно, јукстакортикално или инфратенторијално)</p> <p>б) Позитиван налаз на МР кичмене мождине: Присуство најмање две асимптоматске хиперинтензне Т2 промене</p> <p>в) Позитиван налаз у ликвору: Инtrateкална синтеза олигоклоналног IgG методом изоелектричног фокусирања и/или Повишен IgG индекс</p>

МР-магнетна резонанца. *Симптоматске промене на нивоу можданог стабла и кичмене мождине се не узимају у обзир приликом испуњавања критеријума.

Исход оба наведена алгоритма, како за РРМС, тако и за ППМС се коначно огледа у следећим дијагностичким категоријама:

1. Уколико су оба критеријума за дисеминацију у времену и простору у потпуности испуњена, и искључене алтернативне дијагнозе, поставља се дијагноза МС;
2. Уколико један од наведена два услова није испуњен, или нису искључене друге болести које диференцијално дијагностички долазе у обзир закључује се да је реч о могућој МС;
3. Уколико ниједан од критеријума није испуњен, закључује се да се не ради се о МС.

МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦА У ДИЈАГНОСТИЦИ И ПРАЋЕЊУ МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ

Магнетна резонанца (МР) је најсензитивнија неурорадиолошка техника за детекцију промена у мозгу и кичменој мождини (КМ) код болесника од мултипле склерозе (МС). Због могућности да докаже дисеминацију и у простору и у времену, она представља најважнији параклинички параметар који је имплементиран у дијагностичке алгоритме за потврђивање дијагнозе МС (Polman и сар., 2011).

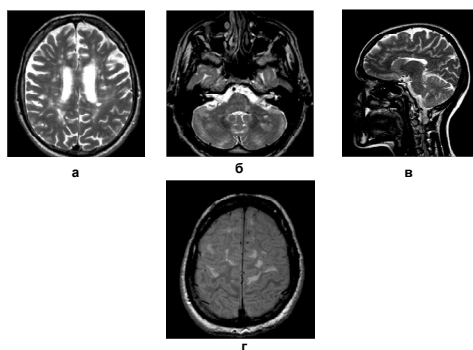
Налаз на МР мозга код болесника од МС

Типичан налаз за МС је постојање мултиплих зона повишеног интензитета сигнала (хиперинтензивне зоне) на T2w (T2-weighted) -секвенци и *proton density* (ПД) секвенци, чија су предилекциона места перивентрикуларна бела маса, корпус калозум, дубока бела маса, инфратенторијални региони мозга (мождано стабло и церебеллум), јукстакортикални региони (Слика 1), оптички нерви, као и кичмена мождина (Слика 2) (Filippi и сар., 2006).

Хиперинтензивне зоне (ХИЗ) на T2 секвенци мозга које говоре у прилог МС имају следеће карактеристике:

1. могу варирати у величини од неколико милиметара до више од једног центиметра у пречнику (најмање 3 мм);
2. обично су ирегуларног кружног или елипсастог облика;
3. релативно су добро ограничене, али могу имати и врло неправилан облик када се ради о конфлуентним лезијама;
4. имају асиметрични распоред.

Слика 1. Приказ хиперинтензивних промена у предилекционим регионима мозга на T2 секвенци магнетне резонанце мозга код болесника од мултипле склерозе: а) перивентрикуларне промене и дубока бела маса, б) инфратенторијалне промене (у малом мозгу и можданом стаблу) в) промене у корпус калозуму и г) јукстакортикалне промене.



Код болесника са МС, МР приказује промене типичне за ову болест код око 90-95% болесника, што указује на велику сензитивност ове методе, али је специфичност ових промена мала јер оне могу бити одраз различитих патолошких процеса у мозгу: демјелинизације, инфламације, едема, глиозе, исхемије и губитка аксона, који се виђају не само у МС већ и код других болести ЦНС (Charil и сар., 2006), али је њихово присуство могуће и код 20-30 % здравих особа старијих од 40 година.

У случају оштећења крвно-мождане баријере, након апликације контраста, долази до пребојавања контрастом на T1w (T1-weighted) секвенци активних промена, хомогено или рубно. Промене које се приказују као хипоинтензне на T1w, а не пребојавају се контрастом, се означавају као „црне рупе“ (енгл. black holes) и сматра се да представљају промене са већим степеном деструкције ткива (Filippi и сар., 2006)

Последњих година, захваљујући развоју посебних секвенци МР, које “in vivo” могу да прикажу постојање кортикалних промена, показано је да је и кортекс мозга такође једно од предилекционих места за настанак лезија у МС.

Налаз на МР кичмене мождине код болесника од МС

МР је суверена метода за откривање промена у КМ. Од недавно је дат велики значај детекцији промена у КМ помоћу МР у дијагностици МС од стране Интернационалне комисије за дијагнозу МС (Polman и сар., 2011), поготову због тога што се оне не виђају код здравих особа, а ретко код особа са цереброваскуларним болестима, за разлику од ХИЗ промена у мозгу које се могу видети и код здравих. Тако је детекција промена у КМ, која је била дуго прилично занемаривана, коначно добила важност која јој објективно припада, па је сада интегрални део процеса доказивања дисеминације и у простору и времену у МС (видети поглавље о дијагнози МС).

Карактеристике промена на МР кичмене мождине код болесника од МС:

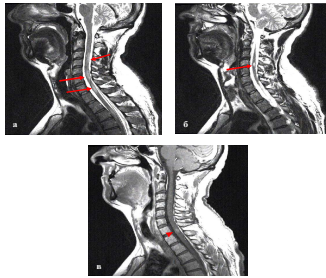
1. приказују се као ХИЗ промене на T2w и ПД секвенци;
2. обично имају “изглед цигарете” на сагиталним пресецима;
3. имају афинитет ка дорзалним колумнама КМ;
4. њихова дужина мора бити најмање 3 мм, али не смеју захватати више од два

сегмента КМ;

5. површина промена мора бити мања од половине попречног пресека захваћеног сегмента;

6. најчешће се детектују у цервикалним регионима (много чешће него у торакалним и лумбосакралним);

7. могу бити праћене врло благим отоком КМ, али чешће нису.



Слика 2. Приказ промена у вратном делу кичмене мождине (означене црвеним стрелицама) на сагиталним пресецима: а) три хиперинтензне промене које имају изглед цигарете на Т2 секвенци и не прелазе два сегмента кичмене мождине, б) једна хиперинтензна промена локализована у дорзалној колумни и в) једна промена која се пребојава контрастом на постконтрастној Т1 секвенци магнетне резонанце мозга код болесника од мултипле склерозе.

Еволуција сазнања о специфичности и сензитивности налаза на МР мозга и КМ су наметале потребу за утврђивањем прецизних критеријума за интерпретацију налаза на МР код болесника код којих се сумња на МС у циљу постизања максималне сензитивности али и специфичности. Ригидност и компликованост претходно важећих критеријума (Tintore и сар., 2000) се огледала, између осталог, у чињеници да су они узимали у обзир, поред локализације и броја промена у одређеним предилекционим регионима у мозгу, и њихову активност. Са друге стране, њихов недостатак се огледао у томе што се променама које се могу детектовати на нивоу КМ код болесника од МС, а представљају једно од важних предилекционих места за развој патолошког процеса, није придавао довољан значај. Оригинални „McDonaldови“ критеријуми (McDonald и сар., 2001) први скрећу пажњу на важност детекције промена на нивоу КМ, да би после наредних десетак година континуираних истраживања МР у МС дошло до формирања најновијих, актуелно важећих критеријума експерата МАГНИМС (енгл. *Magnetic Resonance in Multiple Sclerosis*) групе (Swanton и сар., 2007) који су додатно нагласили њен значај у МС (видети табелу 1 у поглављу о дијагнози МС). Ови критеријуми су истовремено ставили акценат на локализацију лезија а не на њихов број чиме су у великој мери поједноставили постављање дијагнозе МС. Ови, поједностављени критеријуми за доказивање дисеминације у простору помоћу МР су показали нешто мању специфичност (59,4%) у односу на оригиналне критеријуме из 2001. (68,3%) и ревидиране „McDonaldове“ критеријуме из 2005. године (69,1%) али су зато допринели већој сензитивности (86,9%) у односу на претходно наведене критеријуме (75,3% и 76,5%). Значајно је нагласити да нови

критеријуми за доказивање дисеминације у простору не захтевају примену контраста у случајевима где је дисеминација у времену већ клинички доказана, што је вишеструко корисно.

Дефинисање МР критеријумима за доказивање дисеминације у времену који ће омогућити постављање дијагнозе МС код болесника са клинички изолованим синдромом (КИС) односно првим атаком који потенцијално указује на МС, је имало нешто динамичнију еволуцију. Током последњих десетак година постојла је тенденција максималног скраћења потребног времена за дијагностиковање МС након КИС предлагањем различитих критеријума за објективизацију дисеминације у времену (Polman и сар., 2011), који су довели до најновијих критеријума МАГНИМС групе, који омогућују потврђивање дијагнозе МС помоћу једног јединог снимка МР са апликацијом контраста у периоду настанка КИС. Ови последњи критеријуми (Polman и сар., 2011) (приказани на табели 2. у поглављу о дијагностици МС) показују нешто мању сензитивност (45,2%) али поједнаку специфичност (86,8%) у постављању дијагнозе МС након КИС у односу на претходне критеријуме.

Не постоје прецизне препоруке о учесталости којом је потребно праћење налаза МР код болесника од МС у свакодневној пракси, посебно код не-третираних применом ДМТ. Код болесника који се лече применом ДМТ, праћење МР налаза има значај посебно при одлучивању о прекиду и замени терапије.

АНАЛИЗА ЛИКВОРА У ДИЈАГНОСТИЦИ МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ

Према актуелним дијагностичким критеријумима (Polman и сар., 2011), постављање дијагнозе мултипле склерозе (МС) захтева искључивање других могућих обољења која могу дати сличну клиничку слику или неурорадиолошку презентацију. Због тога је анализа ликвора неопходна код свих болесника код којих се диференцијално-дијагностички разматра могућност МС или клинички изолованог синдрома који сугерише МС (КИС) (Stangel и сар., 2013), иако налаз у ликвору, осим за примарно-прогресивну МС, није директно укључен у актуелне дијагностичке критеријуме за постављање дијагнозе овог обољења (Polman и сар., 2011).

А. Преаналитички поступак са ликвором

Валидност налаза у ликвору се увећава адекватним преаналитичким поступцима са узорцима. Саветује се (класа IV доказа): а) узорковање ликвора у полипропиленске епрувете са навојем и без адитива; б) истовремено са узорковањем ликвора узимање и узорка крви у стандардне епрувете за биохемијске анализе (издвојити серум за одређивање: гликемије, албумина и имуноглобулина (Ig) у серуму, олигоклоналних IgG трака); цитобиохемијски преглед ликвора обавити одмах након узорковања (оптимално у првих 30-60 минута); из замрзнутих узорака ликвора је накнадно могућа анализа само протеина (укључујући и Ig) (Freedman и сар., 2005; Deisenhammer и сар., 2006; Teunissen и сар., 2009).

Анализа ликвора у диференцијалној дијагнози МС треба да обухвати све елементе рутинских цитобиохемијских анализа и процену постојања интратекалне синтезе IgG (Freedman и сар., 2005).

Б. Параметри рутинских анализа у ликвору у дијагностици МС

Нормалан налаз рутинских анализа у ликвору

При тумачењу налаза у ликвору код болесника код којих се диференцијално-дијагностички разматра МС, непходно је познавање распона нормалних вредности анализираних параметара (Табела1).

Табела 1. Нормалан рутински цитобиохемијски налаз у ликвору (Deisenhammer и сар., 2006)

параметар	нормалан налаз
протеинорахија (г/л)	<0.45
L/SQglu	>0.4–0.5
број ћелија (/микролитар)	<5
цитолошки фенотип у ликвору	неактивирани лимфоцити, моноцити, ређе епендималне ћелије
L-laktat (ммол/л)	<1.0–2.9

L/SQglu =likvorsko ликворско/серумски коефицијент глукозе

Инtrateкална синтеза IgG се може процењивати квантитативним и квалитативним методама (Deisenhammer и сар., 2006). Током последњих 40 година је неколико формула коришћено за квантитативну процену инtrateкалне синтезе IgG, али је у рутинском раду највише коришћен IgG индекс [IgG индекс=(IgG ликвор/ IgG серум)/ L/SQ_{аль}] (Reiber, 2010). Нормалне вредности IgG индекса су ≤0.7 (Fredrikson, 2010).

Међутим, много сензитивнија и специфичнија метода за процену инtrateкалне синтезе IgG од квантитативних метода (IgG индекса и нелинеарних формула) за је квалитативна детекција олигоклоналних IgG трака у ликвору (Deisenhammer и сар., 2006). Интернационални консензуси препоручују да се детекција олигоклоналних IgG трака врши методом изоелектричног фокусирања (ИЕФ) (Andersson и сар, 1994). Нормалан налаз ИЕФ ликвора и серума подразумева да се овом методом олигоклоналне IgG траке не детектују ни у ликвору ни у серуму (Deisenhammer и сар., 2006).

Налаз у ликвору код болесника са МС

Профил налаза у ликвору код болесника са МС је приказан на табели 2.

Табела 2. Профил рутинских налаза у ликвору код болесника са МС

Параметар у ликвору	Налаз	Дијагностичка сензитивност (%)
Протеинорахија (г/л)	нормална	90
	повишена (≤0.9 г/л)	10
Број ћелија (/микролитар)	нормалан	40
	5-30	55
	>30	5
Цитолошки фенотип у ликвору	лимфоцити, моноцити, плазма ћелије	-
инtrateкална синтеза IgG	повишен IgG индекс	82

(квантитативно)		
интратекална синтеза олигоклоналних трака IgG (квалитативно)	≥4 траке 2-3 траке	96 98
Гликорахија*	нормална	-
L-лактат (ммол/л)	нормалан	-

IgG=имуноглобулин G; L/SQalb= ликворско-серумски албумински коефицијент;
*ликворско/серумски глукозни коефицијент

Расположиви научни докази (класа I) подржавају примену ИЕФ за постављање дијагнозе МС (Deisenhammer и сар., 2006). Обрасци налаза ИЕФ ликвора и серума у МС који указују на постојање интратекалне синтезе олигоклоналних IgG су:

- олигоклоналне IgG траке у ликвору, уз нормалан налаз у серуму
- ИЛИ**
- олигоклоналне IgG траке у ликвору, уз мањи број олигоклоналних IgG трака у серуму

Позитиван налаз интратекалне синтезе олигоклоналних IgG се код болесника са МС одржава независно од примењиване терапије, па чак и након спровођења интензивне имуносупресије у склопу протокола трансплантације матичних ћелија хематопоезе (Fredrikson, 2010). Показано је да позитиван налаз интратекалне синтезе олигоклоналних IgG трака код болесника са КИС повећава вероватноћу раније конверзије КИС у клинички дефинитивну МС (Tintoré и сар., 2008).

Анализа интратекалне синтезе IgA, било квантитативним или квалитативним методама, нема значаја у рутинском раду за дијагнозу МС, док се одређивање интратекалне синтезе IgM сматра опционом анализом у диференцијалној дијагностици МС (Andersson и сар., 1994) и за сада се спроводи само у великим лабораторијама.

Налази у ликвору који нису типични за МС

Непостојање интратекалне синтезе олигоклоналних IgG трака не искључује дијагнозу МС, али налаже разматрање других диференцијално-дијагностичких могућности (Fredrikson, 2010). Друге дијагностичке могућности је неопходно размотрити и у случају постојања бар једног од наведених налаза:

- протеинорахија >1,0g/L
- L/S Qglu <0,4 или повишен ниво L- лактата у ликвору
- плеоцитоза у ликвору >50 ћелија/μL

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

Многе болести према клиничкој слици, налазима на магнетној резонанци (МР), као и налазима у ликвору, могу подсећати на мултиплу склерозу (МС) (Miller и сар., 2008, Charil и сар., 2006), која с друге стране, може имати и атипичну клиничку или параклиничку презентацију што може отежавати постављање дијагнозе. Актуелни дијагностички критеријуми за МС указују на неопходност искључења бољег

објашњења за симптоме и знаке које болесник презентује (Polman и сар., 2011). Међународне групе експерата дефинисале су карактеристике које би могле помоћи у разликовању MS од других обољења са сличном клиничком или неурорадиолошком презентацијом.

Клинички симптоми су од значаја за диференцијалну дијагнозу MS.

Код лезија хемисфера великог мозга у MS често се јављају хемипареза, хемихипестезија и благ субкортикални когнитивни дефицит, а релативно често епилепсија и хемианопсија, док се кортикално слепило, енцефалопатија, афазиија и апраксија јављају ретко.

Код лезија можданог стабла и церебелума често се јављају атаксија, пареза н. абдуценса, билатерална интернуклеарна офталмоплегиија, нистагмус, и лезија сензитивног дела тригеминуса. Релативно често се јављају унилатерална интернуклеарна офталмоплегиија, периферна лезија фацијалиса, фацијалне миокимије, наглувост или глувоћа, неуралгија тригеминуса, док се ретко јављају комплетна екстерна офталмоплегиија, парализа погледа на горе, пареза н. окуломоторијуса, прогресивна тригеминална сензорна неуропатија, тортиколис.

Код лезија кичмене мождине често се јављају парцијална мијелопатија, Лермитов знак, ургенција или инконтиненција урина, еректилна дисфункција и прогресивна спастична парапареза (обично асиметрична). Релативно често се јављају комплетна трансверзална мијелопатија, радикулопатија, сегментни испад сензибилитета за бол и температуру, парцијални синдром хемисекције, инконтиненција столице, прогресивна спастична парапареза (обично симетрична), док се ретко јављају синдром предње спиналне артерије, синдром кауде еквине, јасан ниво сензибилитета за све модалитете дражи, комплетни синдром хемисекције или акутна ретенција урина.

Код лезија оптичког нерва често се јављају унилатерални оптички неуритис, бол при покретима ока и делимичан пад оштрине вида. Релативно често се јављају билатерални оптички неуритис без бола при покретима ока, тежак пад оштрине вида, умерен до изражен едем папиле оптичког нерва без хеморагија, увеитис (задњи, благ), док се ретко појављају прогресивна оптичка неуропатија, јак и континуиран бол у оку, перзистентан и потпун губитак вида, неуроретинитис и увеитис (предњи, изражен).

Данас се зна да око 100 неуролошких и психијатријских обољења може клинички или неурорадиолошки да имитира мултиплу склерозу.

Најчешћа обољења која могу да имитирају MS су (Rolak, Fleming, 2007):

1. **Друге демијелинизационе болести** (спектар неуромијелитис оптика, акутни дисеминовани енцефаломијелитис, концентрична склероза, Шилдерова болест)
2. **Аутоимунске инфламаторне болести** (неуролупус, антифосфолипидни синдром, Сјегрен-ов синдром, неуросаркоидоза, Бехчетова болест, примарни ангитис ЦНС, Снедонов синдром, полиартеритис нодоса, Вегенерова грануломатоза, Хашимото енцефалопатија, Коганов синдром, Сусаков синдром, идиопатска Белова парализа, тромбоцитопенична пурпура, мијастенија гравис)
3. **Инфективне болести** (неуроборелиоза, неуросифилис, прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија, мијелопатија изазвана хуманим Т-лимфотропним вирусом тип 1, синдром стечене имунодефицијенције, субакутни склерозирајући паненцефалитис, неуролошки синдроми повезани са хуманим херпес вирусом-6, Виплова болест).

4. **Васкуларне болести** (церебрална аутозомно-доминантна артериопатија са субкортикалним инфарктурама и леукоенцефалопатијом–КАДАСИЛ, субкортикална исхемијска леукоенцефалопатија, исхемијска цереброваскуларна болест младих особа)
5. **Неоплазме/паранеопластични синдроми** (лимфом ЦНС, паранеопластички ЦНС синдроми, тумори мозга и кичмене мождине, артериовенске малформације)
6. **Метаболички поремећаји** (дефицит витамина Б12, Леберова херидитарна оптичка неуропатија, митохондријалне енцефалопатије, леукодистрофије, осмотски демиелинизациони синдроми, порфирија, Фабријева болест)
7. **Неуродегенеративне болести** (амиотрофична латерална склероза, примарна латерална склероза, херидитарна спастична парапареза, спиноцеребеларне атаксије, Фридрајхова атаксија, оливопонтocereбеларна атрофија)
8. **Остале болести ЦНС** (мигрена, синингомиелија, Арнолд-Киари малформација, цервикална спондилотична мијелопатија, интоксикације органским растварачима)
9. **Психијатријски поремећаји** (соматизациони или конверзивни)

Највеће диференцијално дијагностичке дилеме у постављању дијагнозе MS односе се на друге демиелинизационе болести у првом реду обољења из спектра неуромиелитис оптика и акутни дисеминовани енцефаломиелитис.

Обољења из спектра неуромиелитиса оптика

Неуромиелитис оптика (НМО) је тешко, инфламаторно и демиелинизационо обољење централног нервног система (ЦНС) за које се до скоро сматрало да је само једна од могућих, тежих варијанти клиничког испољавања MS. Данас се зна да су патогенеза, прогноза, хистопатолошки налази, и терапијски приступ потпуно другачији него што је то у MS (Sellner и сар., 2010). Недавно је откривен и специфичан биомаркер за НМО, антитело на аквапорин-4 (водени канал који се у ЦНС налази на астроцитима и епендималним ћелијама). Ово откриће је омогућило препознавање читавог спектра обољења, названих НМО спектар (Grabner и сар., 2008). Болести из овог спектра имају монофазни или рекурентни ток. Изузетно ретко, ова обољења могу имати и прогресивни ток. Од рекурентних форми НМО жене оболевају значајно чешће од мушкараца (5-10:1) са односом мушкараци:жене који је знатно већи него у MS (2:1).

У спектар НМО обољења, поред НМО, спадају и рекурентни билатерални оптички неуритис, атипичне форме НМО са лезијама у мозгу, лонгитудинално-екстензивни трансверзални мијелитис (ЛЕТМ), и Азијска оптикоспинална MS. У НМО спектар се сврставају и форме НМО у склопу коморбидитета са орган-специфичним (мијастенија гравис, Хашимото тиреоидитис, дијабетес мелитус тип 1, улцерозни колитис, примарни склерозирајући холангитис, идиопатска тромбоцитопенијска пурпура) или системским аутоимунским болестима (системски еритемски лупус, Сјегренов синдром, примарни антифосфолипидни синдром, саркоидоза).

У разликовању обољења из спектра НМО од MS могу помоћи клиничке карактеристике болести, али и лабораторијски и налази на МР кичмене мождине и мозга. Клиничке манифестације оптичког неуритиса могу бити сличне као у MS, а основне разлике које побуђују сумњу на обољење из НМО спектра су теже изражен

визуелни дефицит, оптички неурит који је чешће билатерални и рекурентни са израженијим степеном атрофије оптичког нерва. Трансверзални мијелитис у обољењима из НМО спектра је, за разлику од МС, типично потпун, са симетричним симптомима и знацима и тешким неуролошким дефицитом. Антитела на аквапорин 4 се могу детектовати и у серуму и у ликвору и специфични су биомаркер овог обољења, ра си од недавно укључена у дијагностичке критеријуме. У циљу постављања дијагнозе НМО неопходно је постојање оптичког неуритиса удруженог са мијелитисом и два од 3 следећа критеријума: лезија кичмене мождине која у дужини превазилази 3 вертебрална сегмената, налаз на МР мозга који не испуњава критеријуме за МС и детекција антитела на аквапорин-4 у серуму. Нормалан налаз на МР мозга је на почетку болести присутан код 55-84% болесника са НМО, а понављаним прегледом се лезије у НМО могу детектовати у мозгу код око 85% болесника (Sellner и сар., 2010). Након више година трајања болести налаз на МР мозга може да подсећа на налаз на МР у МС. Присуство интратекалне синтезе олигоклоналног имуноглобулина Г је ретко код болесника са болестима из НМО спектра и обично представља транзиторни налаз. Поред тога, у ликвору болесника са НМО често постоји израженија плеоцитоза (више од 50 леукоцита у мм³ или чак више од 5 неутрофила у мм³ ликвора), док хиперпротеинорахија може да буде >1000 мг/л, што су налази који се не виђају у МС.

Акутни дисеминовани енцефаломијелитис

Акутни дисеминовани енцефаломијелитис (АДЕМ) је идиопатско, акутно или субакутно, инфламаторно и демиелинизационо обољење ЦНС са мултифокалним инфламаторним променама у мозгу и кичменој мождини. АДЕМ се јавља углавном код младих особа и деце млађе од 10 година. За разлику од МС нема полне предилекције Клиничко испољавање болести може да имитира МС. За постављање дијагнозе неопходно је да буду испуњени одређени клинички и неурорадиолошки критеријуми (Krupp и сар., 2007). Када је у питању клиничка слика, неопходно је да буду испуњена оба критеријума: мултифокални неуролошки дефицит и присуство енцефалопатије (било у виду измене понашања или стања свести). Неурорадиолошки критеријуми подразумевају присуство мултифокалних, великих (>1 или 2 цм) хиперинтензних промена на T2w секвенци МР мозга супратенторијално и инфратенторијално са захватањем и структура сиве масе, нарочито базалних ганглија и таламуса, док налаз на МР кичмене мождине може да покаже присуство једне или више хиперинтензних лезија на T2w секвенци различите величине. Клиничкој слици АДЕМ често претходи инфекција. Након примењене терапије требало би да уследи клинички и неурорадиолошки опоравак (делимичан или потпун). Иако је АДЕМ монофазна болест, постоје и ретке рекурентне и мултифазне форме (јављају се обично унутар 12 недеља од прве манифестације) које могу да стварају диференцијално-дијагностички проблем када је у питању МС, нарочито у педијатријској популацији где се ове две форме АДЕМ најчешће и срећу.

Неуролошке манифестације системских аутоимунских обољења

Најчешће системске аутоимунске болести које треба разматрати у склопу диференцијалне дијагнозе МС су неуропсихијатријска форма системског еритемског лупуса (СЛЕ), Сјегренов синдром, неуролошке манифестације антифосфолипидног синдрома и саркоидозе.

На МР мозга до сада није дефинисан ниједан налаз који би био специфичан и патогномоничан за системске аутоимунске болести, тако да он може да подсећа на налаз на МР мозга у МС. Доминантна локализација лезија у мозгу код болесника са неуролошким компликацијама системских болести везивног ткива је супкортикална и промене су углавном статичке за разлику од мултипле склерозе. Лезије медуле, за разлику од мултипле склерозе, најчешће захватају торакални сегмент, имају оток и веће су од 3 сегмента.

Примарни Сјегренов синдром је најчешће обољење из групе системских болести везивног ткива и има јасно дефинисане дијагностичке критеријуме (Vitali и сар., 2002). Поред лезије периферног невног система и мишића, у овом обољењу се могу код 20–25% болесника, јавити симптоми и знаци оштећења ЦНС. То су углавном мултифокални неуролошки дефицит, парезе кранијалних нерава, асептички менингитис, енцефалитис или трансверзални мијелитис. Ови симптоми некада могу бити и иницијална манифестација болести. Клинички ток са афекцијом ЦНС може да подсећа на релапсно-ремитентну или примарно-прогресивну МС. Диференцијалну дијагнозу према МС треба размотрити код свих болесника са сумњом на Сјегренов синдром који имају и манифестације од стране ЦНС. Недавно је показано да би детекција аутоантитела на фодрин у серуму могла послужити у диференцијалној дијагнози према МС (de Seze и сар., 2003). У ликвору болесника може постојати лимфомоноцитна плеоцитоза, уз нормалну протеинорахију или хиперпротеинорахију, као и нормалну гликорахију или хипогликорахију. Интратекални олигоклонални имуноглобулини Г, могу бити присутни и код ових болесника, али обично као транзиторни налаз.

СЛЕ се може клинички манифестовати читавим спектром симптома и знакова оштећења централног и периферног нервног система. Дијагноза се поставља на основу добро дефинисаних клиничких и лабораторијских критеријума (Joseph, Scolding, 2010). Неуропсихијатријска форма овог обољења може имати релапсно ремитентни ток са мултифокалним симптоматима. Најчешће клиничке манифестације које могу да имитирају МС су: оптички неуритис, синдроми можданог стабла, церебеларни синдроми, мијелопатија и друге врсте транзиторних неуролошких дефицита. Епилептички напади су чести, а они се могу јавити и у МС). Током еволуције болести се код болесника са МС често могу детектовати антинуклеарна антитела у ниским титровима (<1/160), обично као транзиторни феномен. Код 30–90% болесника са неуролупусом постоје неспецифичне абнормалности у ликвору: блага или умерена плеоцитоза и израженија хиперпротеинорахија него у МС. Интратекална синтеза IgG је описана код 15–80% ових болесника.

Антифосфолипидни синдром (АФС) се може јавити као примарни поремећај или у склопу друге болести везивног ткива, најчешће СЛЕ (Cuadrado и сар., 2004). Неуролошки симптоми се могу јавити у виду појединачних или рекурентних клиничких епизода које могу да се клинички испоље као оптички неуритис, трансверзална мијелопатија, или други синдроми који се јављају у МС. Антифосфолипидна антитела, лабораторијски маркер ове болести, се јављају чешће код болесника са МС него у општој популацији. Олигоклоналне траке се не виђају у примарном АФС.

Око 5-10% болесника са саркоидозом има захваћеност ЦНС и/или ПНС, код око половине болесника то може бити и иницијална манифестација болести (Vitali и

сар., 2008). Оптичка неуропатија, лезије можданог стабла или кичмене мождине у неуросаркоидози могу подсећати на оне код мултипле склерозе. Болест може имати релапсно ремитентни или прогресиван ток. Налаз у ликвору може бити врло сличан налазу код болесника са МС. Често се среће израженија плеоцитоза и хиперпротеинорахија. Налаз на МР мозга може да покаже постојање фокалних или мултифокалних лезија у паренхиму мозга и кичмене мождине, а перивентрикуларне лезије у белој маси могу да подсећају на оне код МС. Међутим, овде се срећу и појачање интензитета сигнала можданица, хидроцефалус, а некада и интракранијална хеморагија, које нису уобичајене у МС.

ТЕРАПИЈА РЕЛАПСА

Погоршање мултипле склерозе (МС) (релапс, егзацербација, атак) је основна карактеристика релапсно ремитентне форме МС, али се може јавити и код болесника са секундарно прогресивном, и (врло ретко) са примарно прогресивном формом МС (прогресивно релапсна форма).

Осим медикаментозног приступа, у терапији релапса МС у коме често доминира поремећај покретљивости, подједнако је важно и спровођење раног физикалног третмана у циљу бржег опоравка. Такође је, у појединим случајевима, посебно када су у питању тешки релапси, неопходан и мултидисциплинарни приступ (психолог, психијатар, логопед).

Кортикостероиди

Основни циљ лечења је опоравак новонасталог функционалног неуролошког дефицита и спречавање акумулације оштећења заосталих после претходних релапса (спречавање таложења тегоба). Кортикостероиди се у лечењу МС користе од 1950. године и данас представљају терапију избора у лечењу релапса болести. Њихова делотворност се заснива на биолошким ефектима који обухватају између осталог утицај на опоравак функције крвно-мождане баријере, али и антиедематозне, антиинфламаторне и имуномодулаторне ефекте, које остварују на различитим нивоима и у односу на бројне учеснике каскаде запаљењског процеса који се одиграва у МС, као и на потенцијалном неуропротективном дејству (Fox и сар., 2007, Goodin и сар., 2002, MSTCG, 2008, Sellebjerg и сар., 2005).

Интравенска (ИВ) примена високих доза метилпреднизолона (МП) је прихваћена као терапија избора и златни стандард лечења релапса МС (тип А препоруке) у Европи и Северној Америци (Goodin и сар., 2002, MSTCG, 2008). МП је синтетички кортикостероид, хемијска модификација природног глукокортикоида, хидрокортизона, који пролази кроз крвно-мождану баријеру, а приликом и.в. примене постиже високе концентрације унутар централног нервног система. Примењује се у трајању од 3-5 дана, 500-1000 мг дневно, у ИВ инфузији (такозвана “пулсна” терапија). Супериорност и ефикасност у брзини побољшања неуролошког оштећења током релапса, у односу на групу коју је примала плацебо, је демонстрирана у 3 рандомизоване, двоструко-слепе, плацебо-контролисане студије, иако на малом броју болесника, где је МП примењиван у високим дозама ИВ или орално (класа I и II).

Одлуку да ли треба наставити терапију пероралним путем са постепеним смањењем дозе стероида (енгл. tapering), доносе лекари који треба да сходно тежини релапса и степену опоравка који је постигнут, процене колико дуго и на који начин

лечити релапс., Уобичајено је да се евентуално продужење терапије спроводи применом малих доза преднизона, почевши од 40 мг дневно, изузетно ретко дуже од две недеље. Када је у питању терапија акутног оптичког неуритиса, након 3 дана и.в. примене МП од 1000 мг, препоручује се да се настави са пероралним постепеним смањењем дозе стероида (тип Б препоруке) (Sellebjerg и сар., 2005).

Уколико није могуће спровести ИВ терапију МП, може се спровести перорална терапија МП, 500 мг дневно током 5 дана, која је у клиничкој студији показала сличну ефикасност и безбедност као и ИВ терапија, без значајнијих нежељених ефеката на гастроинтестинални систем, тако да оваква примена МП може да буде практична и ефикасна алтернатива ИВ примени МП.

Европска група експерата (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group) дала је препоруку да се терапија изузетно високим дозама МП, од 2000 мг дневно, у ив инфузији 100 мл физиолошког раствора, примењује током 3-5 дана у случајевима тешких релапса када стандардна “пулсна” терапија није остварила очекивани ефекат (MSTCG, 2008).

Важно је напоменути, да иако је позната чињеница да може доћи до спонтаног повлачења тегоба током релапса, апсолутна је препорука да „пулсну“ терапију треба применити што пре (али не раније од 24 сата после почетка тегоба) (MSTCG, 2008). Циљ је што бржи и што бољи опоравак неуролошког дефицита, јер је показано да услед одложене примене терапије може изостати жељени ефекат. Ово се односи како на терапију релапса код болесника са релапсно-ремитентном тако и на терапију релапса код болесника са секундарно и примарно прогресивном формом МС.

Уколико постоје контраиндикације за примену МП (алергија на препарат), препоручује се примена дексаметазона, интрамускуларно или интравенски, током 2 недеље (прве недеље 8 мг дневно, затим 4 дана 4мг/дан, затим 2 дана 2мг/дан). Поређење ефикасности примене “пулсне” терапије и дексаметазона је спроведено само у две мале студије са хетерогеним критеријумима за укључивање у студију тако да није могуће адекватно интерпретирати њихове резултате, али је широко прихваћен став, да је терапија дексаметазоном једина алтернатива пулсној терапији (тип Ц препоруке).

Иако је познато да трудноћа повољно делује на активност болести, око 25% болесница ипак доживљава релапсе МС током трудноће, чешће током првог него другог или трећег триместра. Клиничких студија посвећених искључиво третману релапса код трудних жена са МС нема, али се краткотрајна терапија високим дозама стероида сматра генерално безбедном у случају релапса МС током трудноће. Њену примену треба размотрити у светлу тежине релапса, мада би је у првом триместру трудноће углавном требало избегавати због потенцијалних нежељених ефеката (Sellebjerg и сар., 2005).

Нежељени ефекти

Опште је прихваћено да је примена „пулсне“ терапије углавном безбедна . Нежељени ефекти „пулсне“ терапије, који се јављају током њене примене су бројни, али углавном пролазни и благи, а ретко када захтевају њено обустављање (Lyons и сар., 1988, Ontaneda, Rae-Grant, 2009) (Табела 1). Изузетно ретко може доћи до озбиљних нежељених ефеката, као што је: развој психотичних испољавања, депресије, еуфорије, улкуса желуца, асептичне некрозе кости, срчане аритмије и попуштања срца,

тромбоемболије, инфекције (Табела 1). Описано је и постојање неповољних ефеката на когницију и памћење, који су углавном транзиторни. Едукација болесника о уобичајеним нежељеним ефектима је стога изузетно важна, као и информисање о поступцима (исхрана са мањим уносом соли, шећера и течности, итд.) или симптоматској терапији (хипнотици, седативи, антидепресиви) коју треба предузети уколико се они појаве.

Једине апсолутне контраиндикације за примену ове терапије представљају активни гастритис и улкус на желуцу. Код свих болесника треба дати савет везан за потребу примене гастропротективне терапије (на пр. H₂ антагонисти, инхибитори протонске пумпе) и узети детаљну анамнезу о ранијим симптомима, а уколико постоји ризик од појаве гастроинтестиналних компликација, неопходно је пре спровођења терапије обавити консултацију гастроентеролога. Слично важи и за срчане сметње, хипертензију и дијабетес, а болеснике са овим коморбидитетима треба третирати у болничким условима уз адекватно праћење и корекцију интернистичке терапије према потреби. Примена „пулсне“ терапије може да доведе до потенцирања психотичних манифестација, па ове болеснике треба третирати искључиво у болничким условима уз консултацију психијатра. С обзиром на могућност анафилактичке реакције на МП, која се јавља изузетно ретко, неопходно је да се терапија обавезно спроводи под надзором лекара. Антигени који могу изазвати продукцију антитела класе имуноглобулина Е и тиме анафилактичку реакцију на МП, потичу од сукцината (метилпреднизолон сукцинат).

Табела 1. Нежељени ефекти терапије метилпреднизолоном

Нежељени ефекти током терапије	Рани нежељени ефекти који се јављају код болесника са преципитирајућим факторима ризика	Нежељени ефекти понављаних терапија***
Несаница и блага еуфорија	Улкусна болест	Остеопороза
Анксиозност	Дијабетес	Постериорна супкапуларна катаракта
Метални укус у устима	Хипертензија	Масна јетра
Повећан апетит и пораст телесне тежине	Акне	Пдложност инфекцијама
Црвенило лица и појачано знојење	Депресивност	
Главобоља		
Болови у мишићима		
Пад краткорочног памћења		
Појава модрица*		
Манија или психоза*		
Мучнина и повраћање*		
Бол или нелагодност у желуцу**		
Панкреатитис*		
Срчане аритмије*		

Упорно шуцање*		
Хипокалиемија*		

*ретко, **чешће код пероралне терапије, ***ређе у односу на хроничну кортикостероидну терапију

Терапијска измена плазме

Терапијска измена плазме (ТИП) (плазмафереза, афереза) се примењује код болесника са тешким релапсима који немају повољан терапијски одговор на стандардну кортикостероидну терапију (тип Б препоруке) (Sellebjerg и сар., 2005). Спроводи се у специјализованим центрима који су опремљени за извођење ове процедуре, а препорука је да се обави 5-7 циклуса измене плазме током 2 недеље, а при свакој процедури се саветује измена 1-1,5 волумена плазме, уз супституицију плазме албуминима и кристалоидним растворима (Szczepiorkowski и сар., 2010). ТИП треба започети најкасније унутар 4-6 недеља од почетка релапса јер је у том случају вероватноћа опоравка већа, а најраније две недеље од завршетка кортикостероидне терапије која није довела до повољног терапијског одговора (укључујући и примену 2г МП, дневно). Уколико се током “пулсне“ терапије јави даља прогресија тешког неуролошког дефицита, ТИП се може започети и раније и спроводити паралелно са кортикостероидном терапијом. После трећег циклуса се може очекивати први позитиван ефекат ТИП.

Тачан механизам како ТИП остварује позитиван терапијски ефекат током релапса у МС није познат. С обзиром да ТИП неселективно елиминише протеине плазме, укључујући ту имуноглобулине свих класа, циркулишуће имунске комплексе, цитокине и компоненте комплемента, претпоставља се да је потенцијалан повољан терапијски ефекат код болесника од МС последица чињенице да код појединих болесника у патогенетском процесу доминира управо хуморални (аутоантителима посредован) имунски одговор.

Публиковани позитивни ефекти примене ТИП у третману релапса у МС, су обухватили ограничен број болесника, због чега је Америчко удружење за аферезне поступке примену ТИП у третману релапса у МС сврстало у препоруку првог реда, али нивоа Б (Szczepiorkowski и сар., 2010).

Табела 2. Алгоритам за терапију релапса у МС

Што пре започети “пулсну” терапију	3-5 дана, 500-1000 мг метилпреднизолона (МП), дневно, у ИВ инфузији у 250 мл 0,9% NaCl, уз гастропротекцију. Индиковано је у појединачним случајевима наставити са пероралном терапијом Пронизоном (40 мг дневно 4 дана, затим 20 мг 4 дана, затим 10 мг 4 дана)
Уколико није остварено побољшање са “пулсном“ терапијом након 2 недеље од њеног започињања применити	3-5 дана, 2000 мг МП дневно, у ИВ инфузији у 100 мл 0,9% NaCl, уз гастропротекцију. Могуће је потом наставити са постепеним смањивањем дозе ИВМП или Пронизона перорално,

	према процени тежине клиничке слике
Уколико претходне терапијске стратегије нису довеле до побољшања	Применити терапијску измену плазме (ТИП) у специјализованим центрима, 2 недеље после завршене стероидне терапије, а унутар 6 недеља од започињања релапса
Уколико се током “пулсне“ терапије јави прогресија неуролошког дефицита	Може се раније започети примена доза од 2г МП, дневно или започети ТИП која ће тећи паралелно са високим дозама кортикостероида

ТЕРАПИЈЕ КОЈЕ МОДИФИКУЈУ ПРИРОДНИ ТОК БОЛЕСТИ

Лечење МС представља велики изазов из више разлога, међу којима посебан значај има изузетна хетерогеност и непредвидљив клинички ток. Сматра се да параметри који карактеришу рану фазу МС, као што је налаз магнетне резонанције (МР) мозга и одређене клиничке карактеристике, могу да представљају предиктивне факторе дугорочног исхода код болесника од МС. Тиме је указано на неопходност ране интервенције применом терапије која модификује ток болести (енгл. *disease modifying therapy*, ДМТ), чији је циљ да редукује број релапса и иза њих заосталу онеспособљеност, и да спречи или одложи развој прогресивне онеспособљености.

Ово је први клинички водич за МС у нашој земљи, који се у овом поглављу односи на индикације за примену у Србији регистрованих ДМТ за МС, за које је до данас у свету доказана успешност (енгл. *evidence based*) у лечењу ове болести.

Интерферон-бета и глатирамер ацетат у терапији мултипле склерозе

Први лекови из групе “евиденце басед” ДМТ МС, доступни у свету од раних 1990-их, су интерферон (ИФН)-бета 1б, ИФН-бета 1а за интрамускуларну (и.м.) примену, ИФН-бета 1а за супкутану (с.к.) примену, и глатирамер ацетат (ГА) (MSTCG, 2008).

Интерферони су комплексни биолошки лекови, са анти-инфламаторним и имуномодулаторним својствима. Постоје три различита препарата ИФН-бета: ИФН-бета 1б (BETAFERON® у Европи или BETASERON® у САД), и две формулације ИФН-бета 1а [за и.м. примену (AVONEX®) и за с.к. примену (REBIF®)] (MSTCG, 2008). Ова три рекомбинантна препарата ИФН-бета представљају комплексне биолошке лекове који су слични, али нису идентични и сва три се међусобно разликују по имуногености и биолошкој активности (Reingold и сар., 2009). Примена сва три рекомбинантна препарата ИФН-бета (BETAFERON, AVONEX и REBIF), у јасно одређеним различитим дозама и дефинисаним начином апликације за сваки је одобрена за третман релапсно-ремитентне (РР) МС на основу студија I класе (Duddy и сар., 2011). Тако се AVONEX апликује и.м. једном недељно (30 мцг), BETAFERON с.к. сваки други дан (250 мцг) и REBIF с.к. три пута недељно (22 или 44 мцг). Иако механизми којима ИФН-бета остварује своје ефекте нису у потпуности расветљени, претпостављено је неколико модела његовог дејства и они укључују, међу осталима: инхибицију Т-ћелијске активације и пролиферације, апоптозу ауто-

реактивних Т ћелија, индукцију регулаторних Т-ћелија, инхибицију миграције леукоцита преко крвно-мождане баријере, модулацију цитокина и потенцијалну анти-вирусну активност (Dhib-Jalbut и сар., 2010).

Глатирамер ацетат (COPAXONE®) је синтетски ко-полимер који чине глутаминска киселина, лизин, аланин и тирозин, са имуномодулаторним својствима. Овај препарат је сличан базном протеину мијелина (МБП), главној компоненти мијелина, и претпоставља се да своје анти-инфламаторне ефекте остварује углавном путем функционалне инхибиције Т-лимфоцита реактивних на МБП, генерисањем супресорских лимфоцита, индукцијом толеранције и експанзијом регулаторних Т-ћелијских популација. ГА се примењује једном дневно у дози од 20 мг, с.к. инјекцијама и његова примена је одобрена за РРМС на основу ефективности која је потврђена у студијама I класе (Goodin и сар., 2002).

Све горе наведене стожерне студије III фазе за ИФН-бета спроведене као 2-годишња, двоструко-слепа, рандомизована, плацебо-контролисана испитивања, су указале (класа I доказа) на значајну редуцију учесталости релапса (за око 30%) и побољшање налаза на МР, који се односе на параметре активности болести код болесника са РРМС (тип А препорука) (Табела 1). Поред тога, у овим студијама, третман МС применом ИФН-бета је довео до благог успорења прогресије клиничке онеспособљености и до повољног ефекта на МР, који се односи на параметре који одражавају тежину болести, као што је запремина лезија на T2 секвенци (тип Б препорука). Применом ГА у овој популацији болесника од МС показани су слични ефекти на смањење клиничке и МР активности у рандомизованим контролисаним студијама (тип А препорука) (Goodin и сар., 2002), а у појединим (класа III доказа) је указано на повољни ефекат на МР који се тиче тежине болести (запремина лезија на T2 секвенци) и стабилизацију ЕДССа (тип Ц препорука) (Goodin и сар., 2002).

Табела 1. Студије релапсно-ремитентне мултипле склерозе са новом доказа А

Студија	Назив лека	Доза	Резултати	
IFNB MSSG (1993)	ИНФб-1б	250 мцг с.к./сваки 2. дан	Број релапса годишње 0,84	Време до првог релапса 296 дана
		50 мцг с.к./сваки 2. дан	1,17	180 дана
		Плацебо	1,27	153 дана
COP 1 MSSG (1995)	Глатирамер ацетат (ГА)	20 мг с.к./дневно	Број релапса годишње 0,59	Време до првог релапса 287 дана
		Плацебо	0,84	198 дана
MSCRG (1996)			Број релапса годишње	Процент прогресије

	ИНФб-1а	30 мцг и.м./недељно Плацебо	0,61 0,90	21,9% 34,9%
PRISMS (1998)	ИНФб-1а	44 мцг с.к./3 пута недељно 22 мцг с.к./3 пута недељно Плацебо	Број релапса годишње 0,87 0,91 1,28	Време до првог релапса 9,6 месеци 7,6 месеци 4,5 месеци
FREEDOMS (2010)	Финголимод	1,25 мг орално/дневно 0,50 мг орално/дневно Плацебо	Број релапса годишње 0,16 0,18 0,40	Процент прогресије 16,6% 17,7% 24,1%
AFFIRM (2006)	Натализумаб (НТЗ)	300 мг/сваке 4 недеље Плацебо	Број релапса годишње 0,26 0,81	Progression hazard ratio (НТЗ vs. Плацебо) HR=0,58 (95%ИП 0,43- 0,77)

ИФНб – интерферон бета, 95%ИП- интервал поверења

Модификовано према: Rio et al. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011;24:230–237.

Компаративне студије којима је у РРМС поређена ефективност примене ИФН-бета 1а и.м. (AVONEX, 30 мцг, један пут недељно) са:

а) ИФН-бета 1а (44 мцг, 3 пута недељно) с.к. у студији класе I EVIDENCE (Panitch и сар., 2002) и

б) ИФН-бета 1б (250 мцг на други дан) с.к. у студији INCOMIN која је класе III за клиничке мере исхода и класе I за мере исхода МР-ом (Durelli и сар., 2002)

говоре у прилог вероватног дозно-зависног терапијског одговора ИФН-бета (тип Б препоруке) (Goodin и сар., 2002).

Три компаративне студије које су код болесника са РРМС поредиле ефективност ГА са:

а) ИФН-бета 1б с.к. (студије BEYOND и BECOME) (O'Connor и сар., 2009, Cadavid и сар., 2009)

б) ИФН-бета 1а с.к. (REGARD) (Mikol и сар., 2008) нису показале постојање клинички значајне разлике у ефективности између третмана применом ИФН-бета и ГА.

Недавно је спроведена компаративна студија поређења ефективности примене комбиноване терапије стандардним дозама ГА и AVONEX са појединачном применом сваког од наведених лекова, која је указала да

комбинована примена ових лекова не доводи до значајне клиничке користи током 3 године, а додатно је показано да је примена ГА успешнија од примене AVONEX у смањењу ризика од егзацербације (Lublin и сар., 2013).

Код болесника са секундарно прогресивном (СП) МС, у неколико плацебо-контролисаних, рандомизованих студија показано да сва три препарата ИФН-бета доводе до значајне редуције учесталости атака и оптерећења патолошким променама на МР (Goodin и сар., 2002). Међутим, само у једној од две студије класе I (Табела 2) је показано да ИФН-бета 1б доводи до значајне редуције у прогресији онеспособљености за 1-степен Проширене Скале Степена Онеспособљености (енгл. *Expanded Disability Status Scale*, ЕДСС) (Karpos и сар., 1998), што у осталима није потврђено. На основу спроведених студија Поткомитет за Терапијску и Технолошку процену (ТТА) Америчке академије неуролога (ААН) је дао тип А препоруке за третман СПМС са релапсима применом ИФН-бета, док је његова ефективност у СПМС без релапса означена као несигурна (тип U препоруке). Клиничке студије су указале да је могуће да би ГА могао да буде од користи у прогресивној болести, али убедљиви докази у прилог овој хипотези не постоје, па његова примена није индикована у СПМС (тип U препоруке) (Goodin и сар., 2002).

Табела 2. Студије класе I секундарно-прогресивне мултипле склерозе

Студија	Назив лека	Доза	Резултати	
Eur Group (1998)	ИНФб-1б	250 мцг с.к./сваки 2. дан Плацебо	Број релапса годишње	Вероватноћа одсуства прогресије: 1 година, 2 године
			0,44	0,71 0,81
			0,64	0,53 0,65
SPECTRIMS (2001)	ИНФб-1а	44 мцг с.к./3 пута недељно 22 мцг с.к./3 пута недељно Плацебо	Број релапса годишње	Progression hazard ratio (ИНФб vs. Плацебо) код болесника са релапсом HR=0,74
			0,50	
			0,50	
			0,71	

У циљу процене да ли рана примена ДМТ после клинички изолованог синдрома (КИС) код болесника код којих постоји висок ризик за развој клинички дефинитивне (КД) МС може да одложи појаву другог клиничког догађаја и тиме дијагнозу КДМС, спроведено је пет плацебо-контролисаних клиничких студија (Табела 3) (Duddy и сар., 2011, Comi и сар., 2012). Све наведене студије су указале на одлагање времена конверзије у McDonaldovu или КДМС и редуцију

кумулятивне вероватноће развоја КДМС код особа са КИС, које започињу рану терапију применом: 1) ИФН-бета 1а и.м. 30 мцг један пута недељно (Avonex, CHAMPS студија) (Jacobs и сар., 2000) ИФН-бета 1а с.к. једном недељно 22 мцг (Rebif, ETOMS студија) (Comi и сар., 2001) , 3) ИФН-бета 1б с.к. 250 мцг сваки други дан (Betaferon, BENEFIT студија) (Karpos и сар., 2006), 4) ГА 20 мг/дневно (COPAXONE, PreCISe студија) (Comi и сар., 2009), и недавно 5) ИФН-β 1а с.к. 44 мцг три пута недељно (Comi и сар., 2012).

Табела 3. Студије клиничког изолованог синдрома са новом доказа А

Студија	Назив лека	Доза	Ризик конверзије током 2 године
ETOMS (2001)	ИНФб-1а	22 мцг с.к./недељно	Плацебо - 45% ИНФб-1а - 34%
CHAMPS (2001)	ИНФб-1а	30 мцг и.м./недељно	Плацебо 39% ИНФб-1а 21%
BENEFIT (2006)	ИНФб-1б	250 мцг с.к./сваки 2. дан	Плацебо 45% ИНФб-1б 28%
PRECISE (2009)	Глатирамер ацетат (ГА)	20 мг с.к./дневно	Плацебо 43% ГА 25%
REFLEX (2012)	ИНФб-1а	22 мцг с.к./3 пута недељно и 44 мцг с.к./1 пута недељно	Плацебо 37% ИНФб-1а 21% Плацебо 37% ИНФб-1а 22%

ИНФб – интерферон бета

Модификовано према: Rio et al. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011;24:230–237.

ИФН-бета и ГА се, осим у адултној МС, користе као прва-терапијска линија у релапсним формама ове болести у педијатријској МС популацији (млађи од 18 година), према истим критеријумима, на бази доказа класе I у адултној популацији и на основу резултата више студија класе IV које су указале на њихову краткорочну ефективност и безбедност у педијатријској популацији, о чему је Међународна педијатријска МС студијска група недавно публиковала Консензус став (Chitnis и сар., 2012). У Републици Србији је употреба ових лекова дозвољена за старије од 12 година.

Ни ИФН-бета (Rojas и сар., 2010), ни ГА (Wolinsky и сар., 2007) нису до данас показали ефективност у примарно прогресивној (ПП) МС.

Безбедност и подношљивост

ИФН-бета и ГА су генерално безбедни лекови који се добро подносе. Ове парентералне терапије носе са собом релативне нелагодности везане за неопходност дуготрајне примене ињекција и нежељене ефекте (НЕ).

Сви препарати ИФН-бета могу да доведу до НЕ, међу којима се најчешће јављају симптоми слични грипу, пролазни лабораторијски поремећаји, менстраулни поремећаји и повећан спастицитет (Табела 4).

Симптоми слични грипу (енгл. flu-like), као што су повишена телесна температура, миалгија, главобоља, замор, језа и мучнина, су удружени са сва три препарата ИФН-бета, са инциденцијом која варира од 40% до 61% у горе наведеним стожерним клиничким студијама. Ови симптоми се обично јављају после 2 до 5 сати од инјекције и могу да трају неколико сати. Они се обично повлаче после првих недеља терапије. Примена титрације на почетку терапије значајно редукује инциденцију „flu-like” симптома, као и апликација ИФН-бета пре одласка у кревет да би болесник преспавао симптоме. Додатно се препоручује профилактичка терапија нестероидним аналгетцима, као што је ибупрофен и ацетаминопхен, током првих недеља терапије (Rio и сар., 2004). Уколико ови лекови нису ефикасни, могу да се примене мале дозе кортикостероида.

Код многих болесника долази до пролазног погоршања претходно постојећих симптома, посебно спастицитета, најчешће удружено са појавом „flu-like” симптома, посебно током првих 12 недеља терапије. Ово се обично догађа код болесника који су имали изражен спастицитет пре примене ИФН-бета.

Лабораторијски поремећаји који се најчешће јављају при примени ИФН-бета су: лимфопенија, неутропенија, леукопенија и повишене вредности јетриних аминотрансфераза. Они су ретко озбиљни, осим случајева хепатичке декомпензације, који су описани углавном само као декомпензација хроничног хепатитиса Б или Ц.

Стога је током ИФН-бета терапије неопходно праћење налаза стандардних лабораторијских анализа крви, као што су комплетна крвна слика, укључујући леукоцитарну формулу и број тромбоцита, и биохемијске анализе крви, укључујући обавезно тестове за хепатичну функцију. Препоручује се да се ови тестови спроводе једном месечно током првих 3 месеца терапије, потом једном у три месеца до краја прве године, а потом једном у 6 месеци током следеће године терапије, и затим једном годишње. У Табели 5 су наведене генералне препоруке за поступање у случају лабораторијских поремећаја у крвној слици и хепатичкој функцији током терапије ИФН бета. Пошто су описани ретки случајеви озбиљних поремећаја везаних за хепатичку функцију, асимптоматско повишење аминотрансфераза (АСТ, АЛТ), треба да се пажљиво третира. Код болесника са степеном 4 токсичности према градусима СЗО (вредности аминотрансфераза ≥ 20 пута од горње границе нормале) или жутицом, ИФН-бета треба да се трајно прекине. Код оних који поновљено развију степен 3 токсичности (вредности аминотрансфераза > 5 пута од горње границе нормале) после пролазног прекида или смањења дозе лека, доза ИФН-бета треба да се трајно редукује или да се терапија прекине (Francis и сар., 2003).

Функција штитне жлезде треба да се контролише једном годишње, пошто постоји неколико извештаја о третманом-индукованом поремећају штитне жлезде удруженом са применом ИФН-бета у МС. Ретко је могућ и развој других аутоимуности, на пример ИФН-бета-индукованог лупус синдрома, аутоимунског хепатитиса, реуматоидног артритиса (Noseworthy и сар., 1996).

Реакције на месту давања ињекције (енгл. Injection-site reactions, ИСР) се чешће виђају после субкутане него после интратрукуларне примене ДМТ. ИСР треба да се активно третирају тако што медицинске сестре спроводе тренинг болесника, применом аутоинјектора, ротацијом и хлађењем ињекционих места. Аутоинјектори значајно олакшавају самостално давање ињекција и ублажавају потенцијалне проблеме везане за фобију од игле и неадекватну технику давања ињекције. Бол и еритем на месту давања ињекције може да се редукује избегавањем давања хладног лека.

Око 10% болесника који примају ГА доживе системску реакцију одмах после ињекције која се карактерише црвенилом лица, болом у грудима, палпитацијама и анксиозношћу. Липоатрофија због ињекције ГА није ретка и представља иререверзибилан НЕ који захтева промену места давања ињекције. Рутинско праћење лабораторије се не саветује за ГА.

Није још увек дефинитивно утврђено да ли ИФН-бета повећава инциденцију депресије и/или суицида. Ово питање је утолико компликованије с обзиром да многи болесници од МС пате од депресије. У већини студија је закључено да повезаност не постоји; међутим болесници који имају депресију у анамнези и лече се применом ИФН-бета, треба да буду пажљиво праћени (Гоет и сар., 2006).

Болесницама од МС се предлаже да прекину ИФН-бета терапију пре концепције, а примена ГА током трудноће треба да се разматра само уколико су очекивани повољни ефекти за мајку већи од могућег ризика по фетус. Неколико извештаја о трудноћама које су се догодиле током терапије препаратима рекомбинантног ИФН-бета је указало на могући умерени, мада не и статистички значајно, повећан ризик од раних спонтаних абортуса и мале тежине бебе на рођењу (MSTCG, 2008). Примена ИФН-бета није индикована у трудноћи и током лактације. Неопходно је да се ефективна контрацепција спроводи током ИФН-бета терапије, пошто је у студијама показано да се наведени НЕ јављају упркос раном прекиду терапије после добијања позитивног теста на трудноћу. Међутим, прекид трудноће у овим случајевима није индикован.

Претпоставља се да је не-ефикасност ИФН-бета терапије код неких болесника последица развоја неутралишућих антитела (НАбс) на ИФН-бета, која се обично јављају после прве године терапије. Сходно томе, експертска група Европске федерације неуролошких друштава је публиковала водич о антителима на ИФН-бета у МС и дала препоруку да се тестови за анализу присуства НАбс спроводе после 12 и 24 месеца терапије (Sorensen и сар., 2005). Препоручила је да би се код болесника код којих се НАбс детектују, мерење требало да понови, а да се прекид ИФН-бета терапије разматра код оних са високим титровима који се одржавају при поновљеним мерењима, у интервалима од 3-6 месеци. Код ових болесника би требало да се размотри прелазак на другу, не-ИФН-бета терапију (ГА, митоксантрон, натализумаб или финголимод (Polman и сар., 2010). Међутим, не постоје опште прихваћени ставови о значају НАбс у ефикасности терапије ИФН-бета у МС с обзиром да до сада нема системских студија које су се бавиле овим проблемом. Стога, MSTCG сматра да је неопходно да се до доношења закључка сачака публикација резултата адекватне проспективне студије (MSTCG, 2008).

Табела 4. Најчешћи нежељени ефекти терапије интерфероном бета (ИФНб) и њихово лечење

Нежељени ефекти	Лечење
Симптоми слични грипу	NSAIDs: Ацетаминофен или ибупрофен, до 400 мг, 3 пута дневно; смањење дозе за 25–50% после 4–6 недеља
Повећање спастичитета или погоршање других неуролошких симптома	NSAIDs; додавање или повећање дозе мишићних релаксанта, нпр. баклофен
Менструални поремећаји	Размотрити примену оралних контрацептива
Абнормалности у лабораторијским анализама	Толерисати до граница датих у табели 5, у супротном смањити дозу или прекинути терапију до враћања вредности у границе нормале, што треба да буде праћено постепеним поновним укључењем ИФНб
Запаљењске промене на месту давања инјекције	Системски NSAIDs; 1% хидрокортизон маст
Кожна некроза (код супкутаног давања ИФНб)	Стерилне газе, антибактеријске масти; хируршка интервенција у случају суперинфекције; размотрити интрамускуларно давање ИФНб
Депресија	Антидепресиви и психотерапија

Енгл. non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs

Табела 5. Предлог нивоа лабораторијских поремећаја током терапије ИФНб до граница које могу да се толеришу

Лабораторијски тест	Вредност
Крвна слика	
- Хемоглобин (г/л)	> 100
- Леукоцити (10^9 /л)	> 3,0
- Гранулоцити (10^9 /л)	> 1,5
- Лимфоцити (10^9 /л)	> 1,0
- Тромбоцити (10^9 /л)	> 75

Хепатична функција	
- Укупни билирубин (микромол/л)	< 2,5 пута горња граница нормале
- Аминотрансферазе (АСТ, АЛТ)	< 5 пута горња граница нормале
- Алкална фосфатаза	< 5 пута горња граница нормале

Ове границе су сличне али нису идентичне градусу 1 токсичности СЗО препорука за клиничке студије. Пролазне девијације наведених нивоа се толеришу, али би требало да буду пажљиво праћене и интерпретиране у клиничком контексту.

Митоксантрон

Митоксантрон (МТ), синтетски антраценедионски дериват, је имуносупресивни лек за интравенску примену, који доводи до смањења пролиферације макрофага, Б и Т лимфоцита (Chan и сар., 2005), у чему учествује неколико механизма, међу којима је од посебног значаја инхибиција ензима репарације ДНА топоизомеразе II.

Ефикасност МТ у МС је прво испитивана у неколико мањих рандомизованих контролираних клиничких студија, са неконзистентним методолошким приступом (Duddy и сар., 2011), а потом, у двоструко-слепој, плацебо-контролираној MIMS студији III фазе (Hartung и сар., 2002), која је класификована као студија класе II/III (Goodin и сар., 2002). Код болесника са РРМС и СПМС, лечених са 12 мг/м² МТ, током 2 године у овој студији, МТ је у поређењу са плацебом, довео до благог смањења прогресије онеспособљености, учесталости релапса и активности на МР. На бази њених резултата, третман МТ-ом је одобрен за болеснике са СПМС са релапсима на терену прогресије, као и за оне са погоршавајућом релапсном МС, који су имали претходно неуспешан третман или интолеранцију спроведене терапије имуномодулаторима, 2000. године у САД и у европским земљама 2002. године, односно 2003. Осим тога, после разматрања односа између терапијске користи и ризика заједно са болесником, у сваком појединачном случају, МТ може да се примењује и код свих болесника са РРМС и СПМС. Уобичајено је да се МТ примењује свака 3 месеца у дози од 12 мг/м², до кумулативне дозе не веће од 140 мг/м² површине тела.

ТТА ААН је 2003. закључио да су на основу до тада спроведених испитивања достигнуте препоруке нивоа Б, да је МТ вероватно ефикасан код болесника са РРМС и СПМС (Goodin и сар., 2003). Нови извештај ТТА ААН о ефикасности и безбедности МТ у лечењу МС је 2010. године (Marriott и сар., 2010), указао је на одсуство нових доказа Класе I који би подржали ефикасност примене МТ у МС, а обиље доказа Класе III и IV који говоре о удружености третмана МС применом МТ са значајним ризицима и озбиљним нежељеним ефектима, као што су, пре свих, кардиотоксичност и леукемија, тако да оригинална препорука остаје нивоа Б.

Главни ограничавајући фактор терапије МС применом МТ је кардиотоксичност која се карактерише снижењем ејекционе фракције леве срчане коморе (ЕФЛК) код око 12% болесника лечених применом овог лека и/или потенцијално фатална конгестивна срчана инсуфицијенција код ~0,4% болесника (Marriott и сар., 2010). Неопходно је спровођење понављаних ехокардиографских

прегледа или радионуклидне ангиографије, почевши од оног пре прве, као и пре сваке следеће дозе МТ, пошто су могући субклинички поремећаји после примене малих укупних доза МТ, који могу да се детектују применом ехокардиографског прегледа. Код болесника са вредности ЕФЛК, која је испод доње границе нормале, већ при првом прегледу или било када током терапије, терапија МТ-ом не треба да се укључује. Поред тога, пошто се ризик од кардиотоксичности повећава са кумулативном дозом МТ, болесници не би требало да примају животну кумулативну дозу већу од 140 мг/м^2 површине тела. Такође, доза изнад 100 мг/м^2 треба да се примењује само од стране МС експерата, уколико је болесник повољно одговорио на терапију, а знаци активне болести су и даље присутни. Коначно, квантитативна ЕФЛК треба да се процењује једном годишње, после завршеног лечења због потенцијалне одложене кардиотоксичности, која може да се испољи месецима, па и годинама после завршетка терапије МТ-ом. Хелатор гвожђа – дексразоксан има кардиопротективан ефекат на смањење токсичности МТ у МС, што је показано у студији класе III (Marriott и сар., 2010).

Акутна леукемија повезана са терапијом (енгл. therapy-related acute leukemia, TRAL) се јавља према мета-анализи у извештају ТТА Поткомитета из 2010. код $\sim 0.8\%$ болесника од МС лечених митоксантроном. Показано је да леком-индуковано оштећење ДНА топоизомеразе II доводи до хромозомске транслокације у акутној промијелоцитној леукемији која је повезана са применом митоксантрона. Током последње две године објављени су подаци о различитој инциденцији TRAL у европским кохортама болесника од МС лечених МТ-ом која варира од $0,25\%$ до $0,93\%$ (Martinelli и сар., 2011; Stroet и сар., 2012, Colovic и сар., 2012). Имајући наведено у виду, предлаже се праћење хематолошких абнормалности везаних за леукемију и до 6 година по завршетку терапијског протокола МТ, као и разматрање ограничења кумулативне дозе и до 60 мг/м^2 (Martinelli и сар., 2011).

Поред тога, третман са МТ може да утиче и на репродуктивни капацитет. У ретроспективној студији о фертилитету и примени митоксантрона у МС (FEMIMS), код 26% третираних МТ-ом је дошло до појаве хемиотерапијом-индуковане аменореје; употреба естропрогестинских лекова може да смањи ризик од поменуте аменореје.

МТ доводи и до честих блажих НЕ, чији је третман једноставнији, као што је транзиторна леукопенија (обично најизраженија 10 до 14 дана после инфузије), ређе тромбоцитопенија, повишене аминотрансферазе, наузеја, алопеција, плава пребојеност урина (до 24 х после инфузије) и уринарне инфекције. Стога је пре примене МХ, када су у питању лабораторијске анализе, неопходан нормалан налаз комплетне крвне слике, хепатограма и уринокултуре. У циљу превенције наузеје, могућа је премедикација антиеметицима као што је ондансетрон.

Натализумаб

Натализумаб (Tysabri[®]) је прво моноклонско антитело које је одобрено за терапију РР МС. Реч је о рекомбинантном, хуманизованом моноклонском антителу које блокира интеракцију алфа4 субјединице интегрина, присутног на већини леукоцита, са његовим лигандом, адхезивним молекулом на васкуларним ендотелијалним ћелијама крвних судова мозга и кичмене мождине, смањујући на

тај начин адхезију и миграцију лимфоцита преко крвно-мождане баријере у ЦНС и тиме спречавајући један од кључних иницијалних процеса у имунопатогенетској каскади у МС.

Ефективност и безбедност натализумаба је испитана у две велике, рандомизоване, контролисане студије (Polman и сар, 2006, Rudick и сар., 2006). У првој, плацебо-контролиској студији класе I (AFFIRM), натализумаб је смањио учесталост клиничких релапса у првој години за 68% и ризик од прогресије онеспособљености за 42%, током 2 године (Табела 1) (Polman и сар, 2006). Број нових хиперинтензивних лезија или оних које се увећавају на T2w секвенци МР је редукован за 83% у групи лечених натализумабом у поређењу са плацебом. У другој великој рандомизованој студији, SENTINEL, натализумаб је примењиван у комбинацији са ИФН-бета 1а и.м. што је довело до редукције релативног ризика од прогресије онеспособљености за 24%, до смањења годишње учесталости релапса за 55% после друге године терапије, а број нових или лезија које се повећавају на T2w секвенци МР је смањен за 83%, у поређењу са групом болесника лечених само са ИФН-бета 1а (Rudick и сар., 2006).

Међутим, SENTINEL студија је прекинута из безбедносних разлога када је током отворене студије праћења код лечених натализумабом у комбинацији са ИФН-бета 1а дошло до појаве два случаја прогресивне мултифокалне леукоенцефалопатије (ПМЛ), ретке опортунистичке инфекције ЦНС убиквитарним JC вирусом (JCV), која обично доводи до смртог исхода или тешке онеспособљености.

На основу резултата ове две студије (ниво препорука А), FDA и ЕМЕА (2006. године) су одобрили примену натализумаба у форми монотерапије, као друге терапијске линије, код високо активне РР МС, односно код:

- а) болесника са високим нивоом активности болести који нису повољно одговорили на лекове прве терапијске линије (интерферон бета), и
- б) нелечених са врло активном РРМС (два или више тешких релапса годишње).

Примена натализумаба у наведеним индикацијама је широко прихваћена у различитим водичима и терапијским препорукама МС (MSTCG, 2008).

Када је натализумаб одобрен за лечење РРМС, инциденција ПМЛ је износила 1/1000 лечених болесника, а у 2012. години, укупна инциденција ПМЛ је око 2 на 1000 болесника од МС лечених натализумабом (Bloomgren и сар., 2012). До сада ПМЛ није дијагностикован ни код једне особе без JCV антитела у серуму. Стога је одређивање антитела на JCV додатни фактор за процену ризика од ПМЛ, које се спроводи применом двостепеног ELISA теста (ELISA и имуноадсорпција, STRATIFY JCV) пре и током терапије (Gorelik и сар., 2010). Квантификација ризика од ПМЛ разматрањем три наведена фактора за које је показано да утичу на инциденцију ове болести, указала је да је он највећи код особа са сва три фактора ризика: терапијом натализумабом у трајању од више од 2 године, претходном имunosупресивном терапијом, и позитивним анти- JCV антителима у серуму, када се инциденција ПМЛ процењује на 10.6/1000 болесника (Sorensen и сар., 2012). Насупрот томе, инциденција ПМЛ је најнижа током првих 12 месеци третмана и код анти- JCV антитела негативних болесника. Рутинско праћење стања болесника, укључујући анализу анти- JCV антитела у серуму сваких 6 месеци код иницијално серонегативних, је кључно за процену односа између користи и ризика

натализумаба. Код болесника који имају анти-JCV антитела се препоручује праћење МР мозга једном годишње.

ПМЛ се обично испољава когнитивним сметњама, изменама личности и моторним испадима (Karras и сар., 2011). Прекид терапије је индикуван одмах по постављању сумње на ПМЛ. Стога је неопходно да се неуролошки преглед, са посебним освртом на неуропсихолошку процену, спроводи свака 3 месеца. Дијагноза се код болесника са типичном клиничком сликом заснива на карактеристичном налазу МР и детекцији ДНК JCV у ликвору PCR реакцијом. Уколико се сумња на ПМЛ, а PCR је негативан, разматра се биопсија мозга. Третман ПМЛ захтева имунску реконституцију и покушава се да се она постигне хитним прекидом терапије натализумабом и одстрањивањем антитела терапијском изменом плазме. Међутим, неколико дана до неколико недеља после спроведених измена плазме се јавља инфламаторни синдром имунске реконституције који се карактерише егзацербацијом симптома и увећањем лезија на МР, што захтева лечење стероидима. Око 20% болесника од МС са ПМЛ повезаним са применом натализумаба је умрло.

Терапија натализумабом се спроводи према индикацији и под контролом неуролога у специјализованим центрима, после детаљног информисања болесника о користи и ризику који лек носи. Натализумаб се примењује у дози од 300 мг, током једног сата у интравенској инфузији, једном у 4 недеље, код имунокомпетентних болесника (нормална леукоцитарна формула и одсуство инфекције). Он може да доведе до алергијске реакције, због чега болесник мора да буде пажљиво праћен током инфузије и још сат времена по њеном завршетку. Пре започињања терапије, неопходно је да се обави МР мозга. Уколико нема јасних позитивних терапијских ефеката после примене натализумаба током 6 месеци, неуролог мора да поново размотри наставак овог третмана. Овај лек може да доведе до развоја неутралишућих антитела, која перзистирају код до 6% болесника, што потенцијално изазива реакције хиперсензитивности и доводи до губитка ефикасности лека. Натализумаб доводи до инфузионих реакција (23,1 % болесника), хиперсензитивности (4% болесника) и хепатотоксичности.

Финголимод

Финголимод (Gilenya®), синтетски аналог имуносупресивног гљивичног метаболита мироцина који је модулатор рецептора сфингозин-1-фосфата (С1Ф), је први лек у овој класи терапијских агенаса и прва орална терапија која је одобрена за третман МС (Duddy и сар., 2011). Овај лек (познат и под именом, FTY720), као модулатор рецептора за С1Ф, спречава миграцију лимфоцита из лимфних чворова и тиме редукује број циркулишућих лимфоцита и њихову инфилтрацију у ЦНС. Поред тога, претклинички налази указују да финголимод може да подстакне неуропротективне и репаративне процесе унутар самог ЦНС, захваљујући интеракцији са С1Ф рецепторима на астроцитима, неуронима и олигодендроцитима.

Финголимод (Гиленау®) је остварио повољне резултате у две велике контролисане, рандомизоване клиничке студије III фазе код болесника са МС. У двогодишњој плацебо-контролисанеј студији студији класе I, FREEDOMS, болесници са РРМС су рандомизовани тако да узимају орални финголимод у дози

од 0.5 мг или 1.25 мг, дневно, или плацебо (Табела 1) (Каррос и сар., 2010). Годишња учесталост релапса је била значајно мања у групама болесника третираним са било којом од две дозе активног лека (0.18 са мањом дозом и 0.16 са вишом дозом) у поређењу са плацебом (0.40); релативна редукација релапса око 58%. У поређењу са плацебом, болесници на финголимоду су такође имали значајно мањи ризик од прогресије онеспособљености; кумулативна вероватноћа прогресије онеспособљености је била 17.7% за финголимод 0.5 мг, 16.6% за финголимод 1.25 мг и 24.1% за плацебо. Обе групе лечене активним леком имале су боље налазе на МР мозга у поређењу са плацебом, што се испољило кроз мањи број нових лезија и значајно мању редукацију запремине можданог ткива.

У другој, једногодишњој контролисаној студији III фазе TRANSFORMS са активним компаратором, ИФН-бета 1а (Avonex) 30 мцг и.м., једном недељно, болесници са активном РРМС су рандомизовани на 0.5 мг или 1.25 мг оралног финголимода дневно (Khatiri и сар., 2011). Финголимод је значајно смањено како годишњу учесталост релапса (за 52% са 0.5 мг и за 38% са 1.25 мг, за оба $p < 0.0001$), тако и параметре инфламације на МР у поређењу са Avonex-ом. Није било разлике у прогресији онеспособљености.

Подаци који се односе на безбедност финголимода су у клиничким студијама показали да се лек генерално добро подноси, а да се најчешћи нежељени ефекти односе на инфекције вирусом инфлуенце, лимфопенију и пораст нивоа хепатичких ензима. Међутим, регистровани су и ретки, озбиљни нежељени догађаји: брадикардија и атриовентрикуларни (АВ) блок првог или другог степена, едем макуле, малигне неоплазме (углавном канцери коже), тешке инфекције (Fazekas и сар., 2012).

Тако, посебна пажња при започињању и током терапије финголимодом треба да се обрати на следеће безбедносне аспекте:

а) Срчану функцију

Започињање терапије финголимодом може да доведе до пролазног смањења броја срчаних откуцаја и да индукује АВ блок првог или другог степена. То се односи и на поновно започињање терапије после њеног прекида дужег од 14 дана. После прве дозе, смањење броја откуцаја почиње током 1х, а најизраженије је после 4-5х. Поремећаји провођења су обично асимптоматски, не захтевају третман и повлаче се током 24х. Са континуираном применом, срчана фреквенција се враћа на почетну током месец дана.

Стога се Gilenya не препоручује код болесника (Fazekas и сар., 2012)

- са кардиоваскуларним и цереброваскуларним болестима у анамнези.

Уколико се код ових особа третман сматра неопходним, савет кардиолога је кључан за адекватан мониторинг при започињању терапије, укључујући целоноћно ЕКГ праћење после прве дозе

- који узимају антиаритмике (класе Ia или класе III)

• који узимају одређене лекове који смањују срчану фреквенцију. Уколико се третман сматра неопходним, потребан је савет кардиолога за разматрање промене кардиолошке терапије или адекватан мониторинг при започињању терапије, укључујући целоноћно ЕКГ праћење после прве дозе

Када се започиње лечење Gilenya-ом, лекар треба да:

- пре прве дозе, провери крвни притисак, срчану фреквенцију и ЕКГ
- после прве дозе, проверава крвни притисак и срчану фреквенцију сваких 6 сати
- континуирано спроводи ЕКГ мониторинг 6х после прве дозе

Лекар треба да продужи мониторинг после 6-часовног периода уколико:

- на крају 6-часовног периода, срчана фреквенција буде на најнижем нивоу од узимања прве дозе. У том случају мониторинг треба да се настави још 2 сата, односно док се срчана фреквенца не повећа.

- болесник развије било који релевантан срчани проблем (као брадикардију или АВ блок). Уколико се то догоди, мониторинг се наставља целоноћно и до нормализације налаза.

б) Инфекције

Финголигод доводи до смањење броја лимфоцита за 20-30%, па тиме повећава ризик од инфекције од којих неке могу да буду озбиљне. У TRANSFORMS студији је дошло до два смртна исхода после тешке херпес инфекције код особа лечених са 1.25 мг финголимода дневно. Код једне особе је смртни исход био узрокован дисеминацијом примарне varicelle zoster (VZ), а код друге херпес симплекс енцефалитисом.

Комплетна крвна слика се обавезно контролише пре започињања терапије, после 1, 3 и 6 месеци и даље периодично. Третман треба да се прекине уколико је апсолутни број лимфоцита $<0,2 \text{ пута } 10^9/\text{л}$, све док се не нормализује.

Терапија се одлаже у случају постојања тешке активне инфекције.

Болесници који у анамнези немају varicella-у треба да буду тестирани на VZ антитела. Лек не треба да се примењују код особа без ових антитела.

в) Едем макуле

Едем макуле се јавља код 0,4% болесника лечених са 0,5 мг финголимода, обично у прва 3 или 4 месеца терапије, а испољава се обично замућењем вида.

Уобичајено се поправља или повлачи после прекида терапије.

Болесници са увеитисом или диабетес меллитусом имају већи ризик за развој едема макуле, па треба да обаве офталмолошки преглед пре започињања терапије и да касније буду праћени. Остали треба да обаве офталмолошки преглед после 3 месеца од почетак терапије. У случају појаве макуларног едема терапија се прекида.

г) Хепатичка функција

С обзиром да је описано повишење аминотрансфераза, током клиничких студија са 0,5 мг финголимода, неопходно је да се њихов и ниво билирубина провери <6 месеци пре започињања терапије и потом 1, 3 и 6 месеци касније и даље периодично. Уколико вредности аминотрансфераза понављано достижу ниво >5 пута већи од горње границе нормале, терапија се прекида.

д) Репродуктивна токсичност

Студије на животињама су указале на губитак фетуса и дефекте органа.

С обзиром на озбиљне потенцијалне ризике за фетус, неопходна је контрацепција током терапије и негативан тест на трудноћу пре започињања терапије. Лечење мора да се прекине 2 месеца пре концепције.

Финголимод у дози од 0,5 мг, перорално, дневно се примењује као прва терапијска линија РРМС у САД, Швајцарској и Русији, а као друга терапијска линија у Европи (Табела 7).

Европско регулаторно тело (енгл. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, СМРН) је дефинисало да је финголимод у Европи индикован као монотерапија за особе са високо активном РРМС:

а) које нису повољно одговориле на адекватан и комплетан третман ИФН-ом бета (обично током најмање годину дана). Ове особе би требало да имају најмање један релапс током годину дана, као и најмање 9 промена на Т2 секвенци МР мозга или једну промену која се пребојава гадолинијумом. Поред тога, као особе које не одговарају на терапију могле би да се дефинишу и оне која имају једнак или повећан број релапса у поређењу са претходном годином.

б) код претходно нелечених, код којих долази до брзог развоја тешке РРМС, што се дефинише на основу присуства два или више онеспособљујућих релапса током годину дана и са једном или више промена које се пребојавају гадолинијумом или са значајним повећањем запремине лезија на МР мозга у поређењу са скорашњим претходним снимком.

Смернице за третман мултипле склерозе применом ДМТ

Терапија ДМТ требало би да се започне и буде праћена од стране специјалисте неуролога, по могућности експерта на пољу МС (*Association of British Neurologists Revised Guidelines, 2009*). Имајући у виду наведене податке о ДМТ, сасвим је јасно да стога њено увођење, наставак и прелазак на другу доступну терапију треба да буде заснован на договору између здравственог професионалца и едукованог болесника, детаљно упућених, с једне стране, у корист и с друге, ризик које овај лек носи са собом, а који се базира на процени њиховог односа код сваке индивидуе понаособ. Претходна активност болести, дотадашњи степен акумулације онеспособљености и одговор на претходне третмане код појединачне особе са МС, који се пажљиво одмеравају према потенцијалном индивидуалном ризику од НЕ, значајно утичу на исправно доношење ове значајне одлуке. Медицинске сестре које се посебно баве са МС, имају значајну улогу у третирању симптома, обезбеђивању информација и подршке болесницима на терапији током и између посета клиници.

Рандомизоване контролисане клиничке студије обезбедиле су тип А препоруке за РРМС за четири агенса који су одобрени од стране регулаторних агенција, ЕМЕА и ФДА као ДМТ прве терапијске линије за РРМС: ИФН-бета 1б (BETAFERON), ИФН-бета 1а (REBIF за с.к. и AVONEX за и.м .апликацију), и глатирамер ацетат (COPAXONE) (Табела 6).

Као друга терапијска линија за оне са агресивном РРМС која се брзо развија или који не одговарају на лекове прве терапијске линије (према претходно наведеним препорукама) одобрени су: митоксантрон (NOVANTRONE), натализумаб (TYSABRI) и финголимод (GYLENIA) (MSTCG, 2008, Rio и сар., 2011) (Табела 7). Од наведених лекова, финголимод (GYLENIA) је од стране ФДА одобрен као прва терапијска линија за РРМС. У Европи, од 2002. године, азатиоприн је такође одобрен за третман РРМС (MSTCG, 2008).

Табела 6. Лекови прве терапијске линије и индикације

Лекови	Дозе	Начин апликације	Индикације
ИФНб-1б (Betaferon)	250 мцг сваког 2. дана	Супкутано	-КИС за који се сматра да је са високим ризиком за развој МС -РРМС -СПМС са релапсима
ИФНб-1а (Avonex)	30 мцг једном недељно	интрамускуларно	-КИС за који се сматра да је са високим ризиком за развој МС -РРМС
ИФНб-1а (Rebif)	44 мцг, 3 пута недељно 22 или 44 мцг, 3 пута недељно	Супкутано	-КИС за који се сматра да је са високим ризиком за развој МС -РРМС -СПМС са релапсима
Глатирамер ацетат (Coraхone) 20mg	20 мг дневно	Супкутано	-КИС за који се сматра да је са високим ризиком за развој МС -РРМС

Табела 7. Лекови друге линије и индикације

Лекови	Дозе	Начин апликације	Индикације
Митоксантрон (Novantrone)	12 мг/м ² / свака 3 месеца или 5 мг/м ² / свака 3 месеца	Интравенска инфузија	Високо активна РРМС или СПМС са честим релапсима и прогресијом онеспособљености
Натализумаб (Tysabri)	300 мг сваке 4 недеље	Интравенска инфузија	Пацијенти са РРМС који нису одговорили на лекове прве линије за РРМС, која брзо напредује
Финголимод (Gilenya)	0,5 мг дневно	Перорално	Релапсне форме МС

Сва три препарата ИФН-бета (BETA FERON, AVONEX и REBIF 44 мцг) и ГА (Coraхone) су одобрени за третман КИС са високим ризиком за конверзију у КДМС. MSTCG (2004, 2008) предлаже терапију КИС после:

искључења алтернативних дијагноза, документовања интратекалне синтезе IgG, субклиничке дисеминације на МР мозга и

- функционално релевантних симптома који се не повлаче после стероидне терапије или

- ≥ 6 лезија на МР мозга

или

- нове инфламаторне лезије (пребојавање гадолинијумом или нова T2 лезија на контролној МР) после 2-3 месеца од почетка прве епизоде.

Поткомитет ААН је препоручио још 1994. године да се ИФН бета примењује код болесника са сигурном МС, који имају активну РР болест (најмање 2 егзацербације током претходне 2 године) и покретни су без икакве помоћи (ЕДСС ≤ 5.5). Европски експерти су препоручили терапију код болесника са РРМС са истим ЕДСС скором који имају 2 релапса током последње 2 године, или најмање један тежак релапс са непотпуним опоравком (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, 2004).

На бази доадашњих контролисаних рандомизованих студија, и показан позитиван ефекат код болесника са активном секундарно прогресивном МС (релапси на терену хроничне прогресије током претходне 2 године) са ЕДСС степеном до 6.5, данас се терапија применом ИФН-бета (BETAFERON и REBIF, у стандардним дозама), као и митоксантроном, препоручује у различитим смерницама код болесника са наведеним карактеристикама СПМС (Goodin и сар., 2002, MSTCG 2008, Association of British Neurologists Revised Guidelines, 2009). Какав би био ефекат ИФН бета код болесника са ремитентном или секундарно прогресивном МС који имају ЕДСС степен већи од 6.5 или примарно прогресивних болесника за сада није познато, па се код њих ова терапија, као ни друге имуномодулаторне или имunosупресивне терапије, за сада не препоручују. Код појединачног болесника са релапсном МС је врло тешко, скоро немогуће закључити колико дуго одређена ДМТ треба да се спроводи, па је стога тешко прецизно дефинисати критеријуме за прекид терапије (MSTCG, 2008). Европска експертска група неуролога који се баве са МС предлаже наставак ДМТ на бази редовног неуролошког праћења уколико:

- се терапијски ефекат чини адекватним (на пр. јасно смањен број релапса и тежина релапса у поређењу са периодом пре терапије, смањена прогресија онеспособљености)

- нема тешких нежељених ефеката.

Не постоје опште прихваћени ставови о учесталости потребних контрола МР мозга у праћењу одговора на ДМТ у МС, али је МР мозга од користи и некада неопходна за доношењу одлуке о наставку или прекиду терапије (MSTCG 2008, Association of British Neurologists Revised Guidelines, 2009).

СИМПТОМАТСКА ТЕРАПИЈА

Примена симптоматске терапије, процедура физикалне рехабилитације, као и адекватна психосоцијална подршка од стране породице и друштва је од изузетној значаја у третману болесника са МС.

Симптоматска терапија подразумева фармаколошки и нефармаколошки приступ са циљем ублажавања или елиминисања симптома болести који смањују функционалност и ремете квалитет живота болесника са МС (Cohen, 2008). Симптоми које треба покушати третирати симптоматском терапијом код болесника са МС су моторни симптоми, поремећаји координације, симптоми услед ошећења кранијалних нерава, поремећаји функције сфинктера и сексуални поремећаји, когнитивни, психолошки и психијатријски симптоми, бол, пароксизмални симптоми и епилептички напади (Henze и сар., 2008). Када је појава одређених симптома јасно везана за релапс болести, симптоматску терапију треба примењивати у случају да симптоми заостану након претходно примењене терапије релапса.

А) Симптоматски третман поремећаја моторике Спастицитет

Спастицитет у МС је чест, али не увек нежељен симптом са обзиром да у неким случајевима омогућава стајање или ход код болесника са умереном или тешком слабошћу. Међутим, терапију спастицитета треба спроводити онда када ремети функционалност или квалитет живота болесника (Ward, 2002). Терапија спастицитета у МС обухвата нефармаколошке и фармаколошке поступке усмерене на његово редуковање, лечење или избегавање провокационих фактора који га потенцирају (урогениталне инфекције, затвор, бол, фебрилност, декубиталне ране, болни стимулуси, тесна одећа, неадекватан положаја тела), али и превенцију могућих компликација присуства спастицитета (контрактуре, декубиталне ране) (Henze и сар., 2008).

ПРЕПОРУКЕ ЗА СИМПТОМАТСКУ ТЕРАПИЈУ СПАСТИЦИТЕТА

- **отклањање фактора који потенцирају спастицитет**
- примена регуларне и интензивне **физикалне терапије**
- ако се спастицитет не може контролисати само физикалним процедурама, прво треба применити **тизанидин или баклофен**, чије се дневне дозе постепено повећавају до дозе одржавања која је индивидуална и зависи од тежине спастичности и евентуалног постојања нежељених дејстава. Остали орални антиспастични лекови (**бензодиазепини**) се примењују као терапија друге терапијске линије и током краћег временског периода (имајући у виду нежељена дејства). Примена **канабианоида** се разматра у индивидуалним случајевима као друга терапијска линија, уколико лекови прве ординирани од стране искусног неуролога, нису дали ефекте
- код израженог спастицитета аддукторних мишићних група примењује се терапија **ботулинским токсином А**
- континуирана **интратекална примена баклофена** се разматра само у случајевима са израженим спастицитетом спиналог порекла код болесника код којих не постоји задовољавајући терапијски одговор на примену других мера/лекова
- интратекална примена **триамцинолон ацетонида** је резервисана за специјализоване центре за лечење МС.

Недавно је Cochrane групација (Amatya и сар., 2013) анализирао резултате досадашњих студија у којима је примењиван нефармаколошки третман спастичности и показала позитивне ефекте примене кинезитерапије (изоловано или у комбинацији са фармаколошким интервенцијама), као и репетитивне транскранијалне магнетне стимулације са или без адјувантне кинезитерапије, у третману спастицитета код

одраслих болесника са МС (тип U препоруке). Поред тога, одређене физикалне процедуре, попут криотерапије (Nilsagard и сар., 2006) и хидротерапије (Kesiktas и сар., 2004), такође могу имати позитиван ефекат на редукцију спастицитета у МС. Препоруке за фармаколошки третман спастицитета су дате у Табели 1 (Henze и сар., 2008, de Sa и сар., 2011; Frohman и сар., 2011).

Табела 1. Фармаколошки третман спастицитета у МС (дозе лекова за одрасле)

Фармаколошки препарат	Дозирање	Нежељени ефекти	Ниво препоруке
Баклофен (перорално)	10-120 мг/дан (3-4 дневне дозе)	замор, поспаност, констипација, мучнина, повраћање	A
Тизанидин	2-36 мг/дан (1-3 дневне дозе постепена титрација)	ортостатска хипотензија, поспаност, нестабилност, сувоћа уста, потенцирање слабости	A
Баклофен (интратекално) (ЕДСС скор > 7.0)	утврђивање оптималне дозе захтева индивидуалну титрацију	епилептични напади, инфекције и дислокација катетера, неадекватно функционисање пумпе, мишићна слабост	A
Бензодиазепини Диазепам Клоназепам	2-40 мг/дан (2-4 дневне дозе) 0,125 мг-3мг/дан (често у једној вечерњој дози)	поспаност, седација, зависност, нестабилност	U
Габапентин	300-3600 мг/дан (3-4 дневне дозе)	поспаност, умор нестабилност, атаксија	U
Тетрахидроканабинол (ТХЦ) ТХЦ +канабидиол	5-20 мг/дан, перорално (2-4 дневне дозе) оромукозни спреј (1-12пута/дан)	нестабилност, умор, ексцитација, сметње концентрације	U
Триамцинолон - ацетонид (интратекално)	40 мг, на 3. дан, до 6 пута	инфекције, спинални пахименингитис	U
Ботулински токсин А (интрамускуларно)	доза зависи од препарата, понавља се на 3-6 месеци	локална парализа и атрофија	U

Замор

Замор се јавља од око 90% болесника са МС (Вганас и сар., 2000) и има негативан утицај на квалитет живота, и функционисање болесника. Препоруке за симптоматску терапију замора у МС су: отклањање или редуковање других потенцијалних фактора који могу узроковати или потенцирати замор (депресија, инфекције, хипотиреоза, терапија седативима); примена аеробног тренинга, мултимодалне рехабилитације, као и криотерапијских процедура. У фармаколошком третману замора у МС је терапија првог избора примена амантадина, а у случају изостанка његовог ефекта индикована је примена модафинила. Препоруке за фармаколошки третман замора су дате у Табели 2.

Табела 2. Фармаколошки третман замора у МС (дозе лекова за одрасле)

Фармаколошки препарат	Дозирање	Нежељени ефекти	Ниво препоруке
Амантадин сулфат (замор без поспаности)	200-400 мг/дан	депресивност, агитација, халуцинације, тремор, главобоља, нестабилност, сувоћа уста	U
Модафинил (замор са поспанашћу)	200-400 мг/дан	мучнина, нестабилност, агитација халуцинације, суицидалност, алергија, кожна оспа	U

Б) Симптоматски третман поремећаја координације

Током еволуције болести се код око 80% болесника са МС могу јавити атаксија или тремор (Mills и сар., 2007).

ПРЕПОРУКЕ ЗА СИМПТОМАТСКУ ТЕРАПИЈУ ПОРЕМЕЋАЈА КООРДИНАЦИЈЕ

- **регуларна физикална и окупациона терапија, криотерапија**
- код болесника са доминантним тремором треба, поред физикалних процедура, додатно применити **бета-блокаторе**. У случају изостанка ефекта бета-блокатора потребно је покушати монотерапију **карбамазепином, примидоном или клоназепамом**. Уколико монотерапија овим лековима не даје задовољавајући ефекат, покушати **ескалациону терапију бета-блокатором у комбинацији са антиепилептиком** (карбамазепином или примидоном или клоназепамом).

Табела 3. Фармаколошки третман атаксије и тремора у МС (дозе лекова за одрасле)

Фармаколошки препарат	Дозирање	Нежељени ефекти	Ниво препоруке
Карбамазепин	400-600 мг/дан (постепена титрација)	хематолошки поремећаји, хепатотоксичност, поспаност, алергија, кожни осип	U
Клоназепам	3-6 мг/дан (постепена титрација)	поспаност, седација, зависност, нестабилност	U
Пропранолол	2x40 мг/дан до	умор, нестабилност, оспа,	U

	320 мг/ дан (2-3 дневне дозе, постепенa титрација)	мучнина, дијареја, аритмије, артеријска хипотензија, губитак либида	
Примидон	12.5 мг увече до 750 мг/дан (три дневне дозе, постепенa титрација)	мучнина, повраћање, поспаност, седација, алергија, нестабилност, главобоља	U

В) Симптоматски третман поремећаја кранијалних нерава

Поремећаји булбомотора

Током еволуције болести око 30-50% болесника са МС развија поремећаје булбомотора. У случају пендуларног нистагмуса се примењује **габapентин** (900-1200 мг/дан) или мемантин (40-60 мг/дан), а *upbeat/downbeat* нистагмуса **баклофен** (3x5 мг/дан) (U препорука).

Дизартрија и дисфонија

Дизартрија и дисфонија су присутне код 20-62% болесника са МС. Логопедски третман је индикован када дизартрија или дисфонија значајно ометају свакодневну или професионалну комуникацију болесника. Говорну рехабилитацију треба да спроводи специјализовани тим састављен од неуролога, оториноларинголога и логопеда (Henze и сар., 2008). Технике које модификују говорни образац, медикаментозна терапија и помагала су део логопедског третмана. Примена лекова у симптоматској терапији дизартрије и дисфоније се рутински не препоручује, али код болесника са аддукторном спазмодичном дисфонијом примена Ботулинум токсина А може да доведе до побољшања (Duffy и сар., 2003).

Дисфагија

Дехидратација, малнутриција и бронхоаспирација се сматрају неодложним индикацијама због којих је неопходан покушај третмана дисфагије. Терапија дисфагије се састоји од функционалне терапије, покушаја медикаментозног третмана и осталих палијативних мера. За третман дисфагије у МС не постоје препоруке на основу контролисаних клиничких студија и искуства са овим терапијским покушајем су, доминантно, базирана на искуствима третмана дисфагије у другим неуролошким обољењима. Код болесника који захтевају исхрану преко назогастричне сонде дуже од 4 недеље потребно је применити **ПЕГ** (перкутана ендоскопска гастростома). Код болесника са дисфагијом се применом антихолинергика (Miller и сар., 1999) редукује хиперсаливација.

Г) Симптоматски третман поремећаја функције сфинктера и сексуалних поремећаја

Поремећаји микције

У симптоматском третману поремећаја микције, који се јављају у до 80% болесника са МС (Henze и сар., 2008), потребно је саветовати болесницима да уносе довољне количине течности током дана (1.5-2 л/дан), као и да не одлажу микцију (de Ridder и сар., 2005). Потребна је едукација болесника о коришћењу уложака, пелена, кондом катетера, катетера за интермитетну самокатетеризацију. Код уринарне

инконтиненције могу помоћи и бихејвиоралне технике тренинга мокраћне бешике (Subak и сар., 2002). Није индиковано упућивање урина на лабораторијски преглед код болесника од МС без постојања симптома инфекције уринарног тракта (Fowler, O'Malley, 2003).

ПРЕПОРУКЕ ЗА СИМПТОМАТСКУ ТЕРАПИЈУ ПОРЕМЕЋАЈА МИКЦИЈЕ

- код болесника са ургенцијом микције без инфекције уринарног тракта са релативно очуваном сфинктеријалном контролом, а без тежег неуролошког дефицита, од значаја су пелвичне вежбе
- лекови који се могу применити код хиперактивности детрусора су: троспијум хлорид, толтеродин, оксибутинин (Табела4), а код болесника који не реагују на медикаментозну терапију, само у специјализованим центрима, могућа је електростимулација корена С3. У случају нежељених ефеката системске примене ових лекова се може покушати са интравезикалном применом антихолинергика, капсаицина или резинифератоксина*
- уколико постоји поремећај у пражњењу мокраћне бешике, примењује се терапија антихолинергицима у комбинацији са интермитентном само-катетеризацијом (катетери за једнократну употребу, 4-6 пута/дан)
- уколико постоји хиперактивност детрусора мокраћне бешике, која је резистентна на оралне антихолинергике, разматра се терапија ботулинским токсином А (оптималне дозе још нису установљене)
- у случају тешке ноктурије се саветује примена дезмопресин-ацетата (интраназално)
- апликација сталног катетера се препоручује код болесника који су резистентни на претходно наведене терапијске покушаје**

*због малог броја студија и нежељених ефеката се ванилоиди за сада не могу препоручити,** саветује се примена силиконских катетера са антирефлуксним системом, али се фаворизује примена супрапубичних система, у оба случаја уз примену поступака за ацидификацију урина (метионином или екстрактом бруснице, ефикасност витамина Ц у овом смислу није показана)

Баклофен може да се користи у случају спастичног спољашњег сфинктера мокраћне бешике или детрусор/сфинктерне дисинергије (5 мг, 4х дневно).

Табела 4. Фармаколошки третман хиперактивности детрусора мокраћне бешике у МС (дозе лекова за одрасле)

Фармаколошки препарат	Дозирање	Нежељени ефекти	Ниво препоруке
Оксибутинин	10-15 мг/дан (2-3 дневне дозе) или 5 мг/дан (једна доза, (препарат са спорим ослобађањем) или 3,9 мг/дан 2х недељно (трансдермална примена)	сувоћа уста, опстипација, мучнина, поспаност, нестабилност, тахикардија , отежано мокрење	U
Толтеродин	2х2мг/дан	сувоћа уста, поремећаји вида и	U

		опстипација, отежано мокрење, мучнина, поспаност	
Троспијум хлорид	40-60 мг/дан	сувоћа уста, поремећаји вида и опстипација, отежано мокрење, мучнина, поспаност	U
Дезмопресин ацетат	интраназални спреј увече (20 мцг)	главобоља, мучнина, повраћање, повишење крвног притиска, хипонатриемија	U

Поремећаји дефекације

Поремећаји дефекације се јављају код око 70% болесника са МС и некада могу погоршавати неке друге симптоме болести (сметње са мокрењем или спастицитет). Циљеви симптоматске терапије ових поремећаја јесу нормализовање учесталости столице, превенција (суб) илеуса и појаве декубиталних рана. Препоруке за терапију констипације у МС су: довољни унос течности (1,5-2 л/дан), исхрана богата дијеталним влакнима; примена физикалних процедура (за вертикализацију болесника, масажа колона); примена тренинг техника за релаксацију сфинктеријалних мишића; примена лактулозе у случају тврде столице (осим ако не постоји удружено и инконтиненција столице); фацитација елеминације столице глицеринским супозиторијама или ректалном инстилацијом течности; избегавање антихолинергика и антиспастичних лекова. Нема јасних доказа о ефикасности примене прокинетика (метоклопрамид, домперидон). У случају фекалне инконтиненције се код жена са ослабљеном мускулатуром пелвичног дна саветује се пелвични тренинг, некада у комбинацији са интрааналном електричном стимулацијом, а код свих болесника се саветује примена интрааналних тампона, нега коже и превенција декубиталних рана (Henze и сар., 2008).

Сексуална дисфункција

Током еволуције болести се сексуална дисфункција може јавити код око 80% болесника са МС. Препоруке за третман сексуалних поремећаја у МС (Henze и сар., 2008) су: избегавање примене лекова, осим уколико нису неопходни, који могу провоцирати појаву еректилне дисфункције; лечење уринарних инфекција и спастицитета у доњим екстремитетима; дијагноза и терапија конфликта у партнерским односима. У случају еректилне дисфункције саветује се примена силденафила (25-100 мг, једном дневно), варденафила (10 мг, једном дневно) или тадалафила (2,5-10 мг једном дневно). У случају контраиндикација за примену ових лекова или појаве интолеранције на њихову примену, саветује се сублингвална примена апоморфина (у специјализованим центрима) или интракавернозна или трансуретрална примена алпростатида. Код жена које пате од губитка либида или диспареуније се може размотрити примена хормонских препарата (тиболон). Код диспареуније могу бити од помоћи лубриканти за локалну апликацију.

Д) Симптоматски третман когнитивних и психолошких/психијатријских проблема

Когнитивни поремећаји

Когнитивни поремећаји се могу јавити код око 70% болесника са МС и довести до значајне редукције професионалних и социјалних интеракција болесника. Од посебног значаја је информисање болесника и његове породице о постојању и формама когнитивних поремећаја у МС. Медикаментозни третман, укључујући онај антихолинестеразним лековима нема доказане ефекте на побољшање когнитивних сметњи код болесника са МС (O'Carroll и сар., 2012).

Мултимодална неуропсихолошка рехабилитација је кључна за третман когнитивних поремећаја код болесника од МС.

Депресија

Депресивност постоји код око 50% болесника са МС и често може бити удружена са замором или когнитивним поремећајима (Chwastiak и сар, 2002).

Структурирана психотерапија има кључну улогу у третману депресије у МС, а медикаментозна терапија треба да се спороводи према водичу за терапију депресије (Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, 2011).

Е) Симптоматски третман бола, пароксизмалних симптома и епидептичних напада

Различити болни симптоми се у МС могу јавити у до 86% болесника, и често захтевају мултидисциплинарни терапијски приступ. За сада су докази о ефикасности већине лекова који се користе у третману болних синдрома у МС ограничени и препоруке за њихову употребу су углавном базиране на показаној ефикасности у третману болних синдрома у другим неуролошким обољењима (Henze и сар., 2008). У третману болних синдрома у МС се препоручује у случају:

-болних дизестезија и неуропатског бола-примена амитриптилина (25-150 мг/дан), карбамазепина (200-1600 мг/дан), габапентина (300-2400 мг/дан), ламотригина (200-400 мг/дан), прегабалина (150-600 мг/дан) или топирамата (200-300 мг/дан) у дозама које треба постепено повећавати (у монотерапији или комбинованој терапији);

-артралгија, болова у кичменом стубу- корекција постуралности, оптимизација употребе помагала, индивидуализована физикална терапија, примена аналгетика; - главобоље - третирати према водичу за третман главобоље (Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, 2005).

Пароксизмални симптоми

Најразличитији пароксизмални симптоми се јављају код 10-20% болесника са МС (Henze и сар., 2008). Овим болесницима треба саветовати избегавање положаја тела и покрета, температурних или других сензорних стимулуса који могу провоцирати појаву пароксизмалних симптома. Болесницима код којих се јавља Uhthoff-ов феномен треба саветовати различите методе расхлађивања.

Терапија првог избора је карбамазепин (100-1200 мг/дан), а уколико он нема задовољавајући терапијски ефекат, или се јављају неподношљива нежељена дејства, уводи се терапија другог избора: ламотригин (до 400 мг/дан), габапентин (до 2400 мг/дан), окскарбазепин (у случају тригеминалне неуралгије, 600-1200 мг/дан), фенитоин (50-300 мг/дан), клоназепам (0,125-3 мг/дан), топирамат (у случају

тригеминалне неуралгије, до 300 mg/дан) или валпроат (15 то 60 мг/кг/дан). У случају тешког хемифацијалног спазма који је рефрактаран на претходно наведену терапију, индикована је терапија ботулинским токсином А

Код болесника са тригеминалном неуралгијом (ТН) који нису имали повољан терапијски одговор на примену антиепилептика, може се као адјувантна терапија увести баклофен (15-60 мг/ дан, у три дневне дозе) или покушати терапија аналогом простагландина Е1 (мисопростол, 600 микрограма/дан (DMKG Study Group, 2003). Код болесника са ТН који немају позитиван терапијски одговор на медикаментозни третман се може покушати са применом неуроаблативних процедура перкутаном радиофреквентном ризотомијом или ризотомијом глицеролом или радиохируршких метода (енгл. "gamma-knife"). Неурохируршке методе неуроваскуларне декомпресије код болесника са МС у третману ТН се не препоручују (de Sa и сар., 2011).

Епилептички напади

Код болесника са МС се епилептички напади јављају код 0,9-7,5% болесника. Терапију антиепилептицима треба започети и након првог епилептичког напада у МС уколико се закључи да је био узрокован постојањем епилептогене лезије изазване МС, према генерално прихваћеним препорукама за лечење епилепсије. Уколико се појава епилептичког напада може приписати релапсу болести, треба применити прво терапију релапса, а увођење антиепилептичне терапије одложити до евентуалне појаве другог епилептичког напада (Henze и сар., 2008).

Опште препоруке за спровођење физикалне рехабилитације

Физикалну рехабилитацију болесницима са МС од самог почетка болести треба да пружа мултидисциплинарни тим који, поред неуролога, треба да чини медицинска сестра, физијатар, физиотерапеут, радни терапеут, логопед, неуропсихолог, психолог, социјални радник, а по потреби се у овај тим могу укључити нутрициониста, и ортопед. Циљеви рада овог тима треба да буду: едукација болесника и породице о самој болести, њеним последицама, психолошка подршка болеснику и члановима породице, а поред рехабилитационих процедура у симптоматској терапији (напред описаних), потребно је спроводити физикалну терапију у случају постојања поремећаја моторике, али и примењивати технике адаптационог тренинга. У даљем току болести је потребно усмерити болеснике на индивидуализоване рехабилитационе програме у амбулантним неурорехабилитационим јединицама, уз могућност обезбеђивања рехабилитационих процедура и у кућним условима (када је то неопходно). Код болесника код којих транспорт до амбулантних јединица није могућ, као и оних који имају ограничену покретљивост, рехабилитацију би требало спроводити у рехабилитационим установама стационарног типа, у којима је рад базиран на интегрисаним рехабилитационим програмима (European Multiple Sclerosis Platform, 2012).

ЛИТЕРАТУРА

1. Filippi M, Rocca MA, Arnold DL, Bakshi R, Barkhof F, DeStefano N, et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006;13:313-325.
2. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, Ohman S, Racke MK, Sharief M, Sindic CJ, Sellebjerg F, Tourtellotte WW. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005;62:865-70.
3. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr., Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-78.
4. Henze T, Toyka KV, Rieckmann P. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. European Multiple Sclerosis Platform, 2008.
5. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001;7:115-121.
6. Lublin FD, Reingold SC. The National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-11.
7. Mc Donald I, Compston A. Symptoms and signs. In: McAlpine's Multiple Sclerosis. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:285-346.
8. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14:1157-74.
9. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255:1449-63.
10. ***Neurological disorders: Public health challenges. Geneva, World Health Organization, 2006.
11. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
12. Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011;24:230-237.
13. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12:939-46.

НАПОМЕНА: Водич садржи укупно значајно већи број референци које због потребе простора штампе нису наведене у тексту већ се налазе на интернет страници.