

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ ЗА
ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ
МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ**

Пројекат израде националних водича добре клиничке праксе финансирао је пројекат Министарства здравља Републике Србије „Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS”

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење мултипле склерозе

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Издавач: Министарство здравља Републике Србије

Уредник: проф. др Надежда Човичковић Штернић, председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Лектор: Драгана Раковић

УВОДНА РЕЧ

Водичи клиничке праксе треба да унапреде квалитет здравствене заштите, допринесу унапређењу свих дијагностичких и теоријских процеса у медицини кроз побољшање шансе пацијената да оздраве и рехабилитују се на најбољи могући начин. Водичи представљају препоруке за одговарајући третман и негу, базиране на најбољој постојећој пракси. Иако помажу здравственим радницима у обављању посла, не могу представљати замену њихових знања, професионалних способности и индивидуалног приступа пацијентима.

Министарство здравља Републике Србије препознало је значај примене водича при дијагнози и лечењу пацијената базираних на најадекватнијим примерима из теорије и праксе и оформило Републичку стручну комисију за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе. У оквиру пројекта „Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS” током 2013. године израђено је тринаест, а у оквиру пројекта „Унапређење рада службе за здравствену заштиту жена у области заштите репродуктивног здравља и планирања породице” израђен је један национални водич, и они треба да послуже здравственим радницима као олакшица у њиховом свакодневном раду.

Уверена сам да су водичи значајан путоказ у лечењу и нези пацијената, да ће бити корисни за даљи развој и изједначавање стандарда, едукацију здравствених радника. Сигурна сам да ће водичи имати утицаја и на побољшање комуникације између здравствених радника и пацијената, да ће их стручна јавност проучити и примењивати, а да ће корисницима здравствених услуга и широј јавности подићи ниво информисаности о одређеним областима у здравству.

Захваљујем свим колегама који су уложили труд и били ангажовани на изради водича, а посебну захвалност желим да изразим проф. др Надежди Човичковић Штернић као председнику Републичке стручне комисије, која је координирала комплетан рад свих укључених, као и руководиоцима радних група за поједине области: проф. др Елки Стефановој, проф. др Јелени Друловић, др Славку Јанковићу, проф. др Душици Лечић Тошевски, доц. др Ивану Палибрку, проф. др Марији Митић Миликић, проф. др Весни Бумбаширевић, проф. др Владимиру Пајину, проф. др Немањи Дамјанову, проф. др Бранислави Глишић, доц. др Владану Вукчевићу, др Ивици Младеновићу, проф. др Божи Трбојевићу и др. сц. мед. Катарини Седлецки.

Министар здравља

Проф. др Славица Ђукић Дејановић

УВОДНА РЕЧ УРЕДНИКА

Национални водичи за дијагностику и лечење одређених болести заснивају се на принципима добре клиничке праксе и на медицини заснованој на доказима, што и представља основни постулат. На тај начин се омогућава формирање јединственог дијагностичког и терапијског приступа болесницима широм Србије, обезбеђује се равноправност сваког болесника, то јест могућност да добије исти третман без обзира на то да ли се лечи у мањем здравственом центру или у здравственој установи терцијарног нивоа заштите.

Осим тога, у садашњој преплављености бројним информацијама, лекару-практичару често представља проблем да изабере право решење, те водич треба да пружи сигурност правилног избора и најадекватнијег поступка у датим околностима.

Коначно, национални водичи представљају вид континуиране медицинске едукације, која се обавља кроз процес имплементације лекарима са сва три нивоа здравствене заштите.

Национални водичи добре клиничке праксе представљају дело радних група и рецензената, састављених од најеминентнијих домаћих експерата за поједине медицинске области, номинованих од стране Републичке стручне комисије за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе Министарства здравља Србије. Основни задатак радних група био је да уједине своју стручност, податке добијене претраживањем најсавременије литературе и да све то усагласе са социоекономском стварношћу у Србији и нашим здравственим системом, што свакако није био лак задатак.

Овакви типови националних водича добре клиничке праксе већ постоје у многим развијеним земљама (нпр. NICE и SIGN у Великој Британији).

Наши експерти су имали на располагању Водич за израду националних водича добре клиничке праксе, који им је дао основне смернице о начину прикупљања и анализирања литературе, писања водича и посебно градацији нивоа доказа и степена препорука.

Најзад, национални водичи добре клиничке праксе немају обавезујући карактер; на савести сваког лекара је да у лечењу свог болесника примени оно што тренутно важи као најефикаснији дијагностички и терапијски принцип у свету.

Председник Републичке стручне комисије
за израду и имплементацију водича добре
клиничке праксе

Проф. др Надежда Човичковић Штернић

НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА

Ниво доказа А: докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних контролисаних студија. Рандомизоване студије са ниским лажно позитивним и ниским лажно негативним грешкама (висока поузданост студија)

Ниво доказа Б: докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије. Рандомизоване студије са високо лажно позитивним или негативним грешкама (ниска поузданост студије)

Ниво доказа Ц: консензус експерата

ДКП (добра клиничка пракса): ниво доказа је заснован на неконтролисаним студијамаа или на искуству експерата који су учествовали или учествујуу изради европских/светских водича

Степен препоруке I: постоје докази да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна

Степен препоруке II: стања у којима су мишљења и докази супротстављени

Степен препоруке IIa: процена ставова/доказа је у корист употребљивости

Степен препоруке II b: примењивост је мање документована на основу доказа

::

Степен препоруке III: стања за која постоје докази или генерално слагање да процедура није применљива и у неким случајевима може бити штетна

Степен препоруке IV: на основу неконтролисаних студија, појединачних случајева или експертског мишљења

√ : препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич

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

Проф. др Слободан Војиновић

ванредни професор, Клиника за неурологију, Клинички центар Ниш, Ниш

Проф. др Евица Динчић

ванредни професор, Клиника за неурологију, Војномедицинска академија, Београд

Асс. др Шарлота Месарош

Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

Асс. др Ирена Дујмовић Башироски

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

председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, 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 два и по милиона људи, а студије преваленције у Србији указале су 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 (енг. *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 (енг. *evidence based medicine*).

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

Шема рангирања нивоа доказа

Класа	Врста студија	Ниво доказа
Класа I	Проспективна, рандомизована, контролисана клиничка студија са „слепом” проценом исхода у репрезентативној популацији. Тражено је следеће: а. примарни исходи су јасно дефинисани б. ексклузиони/инклузиони критеријуми су јасно дефинисани в. адекватан број искључених и унакрсно замењених је довољно низак г. релевантне улазне карактеристике приказане и суштински еквивалентне у терапијским групама или	A

	спроведено адекватно статистичко прилагођавање за разлике	
Класа II	Проспективна кохортна студија спарених група у репрезентативној популацији са „слепом” проценом исхода која испуњава наведено под а–г или рандомизована контролисана студија (РКС) у репрезентативној популацији којој недостаје један од критеријума наведених у тачкама а–г	Б
Класа III	Све друге контролисане студије (које укључују добро дефинисане контроле за праћење природног тока или болеснике који служе као сопствене контроле) у репрезентативној популацији, у којој је процена исхода независна од третмана болесника	Ц
Класа IV	Докази из неконтролисаних студија, серије случајева, прикази случајева или мишљења експерата	Консензус експерата

Степени препоруке

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

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

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

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

IV = Консензус експерата

U (енг. unknown, uncertain) = Непознат, неизвестан степен препоруке

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 релапсоремитентан (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, траје 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.) не сматра се 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 карактерише се стабилним стањем болесника без прогресије између појединачних егзацербација. Релапси могу да се јављају са различитом учесталашћу, која просечно износи око један релапс годишње, са тенденцијом смањивања фреквенције са дужим трајањем болести. Функционално оштећење које настаје током релапса обично се одржава недељама, па и месецима, а некада је и перзистентно (непотпуна ремисија). Заостала оштећења после релапса временом се 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 секундарнопрогресивне МС, која се карактерише спором прогресијом са релапсом или без релапса, минорних ремисија и платоа (Weinshenker и сар., 1989; Lublin и Reingold, 1996). Прогресија означава континуирано погоршање неуролошког оштећења током најмање шест 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 означава се као примарно-прогресивна (ПП). За њу је карактеристично прогресивно погоршање 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, и тада 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 бреме 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 основан је 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 две 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 него код мушкараца. У популацијама у којима је болест честа, целоживотни ризик оболевања од МС је један 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 знатно 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 показала је 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), 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 показале су 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 педесетоодишњој анализи преживљавања у западној Норвешкој (студија Хордаланд) регистрована је медијана преживљавања особа са МС од 41 године у поређењу са 49 година у по узрасту и полу одговарајућој 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 живеле су у просеку 48 година од почетка симптома и достизале старост од 77 година, а њихов животни век био је за шест 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 бета1б 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 бета1б, без обзира на дозу, знатно доприноси побољшању преживљавања и смањењу укупног морталитета код особа са РРМС у поређењу са плацебо групом (ниво доказа Ц).

ПАТОГЕНЕЗА

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

Највероватније је почетак болести повезан са факторима спољашње средине. Тако се, након контакта са агенсом из спољашње средине (вируси, бактерије и 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 ЦНСа 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 IL12, IL23, интерферон IFN-gama, фактор туморске некрозе TNF-alfa), 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 (IL4, IL5, IL13) и фактор трансформације раста (TGF) beta 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 запаљенским 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 можданом 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, мождано стабло, оптички нерв, мали мозак и кичмена мождина су места где се лезије најчешће јављају.

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, мождано 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 можданог 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 током 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 спастичитет, 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 знатно 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 1423% 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 трећине 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. Ретко могу 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 именована, 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% оболелих од МС. Обично је блага и делом је реакција на саму болест. Праћена је поремећајима спавања и анксиозношћу. Самоубиство је такође чешће него у општој популацији. Психијатријски симптоми се ретко јављају као иницијални (код око 1% болесника). Психотична епизода се такође може јавити током болести, а ретко и као иницијални симптом (Haussleiter и сар., 2009).

Поремећаје сфинктера има око 80% болесника, и то је сигурно један од симптома који највише онеспособљавају. 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, везикоуретералног рефлукса, хидронефрозе и бубрежне инсуфицијенције.

Поремећаји функције црева јављају се код око 46–68% болесника и односе се чешће на опстипацију, а ређе и на фекалну инконтиненцију. Ови симптоми знатно 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 смањен либидо. Секундарна сексуална дисфункција јавља се због замора, инконтиненције, мишићне слабости, спастицитета, поремећаја хода, болова и других непријатних сензација, когнитивне дисфункције и нежељених дејстава 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 (Induguwa и сар., 2012).

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 на то 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 система (ЦНС), препоручени од стране Интернационалне комисије за дијагнозу МС, тзв. ревидирани Мекдоналдови 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 Мекдоналдових критеријума заснивају се, 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 могу се 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 параклиничких 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 две од следеће четири локализације:	
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 две од четири локализације!

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

Постоје два начина да се докаже дисеминација у времену помоћу МР:

1. појава нове T2 промене и/или промене која се пребојава контрастом без обзира на то када је урађен референтни снимак;
2. истовремено присуство асимптоматске T2 промене која се не пребојава контрастом и асимптоматске промене која се пребојава контрастом било када од почетка првог атака (довољан један МР снимак).

Преглед ликвора у дијагностици МС

Иако се током вишедеценијског периода дијагноза МС знатно ослањала на преглед ликвора (због недоступности и цене прегледа МР), са развојем нових Мекдоналдових критеријума важност прегледа ликвора је полако јењавала, да би у последњој ревизији дијагностичких критеријума задржао своје место међу критеријумима 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).

Дијагностички алгоритми

У тексту који следи биће приказани алгоритми за постављање дијагнозе РРМС (Табела 3) и ППМС (Табела 4). Такође, у Табели 3 представљен је 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 атака болести, односно омогућили су 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 атака; Објективни клинички знаци две или више лезија	НИКАКВИ*
Два или више атака; Објективни клинички знаци једне лезије	<u>ПОТВРДА ДИСЕМИНАЦИЈЕ У ПРОСТОРУ</u> (један од два следећа услова) 1. МР дисеминација (Табела 1) ИЛИ 2. Сачекати други атак болести
Један атак (КИС) <u>Објективни клинички знаци две или више лезија</u> (мултифокални клинички изоловани синдром који указује на МС)	<u>ПОТВРДА ДИСЕМИНАЦИЈЕ У ВРЕМЕНУ</u> Један од два наведена услова: 1. МР дисеминација (Табела 2) или 2. Сачекати други атак болести

<p>Један атак (КИС) <u>Објективни клинички знаци једне лезије</u> (монофокални клинички изоловани синдром који указује на МС)</p>	<p><u>ПОТВРДА ДИСЕМИНАЦИЈЕ У ПРОСТОРУ (Табела 1)</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 на то 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 Мекдоналдовим критеријумима уведен као неопходан за постављање дијагнозе ППМС јесте континуирана прогресија неуролошког дефицита током годину дана. Додатно, неопходно је да буду испуњена и два од понуђена три услова приказана у Табели 4.

Табела 4. Дијагностички критеријуми за примарно прогресивну мултиплу склерозу

<p style="text-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 промене у најмање једној 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: интратекална синтеза олигоклоналног IgG методом изоелектричног фокусирања и/или повишен IgG индекс</p>

МР – магнетна резонанца

* Симптоматске промене на нивоу možданог стабла и кичмене мождине не узимају се у обзир приликом испуњавања критеријума

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

- | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 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 оболелих од МС

Типичан налаз за МС је постојање мултиплих зона повишеног интензитета сигнала (хиперинтензивне зоне) на $T2w$ ($T2\text{-weighted}$) секвенци и *proton density* (ПД) секвенци, чија су предилекциона места перивентрикуларна бела маса, корпус калозум, дубока бела маса, инфратенторијални региони мозга (мождано стабло и церебелум), 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 три милиметра);
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

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); ц) промене у корпус калозуму и д) 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: демијелинизације, 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 $T1w$ ($T1\text{-weighted}$) секвенци активних промена, хомогено или рубно. Промене које се приказују као хипоинтензне на $T1w$ а не

пребојавају се контрастом означавају се као „црне рупе” (енг. *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 оболелих од МС

МР је суверена метода за откривање промена у КМ. Однедавно 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 дуго била 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 оболелих од МС:

1. приказују се као ХИЗ промене на Т2w и ПД секвенци;
2. обично имају „изглед цигарете” на сагиталним пресецима;
3. имају афинитет ка дорзалним колумнама КМ;
4. њихова дужина мора бити најмање три милиметра, 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

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 ц) 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 наметала је потребу за утврђивањем прецизних критеријума за интерпретацију налаза на МР код болесника код којих се сумња на МС ради постизања максималне сензитивности, али и специфичности. Ригидност и компликованост претходно важећих критеријума (Tintore и сар., 2000) огледала се, између осталог, у чињеници да су они узимали у обзир, поред локализације и броја промена у одређеним предилекционим регионима у мозгу, и њихову активност. С друге стране, њихов недостатак се огледао у томе што се променама које се могу детектовати на нивоу КМ код оболелих од МС, а

представљају једно од важних предилекционих места за развој патолошког процеса, није придавао довољан значај. Оригинални Мекдоналдови 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 MAGNIMS (енг. *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 показали су нешто мању специфичност (59,4%) у односу на оригиналне критеријуме из 2001. године (68,3%) и ревидиране Мекдоналдове 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%). Важно је нагласити да нови критеријуми за доказивање дисеминације у простору не захтевају примену контраста у случајевима у којима је дисеминација у времену већ клинички доказана, што је вишеструко корисно.

Дефинисање МР критеријумима за доказивање дисеминације у времену које ће омогућити постављање дијагнозе МС код болесника са клинички изолованим синдромом (КИС), односно првим атаком који потенцијално указује на МС, имало је нешто динамичнију еволуцију. Током последњих десетак година постојала је тенденција максималног скраћења времена потребног за дијагностиковање МС након КИС предлагањем различитих критеријума за објективизацију дисеминације у времену (Polman и сар., 2011), који су довели до најновијих критеријума групе MAGNIMS, 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 у Табели 2, у поглављу о дијагностици МС) показују нешто мању сензитивност (45,2%) али подједнаку специфичност (86,8%) у постављању дијагнозе МС након КИС у односу на претходне критеријуме.

Не постоје прецизне препоруке за учесталост којом треба пратити налазе МР код оболелих од МС у свакодневној пракси, посебно код нетретираних 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 увећава се адекватним преаналитичким поступцима са узорцима. Саветује се (консензус експерата): 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 накнадно је 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 неопходно је познавање распона нормалних вредности анализираних параметара (Табела 1).

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 = ликворско/серумски коефицијент глукозе

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

Међутим, много сензитивнија и специфичнија метода за процену интратекалне синтезе IgG од квантитативних метода (IgG индекса и нелинеарних формула) јесте 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 приказан је у 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 ($\leq 0,9$ г/л)	10
Број ћелија (/микролитар)	нормалан	40
	5–30	55
	> 30	5
Цитолошки фенотип у ликвору	лимфоцити, моноцити, плазма ћелије	–
Инtrateкална синтеза IgG (квантитативно)	повишен IgG индекс	82
Инtrateкална синтеза олигоклоналних трака IgG (квалитативно)	≥ 4 траке	96
	2–3 траке	98
Гликорахија*	нормална	–
L-лактат (ммол/л)	нормалан	–

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

* ликворско/серумски глукозни коефицијент

Расположиви научни докази (ниво доказа A) подржавају примену ИЕФ за постављање дијагнозе МС (Deisenhammer и сар., 2006). Обрасци налаза ИЕФ ликвора и серума у МС који указују на постојање инtrateкалне 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 инtrateкалне синтезе олигоклоналних IgG код болесника са МС одражава се 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 инtrateкалне синтезе олигоклоналних IgG трака код болесника са КИС повећава вероватноћу раније конверзије КИС у клинички дефинитивну МС (Tintoré и сар., 2008).

Анализа инtrateкалне синтезе IgA, било квантитативним било квалитативним методама, нема значаја у рутинском раду за дијагнозу МС, док се одређивање инtrateкалне 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 инtrateкалне синтезе олигоклоналних IgG трака не искључује дијагнозу МС, али налаже разматрање других диференцијално-дијагностичких могућности (Fredrikson, 2010). Друге дијагностичке могућности неопходно је размотрити и у случају постојања бар једног од наведених налаза:

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

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 МС од других обољења са сличном клиничком или неурорадиолошком презентацијом.

Клинички симптоми су од значаја за диференцијалну дијагнозу МС.

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

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

Код лезија кичмене мождине често се јављају парцијална мијелопатија, Лермитов знак, ургенција или инконтиненција урина, ерекtilна 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 МС су (Rolak, Fleming, 2007):

1. **друге демиелинизационе болести** (спектар неуромијелитис оптика, акутни дисеминовани енцефаломијелитис, централна склероза, Шилдерова болест);
2. **аутоимунске инфламаторне болести** (неуролупус, антифосфолипидни синдром, Сјегренов 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, Виллова болест);
4. **васкуларне болести** (церебрална аутозомно-доминантна артериопатија са супкортикалним инфаркнима и леукоенцефалопатијом – КАДАСИЛ, супкортикална 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 демијелинизациони 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, синингомјелија, Арнолд-Кијари малформација, цервикална спондилотична мијелопатија, интоксикације органским растварачима);
9. **психијатријски поремећаји** (соматизациони или конверзивни).

Највеће диференцијално дијагностичке дилеме у постављању дијагнозе МС односе се на друге демијелинизационе болести, у првом реду обољења из спектра неуромијелитис оптика и акутни дисеминовани енцефаломијелитис.

Обољења из спектра неуромијелитиса оптика

Неуромијелитис оптика (НМО) је тешко, инфламаторно и демијелинизационо обољење централног нервног система (ЦНС) за које се доскора сматрало да је само једна од могућих, тежих варијанти клиничког испољавања МС. Данас се зна да су патогенеза, прогноза, хистопатолошки налази и терапијски приступ потпуно другачији него што је то код МС (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 (Graberg 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 знатно чешће од мушкараца (5–10:1) са односом мушкараци – жене који је знатно већи него у МС (2:1).

У НМО спектар, поред НМО, спадају и рекурентни билатерални оптички неуритис, атипичне форме НМО са лезијама у мозгу, лонгитудинално-екстензивни трансверзални мијелитис (ЛЕТМ) и азијска оптикоспинална МС. 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 МС могу помоћи клиничке карактеристике болести, али и лабораторијски налази и налази на МР кичмене мождине и мозга. Клиничке манифестације оптичког неуритиса могу бити сличне као у МС, 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 могу се детектовати и у серуму и у ликвору и специфични су биомаркер овог обољења, ра су онедавно укључена у дијагностичке критеријуме. У циљу постављања дијагнозе НМО неопходно је постојање оптичког неуритиса удруженог са мијелитисом и два од три следећа критеријума: лезија кичмене мождине која у дужини превазилази три 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% оболелих од 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 пет 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 реч о клиничкој слици, неопходно је да буду испуњена оба критеријума: мултифокални неуролошки дефицит и присуство енцефалопатије (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 три 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 нервног система и мишића, у овом обољењу могу се 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 разматрати 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. Инtrateкални 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 симптомима. 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 код болесника са МС често се 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. Инtrateкална синтеза IgG описана је код 15–80% ових болесника.

Антифосфолипидни синдром (АФС) може се јавити као примарни поремећај или у склопу друге болести везивног ткива, најчешће СЛЕ (Cuadrado и сар., 2004). Неуролошки симптоми могу се 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, јављају се 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 (Vital 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 показати постојање фокалних или мултифокалних лезија у паренхиму мозга и кичмене мождине, а перивентрикуларне лезије у белој маси могу подсећати на оне код МС. Међутим, овде се срећу и појачање интензитета сигнала можданица, хидроцефалус, а некада и интракранијална хеморагија, који нису уобичајени у МС.

ТЕРАПИЈА РЕЛАПСА

Погоршање мултипле склерозе (МС) (релапс, егзацербација, атак) основна је 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 којем често доминира поремећај покретљивости, подједнако је важно и спровођење раног физикалног третмана ради бржег опоравка. Такође је, у појединим случајевима, посебно када је реч о тешким релапсима, 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 користе у лечењу МС од 1950. године и данас представљају терапију избора у лечењу релапса болести. Њихова делотворност заснива се 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 запаљенског 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) прихваћена је као терапија избора и златни стандард лечења релапса МС (ниво доказа А) 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 ИВ примене постиже високе концентрације унутар централног нервног система. Примењује се у трајању од три до пет 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 која је примала плацебо, демонстрирана је у три рандомизоване, двоструко-слепе плацебо контролисане студије, иако на малом броју болесника, у којима је МП примењиван у високом дозама ИВ или орално (нивои доказа А и Б).

Одлуку да ли треба наставити терапију пероралним путем са постепеним смањењем дозе стероида (енг. *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 три дана ИВ примене МП од 1000 мг препоручује се да се настави са пероралним постепеним смањењем дозе стероида (ниво доказа Б) (Sellebjerg и сар., 2005).

Уколико није могуће спровести ИВ терапију МП, може се спровести перорална терапија МП, 500 мг дневно током пет 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 три до пет 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 након 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 две недеље (прве недеље 8 мг дневно, затим четири дана 4 мг/дан, затим два дана 2 мг/дан). Поређење ефикасности примене пулсне терапије и дексаметазона спроведено је 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 пулној терапији (ниво доказа Ц).

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 кад захтевају њено обустављање (Lyons и сар., 1988; Ontaneda, Rae-Grant, 2009) (Табела 1). Изузетно ретко може доћи до озбиљних нежељених ефеката, као што су: 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 (нпр. 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 са гастроентерологом. 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 довести до потенцирања психотичних манифестација, па ове болеснике треба третирати искључиво у болничким условима, уз консултацију са психијатром. 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

несаница и блага еуфорија
анксиозност
метални укус у устима
повећан апетит и пораст телесне тежине
црвенило лица и појачано знојење
главобоља
болони у мишићима
пад краткорочног памћења
појава модрица*
манија или психоза*
мучнина и повраћање*
бол или нелагодност у желуцу**
панкреатитис*
срчане аритмије*
упорно штуцање*
хипокалиемија*

Рани нежељени ефекти који се јављају код болесника са преципитирајућим факторима ризика

улкусна болест
дијабетес
хипертензија
акне
депресивност

Нежељени ефекти понављаних терапија***

остеопороза
постериорна супкапуларна катаракта
масна јетра
подложност инфекцијама

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

Терапијска измена плазме

Терапијска измена плазме (ТИП) (плазмафереза, афереза) примењује се код болесника са тешким релапсима који немају повољан терапијски одговор на стандардну кортикостероидну терапију (ниво доказа Б) (Sellebjerg и сар., 2005). Спроводи се у специјализованим центрима који су опремљени за извођење ове процедуре, а препорука је да се обави пет до седам циклуса измене плазме током две недеље, а при свакој процедури саветује се измена 1–1,5 волумена плазме, уз супституцију плазме албуминима и кристалоидним растворима (Szczepiorkowski и сар., 2010). ТИП треба започети најкасније унутар четири до шест 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 2 г 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 позитиванефекат ТИП.

Тачан механизам како ТИП остварује позитиван терапијски ефекат током релапса у МС није познат. С обзиром на то 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 обухватили су ограничен број болесника, због чега је Америчко удружење за аферезне поступке примену ТИП у третману релапса у МС сврстало у ниво доказа Б (Szczepiorkowski и сар., 2010).

Табела 2. Алгоритам за терапију релапса у МС

Што пре започети пулсну терапију	три до пет 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 четири дана, затим 20 мг четири дана, затим 10 мг четири дана)
Уколико није остварено побољшање са пулсном терапијом након две недеље од њеног започињања применити	три до пет дана, 2000 мг МП дневно, у ИВ инфузији у 100 мл 0,9% NaCl, уз гастропротекцију; могуће је потом наставити са постепеним смањивањем дозе ИВ МП или пронизона перорално,

	према процени тежине клиничке слике
Уколико претходне терапијске стратегије нису довеле до побољшања	применити терапијску измену плазме (ТИП) у специјализованим центрима, две недеље после завршене стероидне терапије, а унутар шест недеља од започињања релапса
Уколико се током пулсне терапије јави прогресија неуролошког дефицита	може се раније започети примена доза од 2 г МП дневно или започети ТИП, који 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 (енг. *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, а за које је до данас у свету доказана успешност (енг. *evidence based*) у лечењу ове болести.

Интерферон-бета и глатирамер-ацетат у терапији мултипле склерозе

Први лекови из групе *evidence based* ДМТ МС, доступни у свету од раних деведесетих година, јесу 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 антиинфламаторним 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 одобрена је за третман релапсно ремитентне (РР) МС на основу нивоа доказа А (Duddy и сар., 2011). Тако се AVONEX апликује и. м. једном недељно (30 мг), BETAFERON с. к. сваки други дан (250 мг) и REBIF с. к. три пута недељно (22 или 44 мг). Иако механизми којима ИФН-бета остварује своје ефекте нису у потпуности расветљени, претпостављено је неколико модела његовог дејства и они укључују, између осталих: инхибицију Т-ћелијске активације и пролиферације, апоптозу аутореактивних Т-ћелија, индукцију регулаторних Т-ћелија, инхибицију миграције леукоцита преко

крвно-мождане баријере, модулацију цитокина и потенцијалну антивирусну активност (Dhib-Jalbut и сар., 2010).

Глатирамер ацетат (COPAXONE®) је синтетски кополимер 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 антиинфламаторне 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 м, с. к. инјекцијама и његова примена је одобрена за РРМС на основу ефективности која је потврђена у студијама I класе, што одговара нивоу доказа А (Goodin и сар., 2002).

Све наведене стожерне студије III фазе за ИФН-бета спроведене као двогодишња, двоструко-слепа, рандомизована плацебо контролисана испитивања указале су (ниво доказа А) на значајну редуцију учесталости релапса (за око 30%) и побољшање налаза на МР који се односе на параметре активности болести код болесника са РРМС (ниво доказа А) (Табела 1). Поред тога, у овим студијама третман МС применом ИФН-бета довео је 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 (ниво доказа Б). Применом ГА у овој популацији болесника са МС показани су слични ефекти на смањење клиничке и МР активности у рандомизованим контролисаним студијама (ниво доказа А) (Goodin и сар., 2002), а у појединим (ниво доказа Ц) указано је на повољан ефекат на МР који се тиче тежине болести (запремина лезија на T2 секвенци) и стабилизацију ЕДСС (ниво доказа Ц) (Goodin и сар., 2002).

Табела 1. Студије релапсно-ремитентне мултипле склерозе са нивоом 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)	ИНФб-1а	– 30 мцг и. м./недељно	Број релапса годишње – 0,61	Процент прогресије – 21,9%

		– плацебо	– 0,90	– 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)

ИНФб – 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 ИНФ-бета 1а и. м. (AVONEX, 30 мцг, једанпут недељно) са:

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

б) ИНФ-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), говори у прилог вероватног дозно-зависног терапијског одговора ИНФ-бета (ниво доказа Б) (Goodin и сар., 2002).

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

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

б) ИНФ-бета 1а с. к. (REGARD) (Mikol и сар., 2008) нису показале постојање клинички значајне разлике у ефективности између третмана применом ИНФ-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 три 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 је да сва три препарата ИФН-бета доводе до значајне редукције учесталости атака и оптерећења патолошким променама на МР (Goodin и сар., 2002). Међутим, само у једној од две студије нивоа доказа А (Табела 2) показано је да ИФН-бета 1б доводи до значајне редукције у прогресији онеспособљености за 1. степен Проширене скале степена онеспособљености (енг. *Expanded Disability Status Scale*, ЕДСС) (Karras и сар., 1998), што у осталима није потврђено. На основу спроведених студија, Поткомитет за терапијску и технолошку процену (ТТА) Америчке академије неуролога (ААН) дао је степен препоруке I за третман СПМС са релапсима применом ИФН-бета, док је његова ефективност у СПМС без релапса означена као несигурна (степен препоруке U). 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 (степен препоруке U) (Goodin и сар., 2002).

Табела 2. Студије нивоа доказа А за секундарно прогресивну мултиплу склерозу

Студија	Назив лека	Доза	Резултати	
			Број релапса годишње	Вероватноћа одсуства прогресије: 1 година, 2 године
Eur Group (1998)	ИНФб-1б	– 250 мцг с. к./сваки 2. дан	– 0,44	– 0,71 – 0,81
		– плацебо	– 0,64	– 0,53 – 0,65
SPECTRIMS (2001)	ИНФб-1а	– 44 мцг с. к./3 пута недељно	– 0,50	Progression hazard ratio (ИНФб vs. плацебо) код болесника са релапсом HR = 0,74
		– 22 мцг с. к./3 пута недељно	– 0,50	
		– плацебо	– 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 одложити 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 указале су на одлагање времена конверзије у Мекдоналдову или КДМС и редукцију кумулативне вероватноће развоја

КДМС код особа са КИС, које започињу рану терапију применом: 1) ИФН-бета 1а и. м. 30 мцг једанпут недељно (Avonex, CHAMPS студија) (Jacobs и сар., 2000); 2) 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) (Kappos и сар., 2006); 4) ГА 20 мг/дневно (Coraхone, PreCISe студија) (Comi и сар., 2009); и недавно 5) ИФН-бета 1а с. к. 44 мцг три пута недељно (Comi и сар., 2012).

Табела 3. Студије клиничког изолованог синдрома са нивоом доказа А

Студија	Назив лека	Доза	Ризик конверзије током две 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)	глтирамер 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./једанпут недељно	плацебо 37% ИНФб-1а 21% плацебо 37% ИНФб-1а 22%

ИФНб – 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 нивоа доказа А у адултној популацији и на основу резултата више студија (ниво доказа: консензус експерата), 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 (Roјas 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 релативне нелагодности везане за неопходност дуготрајне примене инјекција и нежељене ефекте (НЕ).

Сви препарати ИФН-бета могу довести до НЕ, међу којима се најчешће јављају симптоми слични грипу, пролазни поремећаји лабораторијских налаза, менструални поремећаји и повећан спастицитет (Табела 4).

Симптоми слични грипу (енг. *flu-like*), као што су повишена телесна температура, мијалгија, главобоља, замор, језа и мучнина, удружени су са сва три препарата ИФН-бета, са инциденцијом која варира од 40% до 61% у наведеним стожерним клиничким студијама. Ови симптоми се обично јављају после два сата до пет сати од инјекције и могу трајати неколико сати. Они се обично повлаче после првих недеља терапије. Примена титрације на почетку терапије знатно 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 аналгетичима као што су ибупрофен и ацетаминофен током првих недеља терапије (Rio и сар., 2004). Уколико ови лекови нису ефикасни, могу се применити 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 прва три месеца терапије, потом једном у три месеца до краја прве године, а потом једном у шест месеци током следеће године терапије, и затим једном годишње. У Табели 5 наведене су 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 третирају. 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 аутоимунских болести, на пример ИФН-бета индукованог лупус синдрома, аутоимунског хепатитиса, реуматоидног артритиса (Noseworthy и сар., 1996).

Реакције на месту давања инјекције (енг. *injection-site reactions*, ИСР) чешће се виђају после супкутане него после интрамускуларне примене ДМТ. ИСР треба да се активно третира тако што медицинске сестре спроводе тренинг болесника применом

аутоинјектора, ротацијом и хлађењем инјекционих места. Аутоинјектори доста олакшавају самостално давање инјекција и ублажавају потенцијалне проблеме везане за фобију од игле и неадекватну технику давања инјекције. Бол и еритем на месту давања инјекције може се редуковати избегавањем давања хладног лека.

Око 10% болесника који примају ГА одмах после инјекције доживе системску реакцију, за коју је карактеристично црвенило лица, бол у грудима, палпитације и анксиозност. Липоатрофија због инјекције ГА није ретка и представља иреверзибилан НЕ, који захтева промену места давања инјекције. Рутинско праћење лабораторије не саветује се за ГА.

Није још увек дефинитивно утврђено да ли ИФН-бета повећава инциденцију депресије и/или суицида. Ово питање је утолико компликованије када се узме у обзир да многи оболели 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 (Goeб и сар., 2006).

Болесницама од МС предлаже се 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 указало је на могући умерени, мада не и статистички значајан, 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 неефикасност ИФН-бета терапије код неких болесника последица развоја неутралишућих антитела (НАб) на ИФН-бета, која се обично јављају после прве године терапије. Сходно томе, експертска група Европске федерације неуролошких друштава публиковала је водич о антителима на ИФН-бета у МС и дала препоруку да се тестови за анализу присуства НАб спроводе после 12 и 24 месеца терапије (Sorensen и сар., 2005). Препоручила је да код болесника код којих се НАб детектује мерење треба да се понови, а да се прекид ИФН-бета терапије разматра код оних са високим титровима који се одржавају при поновљеним мерењима, у интервалима од три до шест месеци. Код ових болесника требало би размотрити 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. Стога MSTCG сматра да је неопходно да се до доношења закључка сачека 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	НСАИД; 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	НСАИД; додавање или повећање дозе мишићних релаксанта, нпр. баклофена
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
Запаљенске промене на месту давања инјекције	Системски НСАИД; 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

Енг. *non-steroidal antiinflammatory drugs*, НСАИД

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 (микромо/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, јесте 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 контролисаној ММС студији III фазе (Hartung и сар., 2002), која је класификована као ниво доказа Б/Ц (Goodin и сар., 2002). Код болесника са РРМС и СПМС, лечених са 12 мг/м² МТ током две 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 2002, односно 2003. године у европским земљама. 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 три месеца у дози од 12 мг/м² до кумулативне дозе не веће од 140 мг/м² површине тела.

ТТА ААН је 2003. закључио да је на основу до тада спроведених испитивања достигнут степен препорука IIа, 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 2010. године (Marriott и сар., 2010) указао је на одсуство нових доказа нивоа А који би подржали ефикасност примене МТ у МС – а на обиље доказа нивоа Ц, који показују да је третман МС применом МТ повезан са високим ризицима и озбиљним нежељеним ефектима, као што су, пре свих, кардиотоксичност и леукемија, тако да оригинална препорука остаје нивоа IIа.

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 супклинички поремећаји након 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/м² површине тела. Такође, дозу изнад 100 мг/м² треба да примењују само експерти за МС, 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 испоји 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 нивоа доказа Ц (Marriott и сар., 2010).

Акутна леукемија повезана са терапијом (енг. *therapy-related acute leukemia*, ТРАЛ) јавља се, према метаанализи у извештају ТТА Поткомитета из 2010. године, код ~0,8% оболелих 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 ТРАЛ 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 у виду наведено, предлаже се праћење хематолошких абнормалности везаних за леукемију и до шест година по завршетку терапијског протокола МТ, као и разматрање ограничења кумулативне дозе и до 60 мг/м² (Martinelli и сар., 2011).

Поред тога, третман са МТ може утицати и на репродуктивни капацитет. У ретроспективној студији о фертилитету и примени митоксантрона у МС (FEMIMS) код 26% третираних МТ-ом дошло је 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 сата после инфузије) и уринарне инфекције. Стога је пре примене МТ, 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 алфа-4 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-моздане баријере у ЦНС и тиме спречавајући један од кључних иницијалних процеса у имунопатогенетској каскади у МС.

Ефективност и безбедност натализумаба испитана је у две велике, рандомизоване контролисане студије (Polman и сар., 2006; Rudick и сар., 2006). У првој, плацебо контролисаној студији нивоа доказа А (AFFIRM) натализумаб је смањио учесталост клиничких релапса у првој години за 68% и ризик од прогресије онеспособљености за 42%, током две године (Табела 1) (Polman и сар., 2006). Број нових хиперинтензивних лезија или оних које се увећавају на T2w секвенци МР редукован је 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 смањен је за 83%, у поређењу са групом болесника лечених само са ИФН-бета 1а (Rudick и сар., 2006).

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

На основу резултата ове две студије (ниво доказа А), ФДА и ЕМЕА (2006. године) одобрили су примену натализумаба у форми монотерапије, као друге терапијске линије, код високоактивне РРМС, односно код:

а) болесника са високим нивоом активности болести који нису повољно одговорили на лекове прве терапијске линије (интерферон бета);

б) нелечених са врло активном РРМС (два или више тешких релапса годишње).

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

Када је натализумаб одобрен за лечење РРМС, инциденција ПМЛ је износила 1/1.000 лечених болесника, а у 2012. години укупна инциденција ПМЛ је око 2 на 1.000 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 теста ELISA (ELISA и имуноадсорпција, STRATIFY JCV) пре и током терапије (Gorelik и сар., 2010). Квантификација ризика од ПМЛ разматрањем три наведена фактора за која 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 две године, претходном имуносупресивном терапијом, и позитивним анти-JCV антителима у серуму, када се инциденција ПМЛ процењује на 10,6/1.000 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 шест месеци код иницијално серонегативних, кључно је за процену односа између користи и ризика натализумаба. Код болесника који имају анти-JCV антитела препоручује се 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 пошто се посумња на ПМЛ. Стога је неопходно да се неуролошки преглед, са посебним освртом на неуропсихолошку процену, спроводи свака три 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 јавља се инфламаторни синдром имунске реконституције, који се карактерише егзацербацијом симптома и увећањем

лезија на МР, што захтева лечење стероидима. Око 20% болесника од МС са ПМЈЛ 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 четири недеље, код имунокомпетентних болесника (нормална леукоцитарна формула и одсуство инфекције). Он може довести до алергијске реакције, због чега болесник мора да буде пажљиво праћен током инфузије и још сат по њеном завршетку. Пре започињања терапије неопходно је обавити МР мозга. Уколико нема јасних позитивних терапијских ефеката после примене натализумаба током шест месеци, неуролог мора да поново размотри наставак овог третмана. Овај лек може довести 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), први је 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 (Gilenya®) је остварио повољне резултате у две велике контролисане, рандомизоване клиничке студије III фазе код болесника са МС. У двогодишњој плацебо контролисаној студији нивоа доказа А (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) (Carros и сар., 2010). Годишња учесталост релапса је била знатно мања у групама болесника третираним 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 је око 58%. У поређењу са плацебом, болесници на финголимоду су такође имали значајно мањи ризик од прогресије онеспособљености; кумулативна вероватноћа прогресије онеспособљености износила је 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 знатно 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 финголимодa дневно (Khatrı и сар., 2011). Финголимод је знатно смањило 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 показали су у клиничким студијама 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).

Због тога при започињању и током терапије финголимомом посебну пажњу треба обратити на следеће безбедносне аспекте:

а) Срчану функцију

Започињање терапије финголимомом 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 првог сата, а најизраженије је после четири до пет сати. Поремећаји провођења су обично асимптоматски, не захтевају третман и повлаче се током 24 часа. 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 шест сати;

- континуирано спроводи ЕКГ мониторинг шест сати после прве дозе.

Лекар треба да продужи мониторинг после шесточасовног периода уколико:

- на крају шесточасовног периода срчана фреквенција буде на најнижем нивоу од узимања прве дозе. У том случају мониторинг треба да се настави још два 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

Финголиמוד доводи до смањење броја лимфоцита за 20–30%, па тиме повећава ризик од инфекције, од којих неке могу да буду озбиљне. У студији TRANSFORMS

дошло је до два смртна исхода после тешке инфекције вирусом херпеса код особа лечених са 1,25 мг финголимода дневно. Код једне особе је смртни исход био узрокован дисеминацијом примарне варичеле зостер (ВЗ), а код друге херпес симплекс енцефалитисом.

Комплетна крвна слика се обавезно контролише пре започињања терапије, после месец дана, три месеца, шест месеци и даље периодично. Третман треба да се прекине уколико је апсолутни број лимфоцита $< 0,2$ пута $10^9/л$, све док се не нормализује.

Терапија се одлаже у случају постојања тешке активне инфекције.

Болесници који у анамнези немају варичелу треба да буду тестирани на ВЗ антитета. Лек не треба примењивати код особа без ових антитета.

в) Едем макуле

Едем макуле се јавља код 0,4% болесника лечених са 0,5 мг финголимода, обично у прва три или четири месеца терапије, а испољава се обично замућењем вида. Уобичајено се поправља или повлачи после прекида терапије.

Болесници са увеитисом или дијабетес мелитусом 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 три месеца од почетка терапије. У случају појаве макуларног едема терапија се прекида.

г) Хепатичка функција

С обзиром на то да је описано повишење аминотрансфераза током клиничких студија са 0,5 мг финголимода, неопходно је да се њихов ниво и ниво билирубина провери $<$ шест месеци пре започињања терапије и потом месец, три месеца и шест месеци касније и даље периодично. Уколико вредности аминотрансфераза понављано достижу ниво $>$ пет 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 два месеца пре концепције.

Финголигод 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 (енг. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, СМРН) дефинисало је да је финголигод у Европи индикуван као монотерапија за особе са високоактивном РРМС:

а) које нису повољно одговориле на адекватан и комплетан третман ИФН-бета (обично током најмање годину дана). Ове особе би требало да имају најмање један релапс током годину дана, као и најмање девет 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 знатним повећањем запремине лезија на МР мозга у поређењу са скорашњим претходним снимком.

Смернице за третман мултипле склерозе применом ДМТ

ДМТ би требало да започне и потом јепрати специјалиста неуролог, по могућству експерт на пољу МС (Association of British Neurologists Revised Guidelines, 2009). Ако се имају у виду наведени подаци о ДМТ, сасвим је јасно да њено увођење, наставак и прелазак на другу доступну терапију стога треба да буду засновани на договору између здравственог професионалца и едукованог болесника, детаљно упућених с једне стране у корист и с друге у ризик које овај лек носи, 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, знатно утичу на исправно доношење ове важне одлуке. Медицинске сестре које се посебно баве МС-ом имају битну 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 која су одобрена 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 за оне 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) одобрила је ФДА као прву терапијску линију за РРМС. У Европи је од 2002. године азатиоприн 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 (Cорахоне) 20 мг	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	Високоактивна 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 (BETAFERON, AVONEX и REBIF 44 мцг) и ГА (Cорахоне) одобрени су за третман КИС са високим ризиком за конверзију у КДМС. MSTCG (2004, 2008) предлаже терапију КИС после:

- искључења алтернативних дијагноза, документовања интратекалне синтезе IgG, супклиничке 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 два-три месеца од почетка прве епизоде.

Поткомитет ААН препоручио је још 1994. године да се ИФН-бета примењује код болесника са сигурном МС, који имају активну РР болест (најмање две егзацербације током претходне две године) и покретни су без икакве помоћи (ЕДСС \leq

5,5). Европски експерти су препоручили терапију код болесника са РРМС са истим ЕДСС скором који имају два релапса током последње две године или најмање један тежак релапс са непотпуним опоравком (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, 2004).

На основу досадашњих контролисаних рандомизованих студија и показаног позитивног ефекта код болесника са активном секундарно прогресивном МС (релапси на терену хроничне прогресије током претходне две 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, још није познато, па се код њих ова терапија, као и друге имуномодулаторне или имunosупресивне терапије, засад не препоручују.

Код појединачног болесника са релапсном МС је врло тешко, скоро немогуће закључити колико дуго одређени ДМТ треба да се спроводи, па је стога тешко прецизно дефинисати критеријуме за прекид терапије (MSTCG, 2008). Европска експертска група неуролога који се баве МС-ом предлаже наставак ДМТ на бази редовног неуролошког праћења уколико:

- терапијски ефекат се чини адекватним (нпр. 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 доношење 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 од изузетног је 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 оболелих од МС (Cohen, 2008). Симптоми које треба покушати третирати симптоматском терапијом код болесника са МС су моторни симптоми, поремећаји координације, симптоми услед оштећења кранијалних нерава, поремећаји функције сфинктера и сексуални поремећаји, когнитивни, психолошки и психијатријски симптоми, бол, пароксизмални симптоми и епилептични 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, с обзиром на то 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**) примењују се 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 адукторних мишићних група примењује се терапија **ботулинским токсином А;**
- континуирана **интратекална примена баклофена** разматра се 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** резервисана је за специјализоване центре за лечење МС.

Недавно је групација Cochrane (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 адјувантном кинезитерапијом или без ње, у третману спастицитета код одраслих болесника са МС (степен препоруке U). Поред тога, одређене физикалне процедуре, попут криотерапије (Nilsagard и сар., 2006) и хидротерапије (Kesiktas и сар., 2004), такође могу имати позитиван ефекат на редукацију спастицитета у МС. Препоруке за фармаколошки третман спастицитета дате су 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	Степен препоруке
Баклофен (перорално)	10–120 мг/дан (3–4 дневне дозе)	замор, поспаност, констипација, мучнина, повраћање	I
Тизанидин	2–36 мг/дан	ортостатска	I

	(1–3 дневне дозе постепена титрација)	хипотензија, поспаност, нестабилност, сувоћа уста, потенцирање слабости	
Баклофен (интратекално) (ЕДСС скор > 7,0)	утврђивање оптималне дозе захтева индивидуалну титрацију	епилептични напади, инфекције и дислокација катетера, неадекватно функционисање пумпе, мишићна слабост	I
Бензодијазепини Дијазепам 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 (1–12 пута/дан)	нестабилност, умор, ексцитација, сметње у концентрацији	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 три до шест месеци	локална парализа и атрофија	U

Замор

Замор се јавља код око 90% болесника са МС (Вranas 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 терапија првог избора је примена амантадина, а у случају изостанка његовог ефекта индикована је примена модафинила.

Препоруке за фармаколошки третман замора дате су у Табели 2.

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

Фармаколошки	Дозирање	Нежељени ефекти	Степен
--------------	----------	-----------------	--------

препарат			препоруке
Амантадин сулфат (замор без поспаности)	200–400 мг/дан	депресивност, агитација, халуцинације, тремор, главобоља, нестабилност, сувоћа уста	U
Модафинил (замор са поспаношћу)	200–400 мг/дан	мучнина, нестабилност, агитација, халуцинације, суицидалност, алергија, кожни осип	U

Б) Симптоматски третман поремећаја координације

Током еволуције болести код око 80% оболелих од МС могу се 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 код МС (дозе лекова за одрасле)

Фармаколошки препарат	Дозирање	Нежељени ефекти	Степен 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	2 x 40 мг/дан до 320 мг/дан (2–3 дневне дозе, постепена титрација)	умор, нестабилност, осип, мучнина, дијареја, аритмије, артеријска хипотензија, губитак либида	U
Примидон	12,5 мг увече до 750 мг/дан (три дневне дозе, постепена титрација)	мучнина, повраћање, поспаност, седација, алергија, нестабилност, главобоља	U

В) Симптоматски третман поремећаја кранијалних нерава

Поремећаји булбомотора

Током еволуције болести око 30 до 50% болесника са МС развија поремећаје булбомотора. У случају пендуларног нистагмуса примењује се **габапентин** (900–1200 мг/дан) или мемантин (40–60 мг/дан), а *upbeat/downbeat* нистагмуса **баклофен** (3 x 5 мг/дан) (степен препоруке U).

Дизартрија и дисфонија

Дизартрија и дисфонија су присутне код 20–62% оболелих од МС. Логопедски третман је индикуван када дизартрија или дисфонија знатно 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 део су логопедског третмана. Примена лекова у симптоматској терапији дизартрије и дисфоније се рутински не препоручује, али код болесника са адукторном спазмодичном дисфонијом примена ботулинум токсина А може да доведе до побољшања (Duffy и сар., 2003).

Дисфагија

Дехидратација, малнутриција и бронхоаспирација сматрају се 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 четири недеље потребно је применити ПЕГ (перкутана ендоскопска гастростома). Код болесника са дисфагијом применом антихолинергика (Miller и сар., 1999) редукује се 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 интермитентну самокатетеризацију. Код уринарне инконтиненције могу помоћи и бихејвиоралне технике тренинга мокраћне бешике (Subak и сар., 2002). Није индикувано упућивање урина на лабораторијски преглед код болесника од МС без постојања симптома инфекције уринарног тракта (Fowler и 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, оксibuтинин (Табела 4), 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 може се покушати са интравезикалном применом антихолинергика, капсаицина или резинифератоксина*;

- уколико постоји поремећај у пражњењу мокраћне бешике, примењује се терапија антихолинергицима у комбинацији са интермитентном самокатетеризацијом (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 саветује се примена дезмопресин-ацетата (интраназално);
- апликација сталног катетера препоручује се код болесника који су резистентни на претходно наведене терапијске покушаје.**

* због малог броја студија и нежељених ефеката, ванилоиди се засад 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 погледу није показана)

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

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

Фармаколошки препарат	Дозирање	Нежељени ефекти	Степен 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 2 пута недељно (трансдермална примена)	сувоћа уста, опстипација, мучнина, поспаност, нестабилност, тахикардија, отежано мокрење	U
Толтеродин	2 x 2 мг/дан	сувоћа уста, поремећаји вида и опстипација, отежано мокрење, мучнина, поспаност	U
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,	U

Поремећаји дефекације

Поремећаји дефекације јављају се 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: довољан 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 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 може се јавити сексуална дисфункција 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 алпростатила. Код жена које пате од губитка либида или диспареуније може се 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 редукације 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 оболелих 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 спроводи према водичу за терапију депресије (Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, 2011).

Е) Симптоматски третман бола, пароксизмалних симптома и епилептичних напада

Различити болни симптоми у МС могу се јавити у до 86% болесника и често захтевају мултидисциплинарни терапијски приступ. Засад 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 ефикасности показаној у третману болних синдрома у другим неуролошким обољењима (Henze и сар., 2008). У третману болних синдрома у МС препоручује се 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 јављају се 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 мг/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 (мисопроствол, 600 микрограма/дан) (DMKG Study Group, 2003). Код болесника са ТН који немају позитиван терапијски одговор на медикаментозни третман може се покушати са применом неуроаблативних процедура перкутаном радиофреквентном ризотомијом или ризотомијом глицеролом или радиохируршких метода (енг. *gamma-knife*). Неурохируршке методе неуроваскуларне декомпресије код оболелих од МС у третману ТН не препоручују се (De Sa и сар., 2011).

Епилептични напади

Код болесника са МС епилептични напади се јављају код 0,9–7,5% оболелих. Терапију антиепилептицима треба започети и након првог епилептичног 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 оболелима од 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 потребно је 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 чији транспорт до амбулантних јединица није могућ, као и код 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

*** Association of British Neurologists Revised (2009) Guidelines for Prescribing in Multiple Sclerosis. Association of British Neurologists, 2009.

*** Neurological disorders: Public health challenges. Geneva, World Health Organization, 2006.

*** Rebif: interferon beta-1a. Procedure No. EMEA/H/C/136/II/88/G. European Medicines Agency, 2011.

- Allain H, Bentué-Ferrer D, Schück S, Ruffault A. Beta interferon in multiple sclerosis: pharmacological differences. *Rev Neurol (Paris)* 1999;155 Suppl 2:S24-30.
- Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology* 2008;71:129-35.
- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006;24:41-6.
- Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD009974.
- Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Fredrikson S, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:897-902.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MR diagnostic criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-69.
- Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004;55:458-468.
- Beck CA, Metz LM, Svenson LW, Patten SB. Regional variation of multiple sclerosis prevalence in Canada. *Mult Scler* 2005;11:516-9.
- Bertolotto A, Deisenhammer F, Gallo P, Sölberg Sørensen P. Immunogenicity of interferon beta: differences among products. *J Neurol* 2004;251(Suppl 2):II15-II24.
- Bertolotto A, Malucchi S, Sala A, Orefice G, Carrieri PB, Capobianco M, Milano E, Melis F, Giordana MT. Differential effects of three interferon betas on neutralising antibodies in patients with multiple sclerosis: a follow up study in an independent laboratory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:148-53.
- Bindoff L, Lyons PR, Newman PK, Saunders M. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparative dose study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1108-9.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-80.
- Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4:1-61.
- Brown DA, Sawchenko PE. Time course and distribution of inflammatory and neurodegenerative events suggest structural bases for the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Comp Neurol* 2007;502:236-260.
- Bruck W, Bitsch A, Kolenda H. Oligodendrocytes in the early course of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;35:65-73.
- Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12: CD006921.
- Cadavid D, Wolinsky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFN beta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72: 1976-83.
- Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010;6:438-44.
- Charil A, Yoursy TA, Rovaris M, Barkhof F, DeStefano N, Fazekas F, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol* 2006;5:841-852.
- Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, Yeh EA, Bykova O, Wassmer E, Tardieu M, Kornberg A, Ghezzi A; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:116-27.
- Chiu MJ, Chang YC, Hsiao TY. Prolonged effect of botulinum toxin injection in the treatment of cricopharyngeal dysphagia: case report and literature review. *Dysphagia* 2004;19:52-7.
- Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, Sullivan M, Bowen JD, Kraft GH. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002;159:1862-8.
- Cohen BA. Identification, causation, alleviation, and prevention of complications (ICAP): an approach to symptom and disability management in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71:S14-20.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.
- Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002; 59: 679-87.
- Colovic N, Suvajdzic N, Kraguljac Kurtovic N, Djordjevic V, Dencic Fekete M, Drulovic J, et al. Therapy-related acute leukemia in two patients with multiple sclerosis treated with Mitoxantrone. *Biomed Pharmacother* 2011; 66: 173-174.

Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33-41.

Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-82.

Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7.

Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7.

Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Muiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 2374: 1503-11.

Confavreux C, Hutchinson M, Hours M, Cortinvis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;339:285-91.

Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1225-30.

Cuadrado MJ, Wakefield K, Sanna G, Khamashta MA, Hughes GR. Multiple sclerosis and the antiphospholipid (Hughes) syndrome: A common differential diagnosis? *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:652-3.

Dačković J, Stojsavljević N. Simptomi i znaci multiple skleroze. U: *Acta Clinica: Multipla skleroza* 2011;11:61-72.

DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs* 2003;63:153-66.

DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Drugs* 2003;63:153-66.

De Ridder D, Ost D, Van der Aa F, Stagnaro M, Beneton C, Gross-Paju K, Eelen P, Limbourg H, Harper M, Segal JC, Fowler CJ, Nordenbo A. Conservative bladder management in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:694-9.

De Sa JC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C, O'Riordan J, Sellebjerg F, Stankoff B, Vass K, Walczak A, Wiendl H, Kieseier BC. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4:139-68.

De Seze J, Dubucquoi S, Fauchais AL, Matthias T, Devos D, Castelnovo G, et al. Alpha-fodrin autoantibodies in the differential diagnosis of MS and Sjögren syndrome. *Neurology* 2003;61:268-9.

Debouverie M, Louis S, Pitton-Vouyovitch S, Roederer T, Vespignani H. Multiple sclerosis with a progressive course from onset in Lorraine-Eastern France. *J Neurol* 2007;254:1370-5.

Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, Sellebjerg F; EFNS Task Force. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:913-22.

Deisenhammer F, Mayringer I, Harvey J, Dilitz E, Gasse T, Stadlbauer D, Reindl M, Berger T. A comparative study of the relative bioavailability of different interferon beta preparations. *Neurology* 2000;54:2055-60.

Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74 (Suppl 1): S17-S24

DMKG Study Group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:542-5.

Duddy M, Haghikia A, Cocco E, Eggers C, Drulovic J, Carmona O, Zéphir H, Gold R. Managing MS in a changing treatment landscape. *J Neurol* 2011;258:728-739.

Duffy JR, Yorkston KM. Medical interventions for spasmodic dysphonia and some related conditions: a systematic review. *J Med Speech Lang Pathol* 2003;11:IX-IVIII.

Dujmović I, Mader S, Schanda K, Deisenhammer F, Stojsavljević N, Kostić J, et al. Temporal dynamics of cerebrospinal fluid anti-aquaporin-4 antibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neuroimmunol* 2011;234:124-30.

Dujmović I, Mesaroš Š, Pekmezović T, Lević Z, Drulović J. Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 2004;11:439-44.

Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986;36:238-43.

Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359: 1453-60.

Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 :16-9.

Fadil H, Kelley RE, Gonzalez-Toledo E. Differential diagnosis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007;79:393-422.

Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horne S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-5.

Fazekas F. Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162: 354-66.

Fernández Liguori N, Klajn D, Acion L. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Mult Scler* 2009;15:555-62.

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.

Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001331.

Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiele KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808-17.

Flachenecker P, Stuke K. National MS registries. *J Neurol* 2008;255Suppl 6:102-8.

Fowler CJ, O'Malley KJ. Investigation and management of neurogenic bladder dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74Suppl4:27-31

Fox RJ, Kinkel RP. High dose methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. In: CohenJA, Rudick RA, eds. *Multiple Sclerosis Therapeutics*, London: Informa Healthcare, 3rd Edition, 2007:515-33.

Francis GS, Grumser Y, Alteri E, Micallef A, O'Brien F, Alsop J, et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1a: incidence and clinical significance. *Drug Saf* 2003; 26: 815-27.

Fredrikson S. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid evaluation. *Int MS J* 2010;17:24-7.

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.

Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:111-21.

Frohman TC, Castro W, Shah A, Courtney A, Ortstadt J, Davis SL, Logan D, Abraham T, Abraham J, Remington G, Treadaway K, Graves D, Hart J, Stuve O, Lemack G, Greenberg B, Frohman EM. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:83-98.

Fromm GH. Baclofen as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:500-9.

Gavrić-Kezić M, Rakić D, Pekmezović T, Drulović J. Prevalence of multiple sclerosis in the Zlatibor district, Serbia. *Mult Scler* 2007;13(Suppl.2):102.

Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garre JB. Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 186-93.

Gold R, Buttgereit F, Toyka KV. Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. *J Neuroimmunol* 2001;117:1-8.

Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:1332-38.

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.

Goodin DS, Reder AT, Ebers CG, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J. et al. Survival in MS: A randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN-1b trial. *Neurology* 2012;78:1315-22.

Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, Schlain B, Simon K, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010; 68 :295-303.

Graber DJ, Levy M, Kerr D, Wade WF. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation* 2008; 5:22.

Grytten Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH, Nyland H, Myhr KM. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 2008;14: 1191-8.

Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2011 update. *J Clin Apher* 2012;27:138-45.

Hallett M, Lindsey JW, Adelstein BD, Riley PO. Controlled trial of isoniazid therapy for severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis. *Neurology* 1985;35(9):1374-7.

Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-25.

Hausleiter IS, Brune M, Juckel G. Psychopathology in multiple sclerosis: diagnosis, prevalence and treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2009;2:13-29.

Henze T, Toyka KV, Rieckmann P. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. *European Multiple Sclerosis Platform*, 2008.

IFNB Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277-85.

Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B. Fatigue in multiple sclerosis - a brief review. *J Neurol Sci* 2012;323:9-15.

Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-76.

Joseph FG, Scolding NJ. *Neurolupus*. *Pract Neurol* 2010;10:4-15.

Kanchandani R, Howe JG. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:308-12.

Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011;10:745-58.

Kappos L, European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.

Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 987-97.

Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-49.

Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.

Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.

Keegan M, König F, McClelland R, Brück W, Morales Y, Bitsch A, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005;366:579-82.

Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinschenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-6.

Kesiktaş N, Paker N, Erdogan N, Gülsen G, Biçki D, Yılmaz H. The use of hydrotherapy for the management of spasticity. *Neurorehabil Neural Repair* 2004;18:268-73.

Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, et al; TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. 2011;10:520-9.

Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, Tremlett H. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:61-6.

Koch-Henriksen N, Sorensen PS. Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the Northern hemisphere? *J Neurol Sci* 2011;311:58-63.

Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68 (16 Suppl 2): 7S -12S.

Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Auth TL, Kurland LT, Nefzger MD. Studies on the natural history of multiple sclerosis. Clinical and laboratory findings at first diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1972;48:19-46.

La Mantia L, Eoli M, Milanese C, Salmaggi A, Dufour A, Torri V. Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses. *Eur Neurol* 1994;34:199-203.

Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol* 2006; 63: 1686-91.

Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001;7:115-121.

Lassmann H. Pathophysiology of inflammation and tissue injury in multiple sclerosis: What are the targets for therapy. *J Neurol Sci* 2011;306:167-169.

Le Page E, Leray E, Edan G; French Mitoxantrone Safety Group. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler* 2011; 17: 867-75.

Leger OJ, Yednock TA, Tanner L, Horner HC, Hines DK, Keen S, et al. Humanization of a mouse antibody against human alpha-4 integrin: a potential therapeutic for the treatment of multiple sclerosis. *Hum Antibodies* 1997; 8: 3-16.

Lević Z, Dujmović I, Pekmezović T, Jarebinski M, Marinković J, Stojavljević N, et al. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999;5:171-8.

Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta 1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 197-206.

Li DKB, Zhao GJ, Paty DW. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology* 2001; 56: 1505-13.

Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, Vallès M, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009;73:949-53.

Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528-32.

Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, Salter AR, Gustafson T, Wolinsky JS; CombiRx Investigators. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013;73:327-40.

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.

Lucchinetti C. Selective degeneration of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-17.

Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2188-2197.

Lyons PR, Newman PK, Saunders M. Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis: a profile of adverse effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;5:285-287.

Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor P. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 1463-70.

Martinelli V, Cocco E, Capra R, Salemi G, Gallo P, Capobianco M, et al; Italian Mitoxantrone Group. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neurology* 2011; 77: 1887-95.

Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, Rodegher M, Comi G. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2009;30 Suppl 2:S167-70.

Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, Pulizzi A, Rodegher M, Boneschi FM, et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology* 2009;73:1842-8.

Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008;70:2192-3.

Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, Rodriguez M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 2003;61:1373-7.

Mc Donald I, Compston A. Symptoms and signs. In: *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:285-346.

McDonald WI, Compson A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.

Metz LM, Sabuda D, Hilsden RJ, Enns R, Meddings JB. Gastric tolerance of high-dose pulse oral prednisone in multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:2093-6.

Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903-14.

Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Campi A, Eoli M, Scaioli V, et al. Double-blind randomised trial of ACTH versus dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis bouts. *Eur Neurol* 1989;29:10-4.

Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012;11:157-69.

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.

Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000;6:267-73.

Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, Mitsumoto H, Newman D, Sufit R, Borasio GD, Bradley WG, Bromberg MB, Brooks BR, Kasarskis EJ, Munsat TL, Oppenheimer EA. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999;52:1311-23.

Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:511-6.

Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005029.

Morton SC, Shekelle PG, Adams JL, Bennett C, Dobkin BH, Montgomerie J, Vickrey BG. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:129-38.

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255: 1449-63.

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. New aspects and practical application. *J Neurol* 2004; 25:1329-39.

Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinez Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol* 2001;40:576-88.

Nacionalni vodič dobre kliničke prakse: depresija. Dušica Lečić Toševski, rukovodilac radne grupe. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2011.

Nacionalni vodič dobre kliničke prakse: glavobolja. Jasna Zidverc Trajković, rukovodilac radne grupe. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Srpsko lekarsko društvo, Beograd, 2005.

Nakahara J, Maeda M, Aiso S, Suzuki N. Current concepts in multiple sclerosis: autoimmunity versus oligodendroglialopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:26-34.

Nilsagard Y, Denison E, Gunnarsson LG. Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis--a randomized trial. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2006;1:225-33.

Noseworthy J, Miller D, Compston A. Disease-modifying treatments in multiple sclerosis. In: Compston A et al, eds. *McAlpine's Multiple sclerosis*. 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2006: 729-892.

O'Carroll CB, Woodruff BK, Locke DE, Hoffman-Snyder CR, Wellik KE, Thaera GM, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM. Is donepezil effective for multiple sclerosis-related cognitive dysfunction? A critically appraised topic. *Neurologist* 2012;18:51-4.

O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889-97.

Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilgia G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998;50:1833-6.

Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62:37-40.

Ontaneda D, Rae-Grant AD. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2009;12:264-72.

Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006;5:932-6.

Osterman PO, Westerberg CE. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain* 1975; 98:189-202.

Paci M. Physiotherapy based on the Bobath concept for adults with post-stroke hemiplegia: a review of effectiveness studies. *J Rehabil Med* 2003;35:2-7.

Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2002;8:319-29.

Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59: 1496-506.

Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788-95.

Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43: 662-7.

Paty DW, Oger JFF, Kastrukoff LF i sar. MRI in the diagnosis of MS: A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38:180-5.

Pekmezovic T, Jarebinski M, Drulovic J, Stojasavljevic N, Levic Z. Prevalence of multiple sclerosis in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol Scand* 2001;104:353-7.

Pirko I, Lucchinetti, CF, Sriram, S, Bakshi, R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68:634-42.

Plummer C, Campagnaro R. Flash pulmonary edema in multiple sclerosis. *J Emerg Med* 2013; 44:169-72.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.

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.

Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.

Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39:187-200.

PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1988; 352: 1498-504.

Pugliatti M, Rosatia G, Cartonc H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006;13:700-22.

Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74 (Suppl 1): S25-S30

Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler* 1999;5:179-83.

Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol* 2008;15:123-7.

Rehabilitation in multiple sclerosis: European network for best practice and research. Recommendations on Rehabilitation Services for Persons with Multiple Sclerosis in Europe. European Multiple Sclerosis Platform (EMSP) aisbl, 2012.

Reiber H. Proteins. In: *Laboratory Diagnosis in Neurology*. Wildemann B, Oschmann P, Reiber H, Eds. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2010.

Reiber H. Reference ranges of analytes in CSF and serum. In: *Laboratory Diagnosis in Neurology*. Wildemann B, Oschmann P, Reiber H, Eds. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2010.

Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011;24:230-7.

Rio J, Nos C, Bonaventura I, Arroyo R, Genis D, Sureda B, et al. Corticosteroids, ibuprofen, and acetaminophen for IFN-beta-1a flu symptoms in MS: randomized trial. *Neurology* 2004; 63: 525-8.

Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006643.

Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist* 2007; 3:57-72.

Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol* 2006;5:343-54.

Rovira A, Swanton JK, Tintore M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;5:287-292.

Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-23.

Sechi GP, Zuddas M, Piredda M, Agnetti V, Sau G, Piras ML, Tanca S, Rosati G. Treatment of cerebellar tremors with carbamazepine: a controlled trial with long-term follow-up. *Neurology* 1989;39:1113-5.

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.

Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998;51:529-34.

Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *European Journal of Neurology* 2010;17:1019-32.

Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stuve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis-A critical analysis of potential environmental factors. *Autoimm Rev* 2011;10:495-502.

Sloka S, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:425-32.

Snider DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980;61:191-6.

Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:320.

Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, et al; EFNS Task Force on Anti-IFN-beta Antibodies in Multiple Sclerosis. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005; 12: 817-27.

SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496-504.

Sponsler JL, Kendrick-Adey AC. Seizures as a manifestation of multiple sclerosis. *Epileptic Disord* 2011;13:401-10.

Stadelmann C, Wegner C, Brück W. Inflammation, demyelination, and degeneration - Recent insights from MS pathology. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:275-282.

Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013;9:267-76.

Steinman L. A rush to judgment on Th17. *J Exp Med* 2008;205:1517-22.

Steinman L. Multiple sclerosis: a two stage disease. *Nat Immunol* 2001;2:762-764.

Stroet A, Hemmelmann C, Starck M, Zettl U, Dörr J, Friedmann P, et al. Incidence of therapy-related acute leukaemia in mitoxantrone-treated multiple sclerosis patients in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5: 75-9.

Subak LL, Quesenberry CP, Posner SF, Cattolica E, Soghikian K. The effect of behavioral therapy on urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2002;100:72-8.

Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:830-3.

Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6:677-686.

Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83-177.

Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* 2012; 18: 143-52.

Taylor MC, Bates CP. A double-blind crossover trial of baclofen-a new treatment for the unstable bladder syndrome. *Br J Urol* 1979;51:504-5.

Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL, Berven FS, Brundin L, Comabella M, Franciotta D, Frederiksen JL, Fleming JO, Furlan R, Hintzen RQ, Hughes SG, Johnson MH, Krasulova E, Kuhle J, Magnone MC, Rajda C, Rejdak K, Schmidt HK, van Pesch V, Waubant E, Wolf C, Giovannoni G, Hemmer B, Tumani H, Deisenhammer F. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology* 2009;73:1914-22.

The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43: 655-61.

Thorpe JW, Kidd D, Kendall BE, Tofts PS, Barker GJ, Thompson AJ, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. I. Technical aspects and findings in healthy adults. *Neurology* 1993;43:2625-2631.

Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, Rio J, Diaz-Viloslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000;21:702-6.

Tintore M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, Téllez N, Perkal H, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008;70:1079-83.

Tončev G, Miletić-Drakulić S, Knežević Z, Bošković-Matić T, Gavrilović A, Tončev S, Drulović J, Pekmezović T. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Šumadija. *Neuroepidemiology* 2011;37:102-6.

Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2009;28:108-15.

Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S, Lepore V, et al. Geographical variation in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *Plos One* 2012;7:e48078.

Van Diemen HA, Polman CH, van Dongen TM, van Loenen AC, Nauta JJ, Taphoorn MJ, van Walbeek HK, Koetsier JC. The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. *Ann Neurol* 1992;32:123-30

Vital A, Lagueny A, Ferrer X, Louiset P, Canron MH, Vital C. Sarcoid neuropathy: clinico-pathological study of 4 new cases and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2008;27: 96-105.

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.

Ward AB. A summary of spasticity management--a treatment algorithm. *Eur J Neurol* 2002 Suppl 1:48-52.

Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112:1419-28.

Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-86.

Weinshenker BG. Databases in MS research: pitfalls and promises. *Mult Scler* 1999;5:206-11.

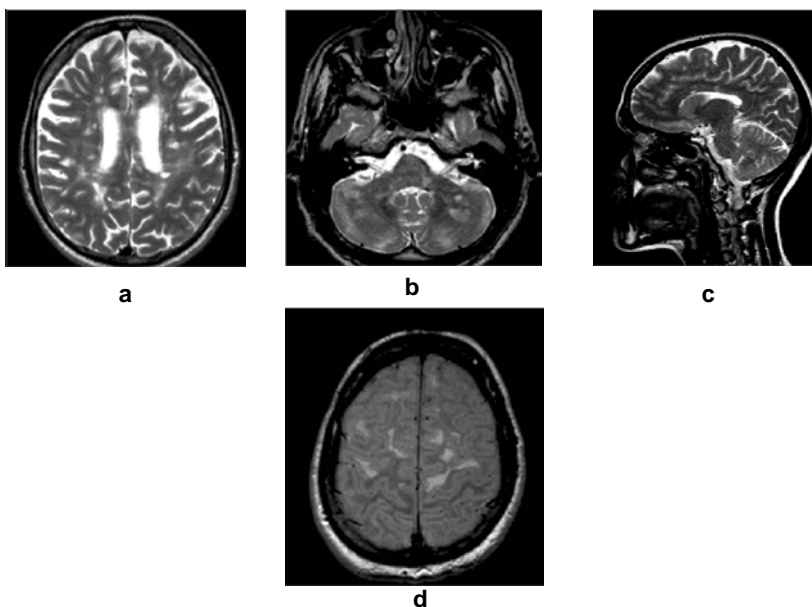
Wiendl H, Hohlfeld R. Therapeutic approaches in multiple sclerosis: lessons from failed and interrupted treatment trials. *BioDrugs* 2002;16:183-200.

Wildemann B. Non-pathogen-related Inflammatory disorders: Autoimmune diseases. In: *Laboratory Diagnosis in Neurology*. Wildemann B, Oschmann P, Reiber H, Eds. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2010.

Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61: 14-24.

Yorkston KM, Spencer KA, Duffy JR, Beukelman DR, Golper LA, Miller RM, Strand RA, Sullivan M. Evidence-based practice guidelines for dysarthria: management of velopharyngeal function. *J Med Speech Lang Pathol* 2001;9:257-274.

Slika 1



Slika 2

