

# Éra nových léků v terapii roztroušené sklerózy

**MUDr. Marta Vachová**

MS centrum při Neurologickém oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o.z., Teplice

Současná medikace pro léčbu roztroušené sklerózy má své limity. Účinnost není stoprocentní a dlouhodobá pravidelná intervenční aplikace má různá úskalí, která snižují efekt léčby. Proto jsou hledány další nové cesty aplikace, jiná schémata a metody. Některé z těchto cest jsou slepé a nesplnily očekávání, která do nich byla vkládána. U jiných nových léčiv je vysoká účinnost vykoupena rizikem závažných nežádoucích účinků léčby. Tento článek seznamuje s novými léčivy, která prošla jednotlivými fázemi klinického zkoušení až k hranici registrace či jsou dokončovány studie třetích fází. Jde o pět preparátů určených k perorální léčbě. Další naděje jsou vkládány do skupiny monoklonálních protilátek.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, cladribin, fingolimod, fumarát, laquinimod, teriflunomid, monoklonální protilátky.

## New drugs era in treating multiple sclerosis

Contemporary therapeutic approaches for treating of Multiple sclerosis have their limitation. The efficacy is not 100 % and long lasting invasive application have troubles, which lead to less therapeutic effect. This is the reason for developing new ways, schemes and methods. Some of them were blind and did not fulfil expectations. Other new medications are very effective, but have serious adverse events. The article introduces new medications, which came through all phases of clinical testing to the registration or phase III studies have been just ending. This involves five oral disease-modifying agents and monoclonal antibodies group which represents another big expectation.

**Key word:** multiple sclerosis, cladribin, fingolimod, fumarate, laquinimod, teriflunamide, monoclonal antibodies.

Neurol. pro praxi 2009; 10(5): 305–308

## Seznam zkratk

ARR – roční počet relapsů (annual relaps rate)  
AE – vedlejší účinek (adverse event)  
CD – cluster of diferenciation  
CIS – klinicky izolovaný syndrom  
CNS – centrální nervový systém  
CP – chronická progrese  
CRP – C reaktivní protein  
CTP – cytosin trifosfát  
CYP3A4, CYP1A2 –cytochrom P enzymatické systémy  
DHO-DH – dihydroorotát dehydrogenáza  
DNA – deoxyribonukleová kyselina  
EKG – elektrokardiogram  
FAE – ester kyseliny fumarové (fumarate acid ester)  
GIT – gastrointestinální trakt  
HEB – hematoencefalická bariéra  
HSV – herpes simplex virus  
ICAM – intercelulární adhezivní molekula  
IL – interleukin  
ITP – idiopatická trombocytopenie  
i.v. – intravenózní  
JT – jaterní testy  
MRI – magnetická rezonance  
Nrf2 – nukleární faktor 2  
PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie

RR RS – atakovitá (relaps-remitentní) forma RS  
RNA – ribonukleová kyselina  
RS – roztroušená skleróza  
S1P – sfingosin-1-fosfát  
TNF – tumor nektrotizující faktor  
T2W – T2 vážené MRI zobrazení  
UTP – urapidin trifosfát  
VZV-HZV – varicella zoster virus-herpes zoster virus

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění CNS s podílem autoimunitních dějů v patogeneze, a je nečastější příčinou neurologické invalidity mladých dospělých. Začíná nejčastěji mezi 20–40. rokem života. Postupně s délkou trvání nemoci narůstá neurologický deficit. Rychlost progrese dokážeme současnou moderní imunomodulační a imunosupresivní léčbou výrazně zpomalit, nedokážeme ji definitivně zastavit.

Odpověď na léčbu preparáty první volby je pouze částečná, efektivita léčby má své limity. Terapie je často komplikována vedlejšími účinky. Jde kromě známých chřipkových potíží po aplikaci interferonu zejména o lokální reakce. Ty po několikaletých pravidelných subkutánních či intramuskulárních aplikacích mnoho nemocných

referuje jako únavu z léčby. Snižující se adherence k léčebnému režimu snižuje jeho efektivitu. Proto se hledají alternativy ke stávajícím terapeutickým možnostem. Mnohá léčiva a postupy v tomto procesu neuspěla a ukázala se neúčinná nebo příliš riskantní pro své vedlejší účinky. Příkladem extrémní neúčinnosti je monoklonální protilátka proti TNF alfa. Po její aplikaci došlo k aktivaci RS a vyvolání atak nemoci, přestože se TNF alfa jevil jako klíčový v patogeneze autoimunitního zánětu u RS, a je již běžně užíván pro léčbu revmatoidní artritidy i Crohnovy choroby. Ačkoliv základní znalosti autoimunitního procesu opravňovaly k testům protilátek proti IL-12 či kostimulačním molekulám, nebyl jejich efekt prokázán. Stejně tak selhaly testy s antibiotiky a antivirotiky, které byly testovány na podkladě domněnky o infekčním původu a spouštěči nemoci (Frieze et al., 2006). Přes mnohé neúspěchy se nyní chýlí ke konci III. fáze klinického zkoušení 5 nových tabletových preparátů, které vykazují minimálně srovnatelnou účinnost se současnými léky první volby. Cladribin, teriflunomid a dimetyl fumarát jsou léky, jejichž imunomodulační efekt byl rozpoznán u jiných autoimunitních nemocí. Fingolimod a laquinimod byly vyvinuty speciálně pro léčbu RS. Optimistické jsou také výsledky testování některých monoklonálních protilátek (Coyle a Hammad, 2003).

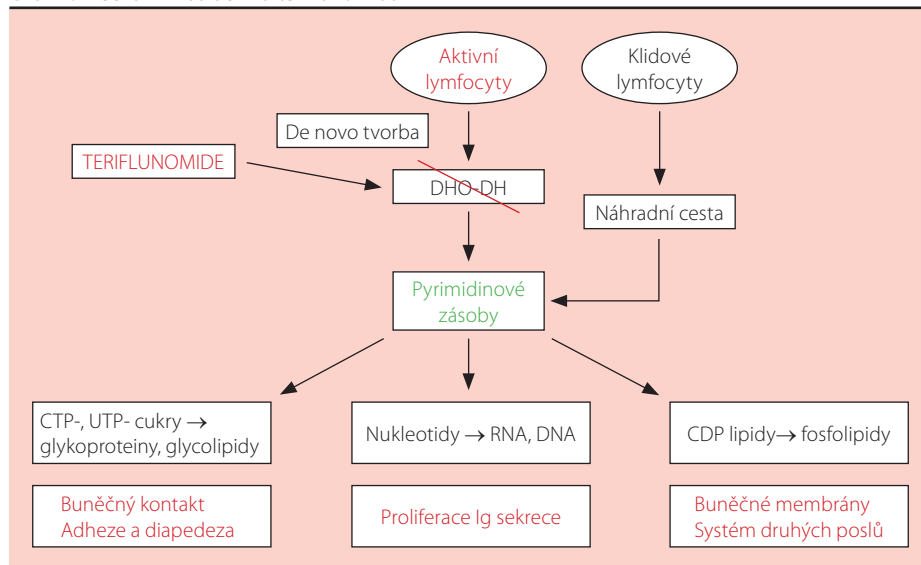
## Cytostatika

Jde o látky, které mají schopnost potlačit proliferaci imunitních buněk, zejména lymfocytů. Jsou užívány k terapii leukemií nebo k prevenci transplantací rejekce. V léčbě RS se nově testují a užívají tyto *antimetabolity*.

**Cladribine** – purinový nukleosidový analog, ze kterého fosforylací intracelulárně vzniká mononukleotid rezistentní vůči účinku adenosindeaminázy. Této rezistence je dosaženo substitucí vodíku na pozici 2 purinového jádra atomem chloru. Rezistence vede ke kumulaci vysokého množství deoxyribonukleotidů, a tím k inhibici syntézy DNA i RNA a inhibici „oprav“ poškozené DNA. Výsledkem je apoptóza buněk – selektivní likvidace lymfocytů s minimální toxicitou vůči ostatním tkáním. Látka byla původně vyvinuta k laboratornímu modelování lymfopenie. Později byla užívána v léčbě „hairy cell leukemie“. První pokus u RS byl proveden v roce 1992. Zprvu byl lék zkoušen u CP a později i u RR formy. Nejprve se testovalo parenterální podání, později vzniklo perorální dávkovací schéma (Havrdová, 2001). Výsledky studie III. fáze – CLARITY (Cladribine Tablets Treating MS Orally) byly oznámeny v lednu 2009. Lék byl podáván v krátkých pulzech v dávce 0,875 mg/kg/pulz. Užívala se tableta 1 x d 10 mg, 4–5 dnů po sobě, celkem tedy 8 až 20 dnů v roce, tedy 2 nebo 4 pulzy první rok a dva pulzy pro všechny ve druhém roce studie. U pacientů s nižší dávkou byla zjištěna 58 % redukce ARR proti placebu. Stejně tak byl efekt potvrzen redukcí aktivity na MRI a zpomalením progresu disability. Vzhledem k ještě probíhajícímu vyhodnocování výsledků, zatím není známo definitivní schéma dávkování. Nejčastějším vedlejším účinkem je lymfopenie, která je dána mechanismem účinku léku, dále jsou uváděny bolesti hlavy a nazofaryngitidy (Serono, 2009).

**Teriflunomide** – **HMR1726**, užívají se 7 nebo 14 mg tablety, opět 1 x d. Jde o primární, aktivní metabolit leflunomidu (ARAVA®), který se užívá v léčbě revmatoidní artritidy již od roku 1998. Funguje cestou inhibice dihydroorát dehydrogenázy (DHO-DH), což je 4. enzym užívaný při syntéze pyrimidinů. Efekt in vitro je reverzibilní přidáním uridinu a cytosinu. Lék má antiproliferační i protizánětlivý efekt. Aktivované T lymfocyty využívají zejména de novo syntetizované pyrimidiny. Blokem jejich novotvorby dochází k inhibici T buněčné proliferace, DNA i RNA syntézy. Klesá také produkce imunoglobulinů. Teriflunomid má dlouhý biologický poločas (15–18 dnů). Jeho vylučování lze urychlit podáním cholestyraminu či aktivního uhlí. Efekt léku byl zatím prokázán ve studiích fáze II 61 % redukcí MRI aktivity. Efekt

**Graf 1.** Mechanismus účinku teriflunomidu



na snížení ARR nebyl statisticky signifikantní. Nyní pokračují studie fáze III. Lék je též zkoušen u nemocných po CIS. Z vedlejších účinků byly nejčastěji referovány běžné infekce, alopecie, nauzea, elevace jaterních enzymů, parestezie, diaroe a reverzibilní neutropenie. Závažnější je výskyt polyneuropatie a pankreatitidy, jejichž výskyt je však vzácný. Vzhledem k potencionálně teratogennímu efektu je možné plánovat graviditu až po 4 měsících od užití poslední tablety (Talantyre, 2008).

## Syntetické imunodulátory

**BG00012 (FAE – ester kyseliny fumarové)** – jde o upravenou molekulu dimetylfumarátu, která je čistější a má snížené vedlejší účinky. Tableta je enterosolventní a má lepší gastrointestinální toleranci. Podává se vždy s jídlem v dávce 240 mg 2–3 x d (480 nebo 720 mg/d). Lék má velmi rychlý metabolismus, krátký biologický poločas. První týden je nutná titrace. Při horší toleranci se titrační období prodlužuje na 1 měsíc. Látka je používána (více než 30 let) v dermatologii při léčbě psoriázy jako lék FUMADERM®. Ovlivňuje T lymfocyty, podporuje vyrovnaní k Th2 imunitní odpovědi s produkcí protizánětlivých cytokinů. Dokáže aktivovat Nrf-2 cestu buněčné obrany proti toxinům, metabolickému i zánětlivému stresu. Má tedy zřejmě i neuroprotektivní efekt. U Fumadermu se vyskytovaly kožní alergie, leukemie a karcinom jícnu. Dlouhodobě přetrvávala leukopenie, byla popsána i pancytopenie a osteoporóza. Ve studiích s BG00012 fáze II byla prokázána 69 % redukce počtu Gd+ aktivních ložisek, 53 % snížení vzniku nových T2W ložisek na MRI a 32 % pokles ARR proti placebu u dávky 240 mg 3 x d. Nyní probíhají studie fáze III DEFINE (Determination of the efficacy and safety of oral

fumarate in relapsing remitting MS) a CONFIRM (Comparator and oral fumarate in MS).

U cca 10 % nemocných léčených BG00012 dojde ke vzestupu jaterních enzymů. Zvýšení bývá maximálně 2–3 násobek horního limitu normy a postupně se k ní vrací. Potíže se vyskytovaly hlavně u původně tekuté formy přípravku. Nyní se vyrábí tobolky, které brání kontaktu se sliznicí úst, jícnu a žaludku. Přesto není preparát vhodný u nemocných s žaludečními vředy. Nedoporučuje se současně užívat koupele fumarátu a jeho tabletovou formu. Při kumulaci dávky může dojít k poškození ledvin. Nevhodný je i u kardiaků. Byly popsány arytmie, palpitace a dokonce akutní infarkt myokardu. Proto by mělo být pravidelně kontrolováno EKG a vzhledem k možné hyperlipidemii i lipidogram. Mezi typické vedlejší příznaky, tj. u více než 3 % se vyskytující, patří zčervenání obličeje, eventuelně zrudnutí kůže, pocit horka, pálení a pocení, bolesti hlavy, zubů. Dále je uváděna leukocytóza a nachlazení. Po ukončení užívání léku se doporučuje ještě minimálně 30 dnů antikoncepce, pak je možné plánovat graviditu (Lee et al, 2008).

**Fingolimod – FTY720** – je strukturální analog myriocinu, produktu askomycety Isaria Sinclairia. Stavbou je podobný sfingosinu. Fyziologicky ze sfingosinu fosforylací vzniká sfingosin-1-fosfát (S1P), který prostřednictvím svých receptorů působí na mnoha místech v těle. Fingolimod funguje jako agonista 4 z 5 existujících sfingosin1 fosfátových receptorů. Tyto receptory se vyskytují, kromě lymfocytů, v CNS, endoteliálních buňkách, na převodním systému srdce, cévách a hladké svalovině bronchů. Fingolimod ovlivňuje cirkulaci lymfocytů, neurogenezu, neurální buněčné funkce, vazoregulaci a srdeční

Tabulka 1. Nové perorální preparáty

| Název látky        | FTY 720 Fingolimod                                                  | Cladribine                                              | Teriflunomide                          | BG 00012 Fumarát                                        | Laquinimod                                          |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Dávkování          | 1 × d                                                               | 1 × d, pulz 5 dnů po sobě, 2–4× ročně                   | 1 × d                                  | 3 × d                                                   | 1 × d                                               |
| Mechanismus účinku | Inhibice uvolňování T lymfocytů z uzlin                             | Cytostatikum, imunosuprese                              | Antimetabolit, imunosuprese            | Imuno-modulace                                          | Imuno-modulace                                      |
| Efekt              | 43–80%↓MRI aktivity, 54%↓ARR                                        | 55%↓ARR                                                 | 50–69%↓MRI aktivity, 30–33%↓ARR        | 50–69%↓MRI aktivity, 30–33%↓ARR                         | 50–69%↓MRI aktivity, 30–33%↓ARR                     |
| Vedlejší účinky    | Fatální infekce, srdeční arytmie, ↓plicních funkcí, kožní malignity | Leukopenie – útlum kostní dřeně, cefalea, běžné infekce | Jaterní selhání, infekce, teratogenita | 10%↑JT, zčervenání a pruritus po užití, GIT intolerance | 7.5%↑JT, elevace CRP a fibrinogenu, susp. teratogen |

rytmus. Největší pozornost je věnována S1P1 receptoru, který je nejvíce zastoupen na lymfocytech. Tyto vycestovávají z uzlin díky interakci S1P1 receptoru. Pokud je však tento obsazen fingolimodem, nemohou lymfocyty z uzlin zpět do krevního oběhu a zůstávají zde uvězněny. Jde o tzv. funkční antagonismus, v podstatě dochází k odstranění S1P1 receptoru z povrchu lymfocytů. FTY proniká i přes HEB, za kterou může vykazovat i neuroprotektivní účinky. Proto je testován také u primárně progresivní formy RS. (Talantyre, 2008) Ve studiích fáze II byla prokázána redukce MRI aktivity o 83 % proti placebu. V prosinci 2008 byly uveřejněny výsledky srovnávací studie TRANSFORMS (Trial assessing injectable interferon vs FTY720 oral in RR MS), která prokázala 38% snížení ARR proti komparátoru. Současně probíhá studie fáze III FREEDOMS (Fingolimod research evaluating effect of daily oral therapy in MS), užívá se tableta 1 × d, dávka 1,25 mg a 0,5 mg (Novartis, 2008). Celkově je lék dobře snášen, ale má rizika vzhledem k umístění S1P receptorů v dalších tkáních. První podání je nutno pečlivě monitorovat (minimálně 6 hodin) vzhledem k možnosti rozvoje bradykardie až atriioventrikulární blokády. Dále existuje riziko vzniku makulárního edému, který je reverzibilní po vysazení léčby. Problémem je i riziko hypertrofie bronchiálního svalstva, byly referovány různé případy nadměrné vazokonstrikce cév a výskyt melanomů. Nejzávažnějším problémem je však úmrtí dvou pacientů při studijní léčbě na primoinfekci VZV-HZV a u druhého nemocného na HSV encefalitidu (Kleisnitz et al, 2008). Lék může vést k malformacím plodu, proto se doporučuje důsledná kontracepce. Plánování gravidity je možné nejdříve 3 měsíce po posledním užití léku.

**Laquinimod** – chinolin-3-karboxamid je odvozen od Linomidu (roquinimex), jehož užívání bylo ukončeno pro závažné kardiální vedlejší účinky. Nová syntetická imunomodulační látka má podobnou strukturu, ale je zbavena nežádoucích kardiálních účinků. Užívá se 1 × d

0,6 mg tableta. Lék má problematické interakce s inhibitory CYP3A4 a snižuje efekt substrátů CYP1A2. Obecně má imunomodulační efekt, neovlivňuje životnost, ani proliferaci imunitních buněk. Zvyšuje sekreci IL4 a 10 a snižuje produkci IL17. Tímto srovnává poměry mezi protizánětlivými a prozánětlivými cytokiny. Ve studiích fáze II byl prokázán 33 % pokles ARR a 60 % redukce MRI aktivity. V současnosti probíhají studie fáze III. Z vedlejších účinků je – kromě běžné elevace JT, anemie a nespavosti – významné riziko trombóz v prvních měsících užívání léku. Byl popsán Budd-Chiariův syndrom u nemocného s Leidenskou mutací. Látka je potenciálně teratogenní, vzhledem ke kratšímu biologickému efektu je možno plánovat graviditu již 30 dní po posledním užití léku (Talantyre, 2008).

**Potenciálně vhodné látky**

**Statiny** – u pacientů po transplantacích, kteří užívali statiny, byla zapotřebí nižší dávka imunosupresiv, proto začaly být cíleně sledovány jejich imunodulační účinky. Ukázalo se, že inhibují aktivitu intercelulární adhezivní molekuly (ICAM), která umožňuje průchod přes HEB, dále chrání oligodendroglie před toxickými produkty mikroglie. Dále mohou snižovat produkci dalších zánětových mediátorů (TNF alfa), také podporují Th1–Th2 switch. Byly publikovány výsledky dvou malých studií, v první se podávalo 20 mg lovastatinu/d 2 roky a ve druhé 80 mg simvastatinu/d u RR formy RS po dobu 6 měsíců. Došlo k poklesu počtu MRI ložisek a jejich objemu. Nebyl dokumentován efekt na vlastní aktivitu nemoci. Skupina je riziková svou potencionální myotoxicitou, která je dána odchylným způsobem oxidace mastných kyselin. Rizikové se jeví zejména osoby s vysokými nároky na aerobní metabolismus, vyšší riziko je u nemocných s hypertriacylglycerolémií. Statiny se jeví jako vhodný kandidát do kombinační terapie, efekt v monoterapii zatím nebyl dostatečně prokázán (Weber et al, 2007).

Monoklonální protilátky

Tato skupina slibuje nové možnosti léčby autoimunitních chorob. Užívají se myší, chimérické nebo humanizované protilátky proti různým molekulám a složkám imunitního systému. Někdy však potenciální benefit převáží toxické účinky léku. Není-li použito plně humanizovaných preparátů, často se tvoří v těle protilátky. Toto pak vede k selhání efektu. Zatím jediná monoklonální protilátka na trhu určená k léčbě RS je namířena proti adhezivním molekulám, natalizumab (TYSABRI®).

Monoklonální protilátky sice mají nevýhodu invazivní aplikace, ale jsou podávány v delších intervalech. Nevýhodou jsou neočekávané vedlejší účinky léčby při zásahu do jemné sítě imunitních regulací. Na druhou stranu selektivní zásah je efektivnější. Dlouhodobě jsou mnohé z těchto protilátek využívány v hematologii a hematatoonkologii či při léčbě jiných autoimunit. Bohužel některé se jeví u RS neúčinné (TNF alfa) (Frieze at al, 2006).

**Alemtuzumab (CamPath-1)** humanizovaná monoklonální protilátka proti CD 52, podává se i.v. 12 mg do 100 ml/4 hodiny, u RS 5 dnů po sobě 1 ×, po roce pak 3 dny. Byla vyvinuta koncem 80. let v Cambridge, schválena pro léčbu chronické lymfatické leukemie a později humanizována. Vede k depleci hematologických prekurzorů i vyžrálých lymfocytů cestou aktivace komplementu a přímým působením buněčné cytotoxicity. Odstraní tak autoreaktivní buňky z cirkulace. Jde v podstatě o lehkou, ale dlouhotrvající selektivní imunoablaci. U RS je používána od roku 1991. Zprvu byla testována u sekundárně progresivní RS, ale efekt nebyl prokázán. Nyní je zkoušena pro RA formu proti Rebifu 44. Ve studii fáze II vykázal alemtuzumab proti Rebifu 44 efekt o 80 % vyšší na snížení ARR a o 88 % na zpomalení progresu disability. Typické jsou poinfuzní reakce – několikahodinové zhoršení stavu, vyrážka, horečka a bolesti hlavy, hypotenze. Proto je třeba nemocné premedikovat kortikoidy, cetirizinem a paracetamolem. Kolem aplikace je nutné vyvarovat se infekcím, doporučuje se pre-

Tabulka 2. Monoklonální protilátky

| Účinná látka               | Firemní název      | Dávkování                                         | Cílová molekula         | AE                            |
|----------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Daclizumab                 | Zenapax®           | 150 či 300 mg subkutánně 1x měsíčně               | Anti CD 25              | kožní reakce                  |
| Alemtuzumab                | CamPath H®         | 5 x 12 mg i.v., za rok 3 x 12 mg                  | Anti CD 56              | ITP, Thyreoiditis GoodPasture |
| Rituximab                  | Mabthera® Rituxan® | 1 g i.v. 2x po 14 dnech, opakovat za 6 měsíců     | Anti CD 20              | PML                           |
| Ofatumumab,<br>Ocrelizumab | Fáze I, II         | 100–1 000 mg, 2 x 14 dnů,<br>Opakovat za 6 měsíců | Humanizované anti CD 20 | PML                           |

ventivní podávání antivirotik u recidivujících HSV, minimálně 3 měsíce po aplikaci pouze tepelně upravené potravy, samozřejmostí je vynechání očkování, zejména živými vakcínami v tomto období. Z dlouhodobých rizik dominuje leukopenie, anemie a rozvoj sekundárních autoimunit. Tyto se nevyskytují u hematoonkologických nemocných a jde zřejmě o převládnutí B buněčné autoreaktivity – ITP, tyreoiditida, Goodpastureův sy. Otázkou zůstává možný vliv na poškození spermií, dopad na ženskou plodnost se nepředpokládá (Coles a Simpson, 2007).

**Daclizumab (DAC-HYP, Zenapax®)** humanizovaná monoklonální protilátka proti CD25, podává se subkutánně 1x měsíčně 150 nebo 300 mg. Původně vyvinuta k bloku proliferace virem transformovaných T buněk u dospělých s T buněčnou leukémií. V roce 1997 byl registrován pro prevenci rejekce po transplantacích ledvin. Jeho vedlejší účinky jsou tedy za dobu užívání dobře známy. Blok CD25 molekuly brání fixaci komplementu a protilátkami zprostředkované buněčné cytotoxicitě. Dochází k inhibici klonální proliferace autoreaktivních CD4+ lymfocytů a urychlení jejich lýzy. Alela pro tuto molekulu se jeví jako riskantní pro genetický podklad rozvoje RS. Při kombinaci s interferonem beta byl prokázán 78 % pokles MRI aktivity a 80 % ARR. Z vedlejších účinků se nejčastěji vyskytují kožní reakce a běžné infekce. Po dobu léčby a 4 měsíce po jejím skončení se nedoporučuje darovat krev a otěhotnět (Schippling a Martin, 2008).

**Anti CD20 – Rituximab (Rituxan®, Mabthera®), Ofatumumab, Ocrelizumab (částečně a plně humanizované varianty)** – protilátka proti CD20, který je přítomen na zralých B lymfocytech. Základní efekt spočívá v likvidaci zralých B lymfocytů se zachováním populace kmenových, pro-B a plazmatických buněk. Lék je široce užíván v hematoonkologii a při léčbě hematologických

i jiných autoimunit, kde se předpokládá významná role B lymfocytární složky. U RS bylo užíváno schéma 1 g i.v. 2x po 14 dnech se zopakováním těchto dvou pulzů za 6 měsíců. Další aplikace závisí na trvání deplece CD20+ B lymfocytů. Efekt byl prokázán ve studiích fáze II poklesem ARR o 58 % proti placebo a až 98 % poklesem aktivity na MRI. Z vedlejších účinků jsou na prvním místě infuzní reakce v rámci tzv. cytokinové „bouře“. Ze závažných infekčních komplikací je nejvýznamnější výskyt PML (Waubant, 2008).

Neuroprotektce a reparace

Degenerace je druhou tvář RS. Mnoho nových cest v hledání potenciálních mechanismů ovlivnění průběhu RS míří tímto směrem. Jde o různé typy buněčných transplantací do míst velkých lézí CNS, dále aplikace růstových faktorů, užívání látek blokujících apoptózu nervových buněk, léků ovlivňujících vápníkové kanály či odstraňujících volné radikály. Jedním ze slibných cílů se jeví blokáda molekul NOGO a LINGO-1.

Závěr

V současné době se výzkum ubírá mnoha směry. Kromě nových imunomodulačních a imunosupresivních léků se mnoho očekává od monoklonálních protilátek k jednotlivým molekulám účastnícím se různých fází autoimunitního procesu. Jsou také testovány různé druhy antigen specifické léčby (alterované peptidy, vakcinace T buněk). Zkouší se kombinační léčba. Úspěšnou, přesto stále experimentální metodou, je imunoablace s podporou autologních kmenových buněk. Stále hledáme léčiva s regeneračním a neuroprotektčním potenciálem.

Nová léčiva přinášejí vyšší účinnost nebo srovnatelný efekt jako současné preparáty s novými, často pohodlnějšími metodami aplikace. Mnoho nových vysoce účinných látek však

skrývá riziko neočekávaných vedlejších účinků. Některé z těchto komplikací již známe. Pokud na ně budeme připraveni, můžeme je včas diagnostikovat a lépe vytipovat vhodné kandidáty, kteří by z této léčby mohli profitovat. Ideální lék, který by chorobu dostatečně kontroloval a neměl rizika vedlejších účinků, natož lék, který by opravil již napáchané škody na nervovém systému, se stále ještě hledá.

Literatura

1. Coyle PK, Hammad MA. Atlas of Multiple Sclerosis. London: Science Press Ltd. 2003: 86 s.  
2. Friesse MA, Montalban X, Willcox N, Bell JL, Martin R, Fugger L. The value of animal models for drug development in multiple sclerosis. Brain 2006; 129(8): 1940–1952.  
3. Havrdová E. Neuroimunologie. Maxdorf Praha 2001: 451 s.  
4. Kleischnitz C, Meuth GS, Wiendl H. The Trials and Errors in MS Therapy. Int MSJ 2008; 15: 79–90.  
5. Lee DH, Linker RA, Gold R. Spotlight on Fumarates. Int MSJ 2008; 15: 12–18.  
6. Merck Serono. Merck Serono's Oral Investigational Treatment Cladribine Tablets for Multiple Sclerosis Significantly Reduced Relapse Rate in Two Year Phase III Pivotal Trial. News Release. Geneva 23Jan2009.  
7. Novartis. First phase III results for FTY720, a novel oral therapy for MS, show superior efficacy compared to interferon beta-1a. Media release. Basel 12Dec2008.  
8. Schippling S, Martin R. Spotlight on Anti-CD25: Daclizumab in MS. Int MSJ 2008; 15: 94–98.  
9. Simpson BS, Coles AJ. Rationale for cytotoxic Monoclonal Antibodies in MS. Int MSJ 2007; 14: 48–56.  
10. Tallantyre E, Evangelou N, Constantinescu CS. Spotlight on teriflunamide. Int MSJ 2008; 15: 62–68.  
11. Waubant E. Spotlight on Anti-CD20. Int MSJ 2008; 15: 19–25.  
12. Weber MS, Stuve O, Neuhaus O, Hartung HP, Zamvil SS. Spotlight on Statins. Int MSJ 2007; 14: 93–97.

MUDr. Marta Vachová  
MS centrum při Neurologickém oddělení  
KZ a.s. – Nemocnice Teplice o.z.  
Duchcovská 53, 415 29 Teplice  
martava@email.cz

