

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)
ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 65

Broj 4

Beograd, 2015.

ČASOPIS SAVEZA
FARMACEUTSKIH
UDRUŽENJA SRBIJE

4/2015

SADRŽAJ – CONTENTS

Stručni radovi – Professional papers

- Radica Stepanović-Petrović, Ana Micov 223

Novine u terapiji multiple skleroze

Novel approaches in the treatment of multiple sclerosis

- Snežana Savić, Ivana Pantelić, Miroslav Savić 237

Farmaceutski oblici bioloških i drugih lekova u terapiji multiple skleroze

Pharmaceutical dosage forms of biological and other drugs used in the treatment of multiple sclerosis

- Nikolina Skorupan 256

Multipla skleroza u svakodnevnoj apotekarskoj praksi

Multiple sclerosis as a part of everyday pharmacy practice

Prilozi – Contributions

- Izveštaj sa 64. simpozijuma Saveza farmaceutskih udruženja Srbije 273
- Izveštaj o Petoj međunarodnoj konferenciji Sekcije za farmakoekonomiju Saveza farmaceutskih udruženja Srbije 279

Obaveštenja – Informations

- Dodela priznanja Saveza farmaceutskih udruženja Srbije na Svetski dan farmaceuta 283
- Beograd, domaćin 10 CTDC (Congress of Toxicology in Developing Countries) 2018. godine 285

Novine u terapiji multiple skleroze

Radica Stepanović-Petrović*, Ana Micov

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

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

Kratak sadržaj

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

Ključne reči: interferon- β , glatiramer acetat, alemtuzumab, teriflunomid,
dimetil-fumarat

Uvod

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

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

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

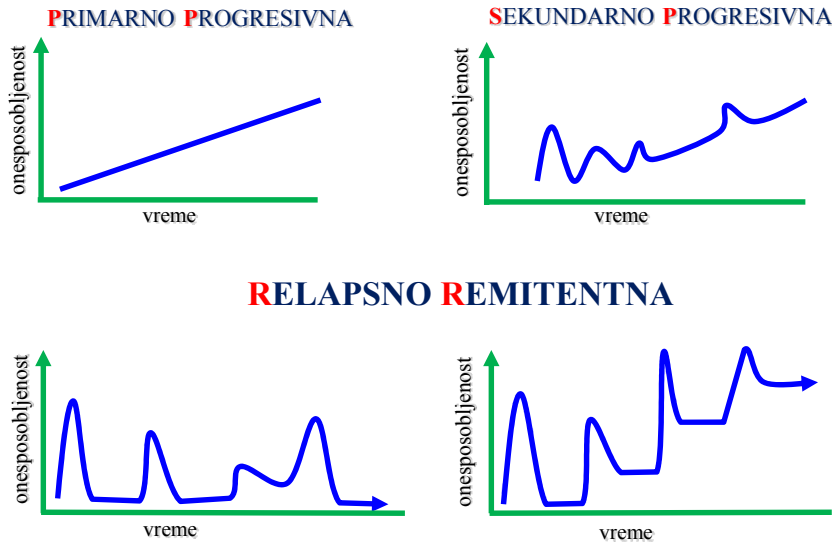
dovode do demijelinizacije i oštećenja aksona i daljeg razvoja neuroinflamacije (1,2,5,6,12).

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

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

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

KLINIČKE FORME MS



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

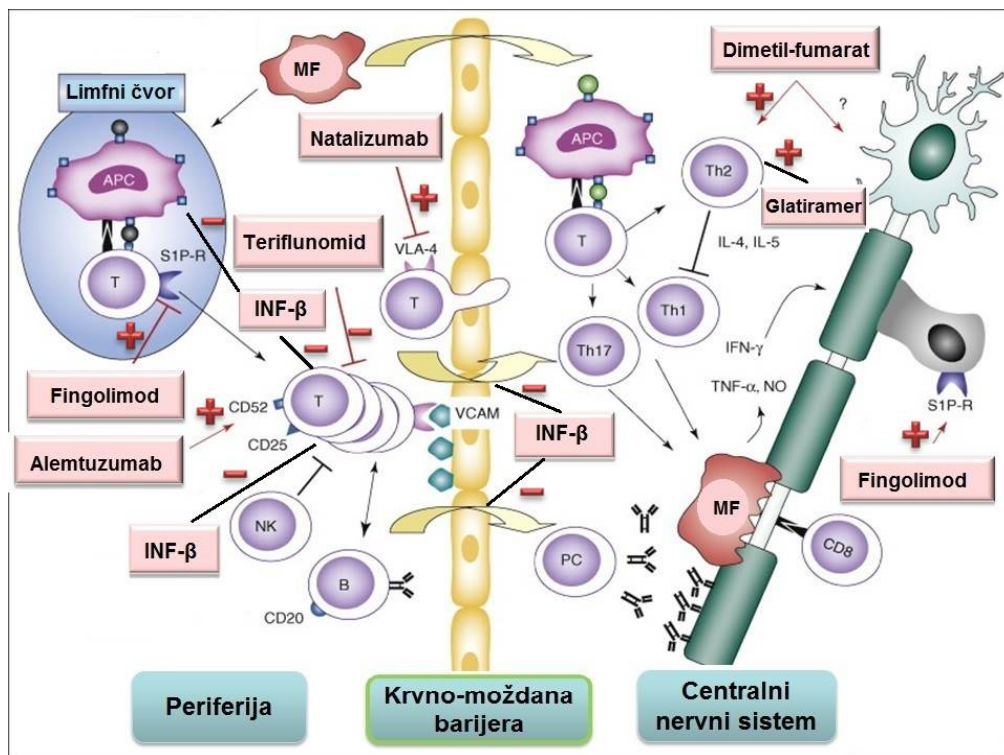
Terapija MS. Ne postoji kauzalna terapija MS. Terapija MS se može podeliti u tri kategorije: 1. terapija akutnog napada 2. terapija koja modifikuje prirodni tok bolesti (*disease modifying therapy*, DMT) koja može da smanji aktivnost MS i 3. simptomatska terapija. Proširena skala stepena onesposobljenosti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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Simptomatska terapija. Sve pacijente treba savetovati da vode zdrav način života, koji podrazumeva optimističan pogled na svet, zdrav način ishrane i redovnu fizičku aktivnost koju mogu da podnesu (najbolje je plivanje u hladnoj vodi temperature do 30⁰ C). Preporučuje se unos vitamina D (4000 IJ/dan), i omega-3 masnih kiselina zbog njihovog imunomodulatornog dejstva (4,7).

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

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

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

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

Literatura:

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

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

Novel approaches in the treatment of multiple sclerosis

Radica Stepanović-Petrović*, Ana Micov

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

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

Summary

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

Keywords: interferon- β , glatiramer acetate, alemtuzumab, teriflunomide, dimethyl-fumarate

Farmaceutski oblici bioloških i drugih lekova u terapiji multiple skleroze

Snežana Savić^{1*}, Ivana Pantelić¹, Miroslav Savić²

¹ Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju, Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd, Srbija

* Autor za korespondenciju: Prof. dr Snežana Savić
e-mail: snexs@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Terapija multiple skleroze obuhvata nekoliko bioloških i veći broj ne-bioloških lekova. Iako su tri rekombinantna preparata interferona-beta (IFN- β) okosnica terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti, uvođenje pegilovane forme IFN- β -1a omogućilo bi manje frekventnu primenu leka. Za sada, natalizumab je jedino monoklonsko antitelo odobreno za terapiju relapsno-remitentne forme bolesti u našoj zemlji. Iako je terapija biološkim lekovima ograničena na parenteralni put primene, simptomatska terapija, sa ciljem ublažavanja ili eliminisanja simptoma bolesti koji smanjuju funkcionalnost i remete kvalitet života obolelih, pruža mogućnost primene različitih farmaceutskih oblika za peroralnu (tablete, film tablete), sublingvalnu (oralni liofilizat) ili nazalnu (sprej za nos) primenu.

Zbog velike *in vitro* i *in vivo* nestabilnosti, formulacija farmaceutskih oblika bioloških lekova primarno je orijentisana na očuvanje njihove fizičko-hemijske stabilnosti, te je izbor ekscipijenasa obično vezan za podešavanje pH i modifikovanje rastvorljivosti i anti-adsorpciono/anti-agregaciono ponašanje proteina. Kod liofilizovanih oblika (praškova) fokus je na krio/lioprotektantima, modifikatorima temperaturnog kolapsa i prihvatljivim puniocima. Uz to, velika pažnja posvećuje se izboru adekvatnog postupka sterilizacije, pa se poslednjih godina razvijaju sistemi za aseptičnu proizvodnju sa jednokratnom upotrebom (engl. *single use systems* – *SUS* tehnologije). Od farmaceuta se očekuje poznavanje optimalnih uslova za čuvanje i rukovanje ovim lekovima, pre, tokom i nakon rekonstitucije, kao i tokom njihove primene.

Ključne reči: interferon-beta, glatiramer acetat, ne-biološki kompleksni lekovi

Uvod

Multipla skleroza (MS) je složeno hronično inflamatorno i degenerativno oboljenje centralnog nervnog sistema koje uzrokuje netraumatsku neurološku onesposobljenost mladih odraslih osoba. Iako se još uvek radi o neizlečivom oboljenju, dostupan je određeni broj lekova koji uspevaju povoljno da modifikuju prirodni tok ove bolesti, tj. smanje učestalost i težinu napada, kao i da odlože razvoj onesposobljenosti (1,2). Promene ličnog, profesionalnog i društvenog života pacijenata obolelih od MS uslovljene smanjenjem sposobnosti imaju značajan uticaj na kvalitet života obolelih, uz skraćenje dužine života u proseku za jednu dekadu (3,4). S obzirom da značajan deo svog života pacijenti mogu provesti sa teškim oblikom onesposobljenosti, rana prevencija ostaje osnovni terapijski izazov i prioritet istraživača (3).

Iako potpuno razumevanje uzroka i patogeneze MS još uvek izostaje, značajan napredak načinjen je tokom proteklih 20 godina. Dostupan je veći broj visoko efikasnih lekova koji mogu redukovati učestalost relapsa i ozbiljnost inflamatornih lezija. Nažalost, nema dostupne terapije koja bi sprečila progresivnu formu MS ili koja bi poboljšala kvalitet života pacijenata u poslednjim stadijumima bolesti (5). Ipak, izbor terapije za svakog pacijenta je izuzetno složen, te je cilj ovog rada da pruži sumarni prikaz svih dostupnih lekova koji pacijentima obolelim od MS mogu poboljšati kvalitet života, uz poseban osvrt na klasifikaciju lekova na biološke i ne-biološke, njihove farmaceutsko-tehnološke specifičnosti i ispravno rukovanje prilikom pripreme (rekonstitucije) i primene.

Biološki vs. ne-biološki lekovi

U poređenju sa konvencionalnim lekovima koji imaju dobro definisanu, a relativno jednostavnu strukturu i fizičko-hemijske karakteristike, biološki lekovi su složeni makromolekuli sa sofisticiranom trodimenzionalnom strukturom, kojima je teže definisati fizičko-hemijske karakteristike, a uz to su osetljivi i na toplotu i mehanički stres (6). Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije iz 2010. godine definiše biološki lek kao lek čiju aktivnu supstancu čini biološka supstanca pod kojom se podrazumeva supstanca proizvedena ili ekstrahovana iz biološkog izvora za čiju su kategorizaciju i kontrolu kvaliteta neophodna fizička, hemijska i biološka ispitivanja, kao i opis proizvodnog procesa i njegova kontrola (7). Zapravo, biološki lekovi/biofarmaceutici su lekovi proizvedeni korišćenjem nekog biotehnološkog procesa, poput rekombinantne DNK (rDNK) tehnologije, kontrolisane ekspresije gena koji kodiraju biološki aktivne proteine u prokariotama i eukariotama (uključujući i transformisane ćelije sisara), ili metoda za dobijanje monoklonskih antitela (mAt) (8). Banka ćelija i uslovi u kulturi ćelija iz koje se ovi lekovi dobijaju su jedinstveni, a procesi prečišćavanja veoma kompleksni i imaju veliki uticaj na sastav leka (6,9). Ova kategorija lekova uključuje proteine (enzime, mAt, citokine, hormone, hematopoetske

faktore rasta), peptide i nukleinske kiseline (gene, oligonukleotide, male interferirajuće RNK). Među biofarmaceuticima svakako treba spomenuti i ćelije, koje nalaze primenu u oblastima poput transplantacije matičnih ćelija i inženjeringa tkiva (10).

U regulatornim telima sve češće se ističe podela na dve grupe kompleksih lekova: biološki lekovi kao kompleksni lekovi koje proizvode živi organizmi, i ne-biološki kompleksni lekovi (NBKL; engl. *non-biological complex drugs*), kao kompleksni lekovi koji se dobijaju određenim sintetskim procesom. Osnovne karakteristike NBKL su:

1. sastoje se od većeg broja strukturno sličnih komponenti
2. ceo kompleks predstavlja lekovitu supstancu
3. osobine ne mogu biti u potpunosti okarakterisane dostupnim metodama fizičko-hemijske karakterizacije
4. neophodan je strogo kontrolisan, robustan proizvodni proces.

U NBKL se ubrajaju glatiramoidi za supkutanu (s.c.) primenu, kompleksi gvožđa i ugljenih hidrata za intravensku (i.v.) primenu, liposomi, polimerne micelle, kompleksi citostatika sa albuminom i dr. U širem smislu, pod NBKL neki autori ubrajaju i derivate heparina male molekulske mase. Ipak, treba naglasiti da vodeća regulatorna tela, EMA i FDA, još uvek zvanično ne koriste termin ne-biološki kompleksni lek (9).

Važan aspekt bioloških lekova je da se uglavnom primenjuju pomoću igle i šprica, uprkos naporima da se aktivni sastojci isporuče i nekim neparenteralnim putem. Sa izuzetkom kratkih peptida, biofarmaceutici su uglavnom molekuli velikih molekulskih masa (>5000 daltona), koji su podložni nestabilnostima, kako tokom proizvodnje i čuvanja, tako i prilikom manipulacije i primene. Navedene karakteristike čine primenu ovih lekova neparenteralnim putevima problematičnim, ili čak i nemogućim. Uspešna „isporuka” proteinskih i peptidnih lekova podrazumeva dva važna aspekta: a) održavanje stabilnosti leka tokom čuvanja i b) optimizaciju *in vivo* efikasnosti (10).

Formulacioni pristupi kod bioloških lekova

Biološki lekovi se od konvencionalnih pre svega razlikuju po načinu proizvodnje i problemima koji se mogu javiti tokom formulacije. Prilikom rada sa biološkim lekovima, mora se dobro poznavati kako aktivni sastojak leka tako i izabrani farmaceutski oblik, tj. nosač. Proteinski lekovi su veoma potentni te se obično koriste u veoma malim koncentracijama/dozama. Prema tome, najveći udeo u svakom biološkom leku čine pomoćne supstance/materije. Pored vehikuluma i pufera, često je neophodno inkorporirati i različite stabilizatore. U tu svrhu mogu se dodati surfaktanti, aminokiseline, polihidroksilni alkoholi, masne kiseline, proteini, antioksidansi, redukujući agensi i joni metala. Kontrola pH vrednosti jedan je od ključnih faktora

tokom razvoja stabilnog biološkog proizvoda. Optimalan opseg pH vrednosti za određeni proizvod može se postići izborom odgovarajućeg fiziološkog pufera (npr. fosfatni pufer). Koriste se obično puferi koncentracije od 0,01 do 0,1 M, s obzirom da povećanje koncentracije pufera uslovljava veći bol prilikom injektovanja. Helirajući agensi se mogu dodati u cilju vezivanja tragova metala poput bakra, gvožđa, kalcijuma i mangana. Sa tim ciljem, EDTA se uobičajeno dodaje u koncentracijama od 0,01 do 0,05%. Takođe, često postoji potreba za prisustvom određenog antioksidansa, s obzirom da je oksidacija jedan od najčešćih uzroka degradacije proteina. Askorbinska kiselina, natrijum-disulfid, monotioglicerol, i alfa-tokoferol, u koncentracijama od 0,05 do 0,1%, spadaju u najčešće primenjivane antioksidanse. Ukoliko je potreban dodatak konzervansa, u formulaciju biološkog leka se mogu uključiti fenol (0,3-0,5%), hlorobutanol (0,3-0,5%) ili benzil alkohol (1-3%). Polioli su dobri stabilizatori koji često nalaze primenu u koncentraciji od 1 do 10%. Sredstva za podešavanje toničnosti obično uključuju natrijum-hlorid i/ili dekstrozu u koncentracijama potrebnim da se postigne izotoničnost sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida, (odnosno oko 290 mOsm/l) (11).

Posebno se mora obratiti pažnja prilikom odabira pomoćnih materija za proteinske formulacije budući da u kontaktu sa redukujućim šećerima može doći do glikozilacije proteina. Sa stanovišta fizičke nestabilnosti, proteini su podložni denaturaciji (promeni nativne sekundarne ili tercijerne strukture) prilikom izlaganja povišenim temperaturama, ekstremnim pH vrednostima ili organskim rastvaračima. Jedan od najvećih izazova povezan sa formulacijom proteinskih lekova leži u prevenciji agregacije proteina u rastvoru. Iako je veliki napor istraživača uložen u pokušaj oralne primene peptidnih lekova, svega dva takva leka mogu se naći na tržištu: ciklosporin i dezmpresin. U pitanju su ciklični peptidi, s obzirom da je pokazano da ciklizacija čini peptide manje podložnim peptidazama gastrointestinalnog trakta. Sledeći izazov isporuke terapijskih proteina je njihova imunogenost. Ukoliko primena proteina uslovljava generisanje neutrališućih anti-lek antitela (engl. *anti-drug antibodies*; ADA), naredne doze takvog proteinskog leka neće biti efikasne. Prema tome, formulacija bioloških lekova tipa proteina i peptida mora obuhvatiti prevenciju hemijske degradacije uz poboljšanje *in vivo* aktivnosti. Kako bi se sprečila degradacija, preporučuju se niže pH vrednosti (pH = 3-6) koje ograničavaju reaktivnost nukleofila. Dalje, sušenje, a posebno sušenje zamrzavanjem – liofilizacija (engl. *freeze-drying*) može stabilizovati proteine od različitih degradacionih uticaja. U tom slučaju, u formulaciju se uključuju lioprotektanti poput trehaloze i saharoze, kako bi sa proteinima ostvarili vodonične veze koje se gube prilikom uklanjanja vode. S druge strane, agregacija proteina se može sprečiti dodatkom različitih šećera (npr. trehaloza je lioprotektant koji ujedno sprečava i agregaciju), glicerola, arginina i uree. Iako mehanizam kojim ovi ekscipijensi doprinose stabilizaciji još uvek nije jasan, čini se da

sprečavaju interakcije hidrofobnih regija proteina. Dobar primer multifunkcionalnog ekscipijensa je polisorbitat 20, koji sprečava interakciju proteina sa kontaktnim površinama, razmotavanje proteinskih lanaca i agregaciju (10).

Nakon i.v. primene, terapijski proteini se obično brzo eliminišu iz krvi. Jedan od načina za produžavanje njihovog vremena cirkulacije u krvi je primena poli(etilen glikol) (PEG) konjugacije. PEG je visoko hidratisan fleksibilan polimerni lanac koji je netoksičan i neimunogen. Vezivanje ovih nerastvornih polimera za terapijske proteine maskira mesta osetljiva na degradaciju, čime se stvara svojevrsna zaštita koja, iako u određenoj meri redukuje aktivnost datog proteina, značajno produžava njegovo poluvreme eliminacije, a time i dužinu delovanja, što omogućava manje frekventno doziranje. Pokazano je da PEG povećava molekulski volumen proteina iznad praga glomerularne filtracije od oko 122 nm³ ili 40 kDa. PEG konjugacija takođe smanjuje imunogenost terapijskih proteina, što je upravo dokazano na primeru interferona beta-1b (IFN-β-1b) (10). Određen broj PEG konjugata već se nalazi na tržištu (PEG-asparaginaza, PEG-Intron[®] (IFN-α-2b), Pegasys[®] (IFN-α-2a)) (11).

Osnovno pravilo prilikom formulacije biotehnoških lekova jeste da se proizvodne procedure učine što jednostavnijim. Kao i kod drugih lekova za parenteralnu primenu, mora se obezbediti njihova sterilnost, imajući u vidu i činjenicu da većina ne sadrži konzervans. Upotreba filtera prilikom pripreme bioloških lekova može rezultovati izvesnim gubitkom leka. Filteri za koje je pokazano da najmanje dovode do adsorpcije proteina jesu oni izrađeni od poliviniliden difluorida, polikarbonata, polisulfona i derivata celuloze. Adsorpcija proteina na ambalažu takođe može usloviti određeni gubitak leka. Ovo se može umanjiti dodatkom albumina u formulaciju (oko 0,1%) ili silikonizacijom kontaktnih površina (11). Poslednjih godina velika pažnja posvećuje se izboru adekvantog postupka sterilizacije, što je dovelo do razvoja sistema za asepticnu proizvodnju sa jednokratnom upotrebom (engl. *single use systems* – SUS tehnologije) (12).

Lekovi koji nalaze primenu u terapiji multiple skleroze

Uprkos činjenici da je interindividualna heterogenost bolesti jedna od osnovnih karakteristika MS, dostupni lekovi usmereni su primarno na rane, zajedničke inflamatorne promene koje bolest uslovljava. U slučaju akutnog relapsa jedina terapijska opcija su kortikosteroidi (metilprednizolon i.v.) (13), čijom primenom se ne postiže dugoročna korist (14). Iako postoje određena odstupanja od zemlje do zemlje (Tabela I), lekovi koji modifikuju prirodni tok bolesti time što smanjuju učestalost relapsa i inhibiraju razvoj onesposobljenosti (engl. *disease-modifying therapy*, DMT) odobreni za tretman MS uključuju interferone-beta (IFN-β-1a, IFN-β-1b), glatiramer acetat (GA), mAt (natalizumab), i novije peroralne lekove (fingolimod, teriflunomid i dimetil fumarat). Svi navedeni lekovi predviđeni su za primenu kod pacijenata sa

relapsno-remitentnom MS (RRMS), s obzirom da do danas nema dovoljno dokaza koji ukazuju na efikasnost ovih lekova kod progresivnih oblika bolesti (3,15). Injekcioni oblici IFN i GA uvedeni su na tržište još sredinom 1990-ih godina. Nekoliko lekova uvedeno je 2010. godine, nakon čega su uvedene nove aktivne supstance za oralnu primenu, nove formulacije lekova (postignuto modifikovano oslobađanje) i novi biološki sistemi, što je značajno proširilo dostupne terapijske pristupe. Mnogi novouvedeni lekovi omogućavaju pogodniju primenu, fleksibilnije doziranje i efikasnije smanjivanje pojave relapsa (16).

Tabela I Pregled bioloških lekova koji su dobili dozvolu (registrovani) u R. Srbiji za terapiju MS (18,19,21,35).

Table I An overview of biologics registered in Republic of Serbia for MS therapy (18,19,21,35).

Ime leka	INN	Farmaceutski oblik	Pomoćne supstance	Napomene
Avonex® Biogen Idec Denmark Manufacturing APS	interferon beta-1a	prašak i rastvarač za rastvor za injekciju (BIO SET) rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu rastvor za injekciju u penu sa uloškom	natrijum-acetat, trihidrat; sirćetna kiselina, glacijalna; arginin- hidrohlorid; polisorbat 20; voda za injekcije	
Betaferon® Bayer Pharma AG	interferon beta-1b	prašak i rastvarač za rastvor za injekciju	<u>Bočica (koja sadrži prašak za injekciju):</u> humani albumin; manitol; hlorovodonična kiselina; natrijum- hidroksid <u>Rastvarač (rastvor natrijum hlorida 5,4 mg/mL (0,54%)):</u> natrijum- hlorid; voda za injekcije	proizveden genetskim inženjeringom iz sojeva <i>Escherichia coli</i>
Rebif® Merck Serono S.p.A.	interferon beta-1a	rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu rastvor za injekciju u ulošku	manitol; poloksamer 188; L-metionin; benzilalkohol; natrijum- acetat; sirćetna kiselina; natrijum-hidroksid; voda za injekcije	proizveden u ovarijalnim ćelijama kineskog hrčka (CHO-K1) rekombinantnom DNK tehnologijom
Tysabri® Biogen Idec Denmark Manufacturing APS	natalizumab	koncentrat za rastvor za infuziju	natrijum- dihidrogenfosfat, monohidrat; dinatrijum- fosfat, heptahidrat; natrijum-hlorid; polisorbat 80; voda za injekcije	rekombinantno humanizovano antitelo, proizvedeno u mišjim ćelijskim linijama tehnologijom rekombinantne DNK

IFN- β i GA smatraju se prvom terapijskom linijom za tretman RRMS (17).

IFN- β -1b je tip I interferon produkovan od strane *E. coli* primenom rDNK tehnologije uz supstituciju serina cisteinom na poziciji 17. Ova manipulacija poboljšava stabilnost leka uz očuvanje specifične aktivnosti prirodnog IFN- β -1b (11). IFN- β je prvi lek odobren za terapiju RRMS koji je i danas u upotrebi (8). Liofilizirani IFN- β -1b 0,3 mg (9,6 miliona i.j.) se rekonstituiše dodatkom 1,2 ml rastvarača (natrijum-hlorid 0,54%) direktno u bočicu, primenom sterilnog šprica i igle. Rastvarač se mora dodati niz zid bočice, a potom se bočica blago zavrti između palca i kažiprsta, bez mućkanja, do potpunog rastvaranja leka. Nakon rekonstitucije, dobija se rastvor koncentracije 0,25 mg (8,0 miliona i.j.)/ml. Ova formulacija, između ostalog, sadrži manitol i albumin (često korišćeni ekscipijensi kod rekombinantnih proteina za sprečavanje adsorpcije leka na zidove bočice ili šprica). Rekonstituisani rastvor (1 ml) se sterilnim špricom i iglom izvlači iz bočice, a lek se primenjuje supkutano (s.c.). S obzirom da ne sadrži konzervanse, pogodan je samo za jednu primenu. Pre i nakon rekonstitucije, lek se mora čuvati u frižideru, ali treba imati u vidu da ne sme da protekne više od 3 h između rekonstituisanja i primene leka (11,18).

Prema Internacionalnom standardu za interferon Svetske zdravstvene organizacije, 30 μ g leka Avonex[®] (IFN- β -1a) sadrži 6 miliona i.j. antivirusne aktivnosti. Aktivnost u poređenju sa drugim potencijalnim standardima nije poznata. Liofilizirani prašak za injekciju rekonstituiše se primenom sterilnog šprica kako bi se injektovalo 1,1 ml datog rastvarača i nežno se okreće dok se lek ne rastvori. Pripremljeni rastvor (1 ml) se izvlači iz bočice sterilnim špricom i iglom pogodnom za intramuskularnu (i.m.) primenu. Avonex[®] je dostupan i u obliku rastvora za injekciju u napunjenom injektionom špricu ili u penu sa uloškom, kao komfornijim rešenjem za samoprimenu leka, ali i za potrebe sprovođenja titracije doze (11,19). Budući da nije konzervisan, sadržaj bočice/pena može se koristiti samo za jednokratnu upotrebu. Pre i nakon rekonstitucije lek treba čuvati u frižideru, a primeniti najkasnije 3 h od rekonstitucije. Lek se ne sme zamrzavati. Alternativno, može se čuvati na temperaturi od 25°C, ali nikako duže od 6 dana. Jednom izvađen iz frižidera, lek treba ostaviti da se zagreje do temperature od 25°C oko 30 minuta (19,20). Rebit[®] je IFN- β -1a namenjen za s.c. primenu, dostupan u obliku rastvora za injekciju u napunjenom injektionom špricu ili u ulošku u dozama od 22 i 44 μ g/0,5 ml. S obzirom da se primenjuje tri puta nedeljno, ukoliko je moguće lek treba primenjivati uvek u isto vreme, poželjno kasno popodne ili uveče, istim danima u nedelji (npr. ponedeljak/sreda/petak), uz najmanje 48 h pauze između doziranja. Kako lek sadrži konzervans (benzilalkohol), rok upotrebe posle prvog otvaranja je 28 dana, ukoliko se čuva zaštićeno od svetlosti, na temperaturi 2–8°C, u originalnom pakovanju. U slučaju da ne postoji mogućnost čuvanja u frižideru, lek se može čuvati na temperaturi do 25°C najviše 14 dana. Ne sme se zamrzavati (11,21). Koliko je značajno dobro informisati pacijenta o ispravnom čuvanju i primeni leka

govori i činjenica da je za neke preparate IFN- β dostupan i video trening koji demonstrira preporučeni način rekonstitucije i primene leka. Pacijenti koji sami primenjuju ove lekove moraju se obučiti kako da ispravno pripreme i daju sebi injekciju, uz obaveznu promenu mesta injektovanja (11).

Isпитivanja su pokazala da tri prethodno predstavljene formulacije IFN- β dovode do stvaranja različitih količina neutrališućih ADA. Generalno, dva leka IFN- β -1a, Avonex[®] i Rebif[®], manje su imunogena od preparata IFN- β -1b (Betaferon[®]). Tokom kliničkih studija, Avonex[®] je dovodio do pojave ADA u procentu od 2–22%, a nakon odgovarajućih formulacionih promena i proizvodnih postupaka incidencija je smanjena na 2-8% (3,22). U slučaju lekova Rebif[®] i Betaferon[®], zabeležena je pojava At u opsegu 5–28%, odnosno 38–47%. Ipak, čini se da tip primenjenog IFN- β nema većeg uticaja tokom dugoročne primene. Postoji nekoliko tumačenja relativnog povećanja imunogenosti od IFN- β -1a ka IFN- β -1b. IFN- β -1b nema identičnu sekvencu aminokiselina endogenom humanom IFN- β , a nije ni glikoziliran, što može povećati njegovu sposobnost da obrazuje agregate *in vivo*. Farmaceutska stabilnost je takođe pominjana u kontekstu doprinosa relativnoj imunogenosti ovih formulacija. Pored formulacije lekova, na stvaranje ADA može uticati i primenjena doza, učestalost doziranja, kao i put primene (i.m. put primene dovodi do stvaranja manje At u poređenju sa s.c. putem). Pacijentima sa visokim titrima ADA savetuje se prekid terapije i prelazak na alternativnu, a s obzirom na primećenu unakrsnu reaktivnost ADA sa različitim formulacijama IFN- β , alternativna terapija mora biti neki lek koji ne pripada grupi interferona (3).

U poslednjih deset godina, veći broj formulacija biosimilara IFN- β -1a odobreno je za primenu u tretmanu RRMS, iako nijedan još uvek nije odobren kao DMT u EU ili SAD. Biosimilari IFN- β -1a razlikuju se po svojim referentnim proteinima prema tipu primenjenog ekspresionog sistema (ćelijske kulture), kao i po završnim fazama prečišćavanja. Imajući u vidu kompleksnost bioloških lekova, varijacije u proizvodnom postupku mogu dovesti do malih varijacija na proteinu što će se značajno odraziti na kliničku efikasnost. Primera radi, biosimilar IFN- β -1a generisan u ćelijama ovarijuma kineskog hrčka (Biferonex) odbijen je od strane EMA usled razlika u aktivnim molekulima datog i referentnog leka. Ocenjeno je da su upravo ove razlike odgovorne za manju biološku aktivnost biosimilara, a koja je dalje povezana i sa prisustvom agregata IFN- β -1a velike molekulske mase. U skladu s navedenim, poređenjem formulacije IFN- β -1a za i.m. primenu Avonex[®] (Biogen, Cambridge, MA, SAD) sa biosimilarom Jumtab[®] (Probiomed, Miguel Hidalgo, Meksiko), pokazana je manja imunogenost dobijenog biosimilara, ali na račun smanjenja biološke raspoloživosti leka. Dodatno, prijavljena je značajna varijabilnost u hemijskom sastavu serija istog biosimilara IFN- β tokom vremena, koja takođe može doprineti uočenim razlikama u kliničkoj efikasnosti (22).

U svakom slučaju, prednost IFN- β je što se dugo primenjuje pa ima dosta podataka o bezbednosti primene, a ozbiljna neželjena dejstva se retko javljaju. Osnovni nedostatak ostaje činjenica da samo određeni broj pacijenata odgovori na datu terapiju (kod oko 49% pacijenata na IFN- β efekat izostane već u ranoj fazi terapije). Ostale formulacije IFN- β i režimi doziranja pokazuju sličnu efikasnost. Poboljšanje efikasnosti IFN- β će se možda povećati uvođenjem pegilovanog oblika, peginterferon- β -1a, koji će omogućiti primenu svake druge nedelje (3,15). Pegilovani IFN- β -1a (pegIFN- β -1a) odobren je od strane FDA za tretman RRMS u avgustu 2014. godine u dozi od 125 mg koja se primenjuje s.c. svake druge nedelje (Plegridy[®], Biogen Idec, SAD). PegIFN- β -1a zadržava sličnu farmakodinamsku aktivnost kao i IFN- β -1a, ali zbog pegilovanja poseduje drugačije farmakokinetičke osobine. PegIFN- β -1a predstavlja IFN- β -1a kovalentno vezan preko α -amino grupe N terminusa za PEG, što uslovljava smanjenje klirensa, povećanje poluvremena eliminacije i sporiju degradaciju leka. S obzirom da su dostupne formulacije IFN- β -1a ili ograničene čestim režimom doziranja (3 puta nedeljno u slučaju s.c. IFN- β -1a) ili smanjenjem efikasnosti (karakteristično za i.m. primenu IFN- β -1a), kovalentno vezivanje PEG poboljšava farmakokinetičke karakteristike leka (pegIFN- β -1a primenjen s.c. pokazao je devetostruko povećanje površine ispod krive (PIK, engl. AUC) u poređenju sa IFN- β -1a primenjenim i.m.) (16).

Za razliku od IFN- β koji je endogeni citokin i biološki lek, GA je acetatna so sintetičkih polipeptida koja sadrži četiri prirodne aminokiseline (L-glutaminsku kiselinu, L-alanin, L-tirozin i L-lizin) definisanog molarnog udela koji je identičan onom kod osnovnog proteina mijelina (15). GA, koji je odobren za s.c. primenu u dozi od 20 mg jednom dnevno još od 1996. godine, sada je u nekim zemljama dostupan i u novom farmaceutskom obliku sa višom dozom koja se primenjuje više puta nedeljno (23,24). Ovaj novi farmaceutski oblik odobren je od strane FDA u januaru 2014. godine (16). U našoj zemlji registrovan je u obliku rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu (Tabela II). Jedan ml rastvora za injekciju sadrži 20 mg glatiramer acetata, što je ekvivalentno 18 mg glatiramer baze po napunjenom špricu. Iako su od ekscipijenasa u formulaciju uključeni samo manitol i voda za injekcije, GA se ne sme mešati sa drugim lekovima, a čuva se u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti, u frižideru, na temperaturi 2-8°C (ne zamrzavati!). Na temperaturi do 25°C može se čuvati najduže mesec dana. Lek je predviđen samo za jednokratnu upotrebu, te se neiskorišćeni deo mora baciti (25).

Tabela II Pregled ne-bioloških lekova koji su dobili dozvolu (registrovani) u R. Srbiji, a mogu naći primenu u terapiji multiple skleroze (25,28,31,35).

Table II An overview of non-biological drugs registered in Republic of Serbia which could be indicated in MS therapy (25,28,31,35).

Ime leka	INN	Farmaceutski oblik	<u>Pomoćne supstance</u>	Napomene
Aubagio® Sanofi Winthrop Industrie	teriflunomid	film tableta	<u>Jezgro tablete:</u> laktoza, monohidrat; skrob, kukuruzni; celuloza, mikrokristalna; natrijum skrob glikolat (tip A) hidroksipropilceluloza; magnezijum-stearat <u>Film omotač:</u> hipromeloza; titanijum dioksid; talk; makrogol 8000; boja E132	
Copaxone® Teva Pharmaceutical Industries LTD	glatiramer acetat	rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu	manitol; voda za injekcije	Acetatna so sintetičkih polipeptida koja sadrži četiri prirodne aminokiseline: L-glutaminsku kiselinu, L-alanin, L-tirozin i L-lizin
Gilenya® Novartis Pharma Stein AG	fingolimod	kapsula, tvrda	<u>Sadržaj kapsule:</u> magnezijum-stearat; manitol <u>Sadržaj kapice i tela kapsule:</u> gvožđe(III)- oksid, žuti; titan-dioksid; želatin	
Mitoxantron "EBEWE" EBEWE Pharma, Ges.m.b.H. Nfg. KG	mitoksantron	koncentrat za rastvor za infuziju	natrijum-hlorid; natrijum-acetat; glacijalna sirćetna kiselina; natrijum-sulfat; hlorovodonična kiselina; voda za injekcije	
Myderison Meditop Gyogyszeripari KFT;	tolperison	film tableta	<u>Jezgro tablete:</u> talk; stearinska kiselina; krospovidon; betain- hidrohlorid; manitol; celuloza, mikrokristalna <u>Film omotač:</u> titan- dioksid; makrogol 4000; hipromeloza; laktoza, monohidrat	

Ime leka	INN	Farmaceutski oblik	Pomoćne supstance	Napomene
Mydocalm® Gedeon Richter Plc	tolperison	film tableta	<u>Jezgro tablete:</u> limunska kiselina, monohidrat; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; stearinska kiselina; talk; celuloza, mikrokristalna; skrob, kukuruzni; laktoza, monohidrat <u>Film omotač:</u> silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; titan-dioksid; laktoza, monohidrat; makrogol 6000; hipromeloza	
Minirin Melt Ferring GmbH	dezmopresin	oralni liofilizat	želatin (ribljeg porekla); manitol; limunska kiselina, bezvodna	Oralni liofilizat je lako lomljiv i ne može se izbaciti iz blistera pritiskom, već se prvo uklanja aluminijumska folija.
Minirin® Ferring International Center SA		sprej za nos, rastvor	natrijum-hlorid; limunska kiselina, monohidrat; dinatrijum-fosfat, dihidrat; benzalkonijum-hlorid, rastvor 50%; voda, prečišćena	Kod pacijenata kod kojih primena oralnog farmaceutskog oblika dezmopresina nije moguća.
Minirin® Ferring International Center SA		tableta	laktoza, monohidrat; skrob, krompirov; povidon; magnezijum-stearat	Iako tableta ima podeonu crtu, ona nije namenjena podeli tablete na jednake delove u svrhu doziranja.

Kao što je prethodno pomenuto, glatiramoidi predstavljaju školski primer NBKL, s obzirom da se sastoje iz kompleksne smeše kopolimera četiri aminokiseline, koji se među sobom razlikuju u sekvenci i veličini, a dobijaju se polimerizacijom koja je praćena parcijalnom hidrolizom. Iz tog razloga, nije u potpunosti moguće sprovesti kvalitativnu i kvantitativnu analizu sastava leka primenom postojećih analitičkih metoda (9) i pitanje procene kvaliteta tih proizvoda može se smatrati veoma zahtevnim zadatkom.

Poslednjih godina uvedeno je nekoliko novih peroralnih DMT za tretman MS, koji su komparirani sa IFN- β , kao važećim standardom (26). U slučaju prelaska sa IFN- β na neki peroralni lek, iako oko 80% pacijenata prijavi neki novi neželjeni efekat, njih oko 97% se izjašnjava da je zadovoljno novom terapijom. Osnovni razlog koji stoji iza ovakve statistike svakako je u daleko komfornijem putu primene leka. Dalje, terapija je utoliko lakša i što peroralni farmaceutski oblici, za razliku od parenteralnih, nisu vezani

za poštovanje hladnog lanca (27). Iako uvođenje oralnih lekova za MS pruža pacijentima veću lakoću primene, odluka da se kao prva terapija primeni neki od peroralnih lekova mora biti doneta nakon razmatranja više faktora (rizik od potencijalnih neželjenih efekata, očekivana efikasnost, dostupnost, cena) (15).

Fingolimod je bio prvi peroralni lek koji je odobren od strane FDA za tretman RRMS (septembar 2010. godine), nakon čega se našao i na tržištu EU (2011. godine) (24). Dostupan je u obliku kapsule, tvrde, koja sadrži 0,5 mg fingolimoda u obliku fingolimod-hidrohlorida, magnezijum-stearat i manitol (17,28).

Teriflunomid je oralni DMT lek za tretman RRMS odobren od strane FDA u septembru 2012, a od strane EMA 2013. godine (29). U pitanju je aktivni metabolit leflunomida, koji se od 1998. godine primenjuje u terapiji reumatoidnog artritisa. Iako mehanizam dejstva u terapiji MS još uvek nije rasvetljen, imajući u vidu selektivnost njegovih efekata na imunski sistem, teriflunomid predstavlja značajnu dopunu terapijskih mogućnosti za MS. Kao takav, teriflunomid u obliku film tablete sa doziranjem jednom dnevno ima određene prednosti u poređenju sa prvom linijom DMT koji se primenjuju injekciono i obogaćuje terapijski arsenal usmeren ka relapsnim formama bolesti (30,31). Teriflunomid ima dugačko poluvreme eliminacije od oko 19 dana, te u slučaju planiranja trudnoće lek mora biti brzo eliminisan iz organizma holestiraminom ili aktivnim ugljem (poseduje teratogeni potencijal zbog sposobnosti da inhibira sintezu nukleinskih kiselina). S obzirom da je u pitanju noviji lek, dugoročna bezbednost teriflunomida je manje pouzdana nego u slučaju injekcionih DMT, iako je bezbednost leflunomida (proleka teriflunomida) uveliko poznata (29).

Dimetil fumarat je noviji oralni agens za tretman RRMS najpre odobren od strane FDA (mart 2013. godine), a godinu dana kasnije i od strane EMA (16). S obzirom na trenutni bezbednosni profil i dostupnost, dimetil fumarat (ranije poznat pod šifrom BG-12) se u SAD koristi češće u poređenju sa drugim peroralnim lekovima (15). Ipak, u dozi održavanja od 240 mg dva puta dnevno, dimetil fumarat nije pokazao veću efikasnost od IFN- β ili GA (29). Dostupan je u obliku gastrorezistentne kapsule, tvrde, te je pacijentima neophodno skrenuti pažnju da kapsulu progutaju odjednom, bez otvaranja ili žvakanja, s obzirom da je tvrda želatinska kapsula punjena obloženim mikrotabletama (32).

U poslednjih deset godina, novi imunomodulatori iz grupe mAt prihvaćeni su kao pogodna alternativa kada je IFN- β nedovoljno efikasan. Ipak, podaci o dugotrajnoj primeni ovih lekova i dalje izostaju (33). Kao DMT drugog izbora izdvojio se natalizumab (Tysabri[®]), humanizovano mAt koje se vezuje za $\alpha 4$ lanac $\alpha 4\beta 1$ i $\alpha 4\beta 7$ integrina. Osnovni nedostatak primene ovog mAt je povezanost sa razvojem progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML). Iako je natalizumab po pojedinim procenama i najefikasniji lek trenutno dostupan za tretman RRMS, njegova primena je generalno ograničena na pacijente sa veoma aktivnom bolešću i visokim rizikom od

rane progresije onesposobljenosti (15,17). Studija koja je ispitivala kombinovanu terapiju natalizumabom i IFN- β -1a i.m., pokazala je veću efikasnost u poređenju sa monoterapijom IFN- β (24). Dostupan je u vidu koncentrata za rastvor za infuziju 20 mg/ml, a kada se razblaži, rastvor za infuziju sadrži 2,6 mg/ml natalizumaba. Važno je naglasiti da lek Tysabri® sadrži 2,3 mmol (ili 52 mg) natrijuma po bočici. Kada se razblaži u 100 ml 0,9%-tnog (9 mg/ml) natrijum-hlorida, lek sadrži 17,7 mmol (ili 406 mg) natrijuma, što se mora uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma (34).

Mitoksantron takođe može naći primenu u tretmanu primarno progresivne (PPMS) i sekundarno progresivne MS (SPMS) (17). Obično se primenjuje i.v. u dozi od 12-14 mg/m² svaka 3 meseca tokom osam infuzija (ukupna kumulativna doza od 96 mg/m²), sa trajanjem terapije od 2 godine ili manje. Ponekad se kombinuje sa metilprednizolonom, a mogući su različiti pristupi mesečnoj indukciji i tromesečnoj dozi održavanja (24). Međutim, mitoksantron ne dovodi do potpune remisije kod većeg broja pacijenata, a povezan je i sa neželjenim efektima koji nisu uvek prihvatljivi (17).

S obzirom na kompleksnost kliničke slike obolelih od MS, za olakšavanje simptoma (paliјativna terapija) koristi se veliki broj lekova. Tolperison se propisuje u svrhu suzbijanja spasticiteta, koji prati više organskih neuroloških poremećaja. Dostupan je u obliku film tablete koja se uzima posle obroka, sa čašom vode. Dezmpresin se na tržištu može naći u nekoliko farmaceutskih oblika. Svakako najinteresantniji je oralni liofilizat koji može sadržati 60, 120 ili 240 μ g dezmpresina u obliku dezmpresin acetata, a uzima se stavljanjem ispod jezika, gde se rastvara bez potrebe za unosom vode. Dostupan je i u obliku tablete i spreja za nos (rastvor), a koristi se radi simptomatske terapije nokturije (35). I oralni imunosupresivi, poput azatioprina, nalaze široku primenu u tretmanu MS. Uprkos potencijalnoj prednosti koja se ogleda u ceni, azatioprin i srodni lekovi nisu ispitani za ovu namenu u velikim, placebo-kontrolisanim studijama, a njihova relativna korist u poređenju sa novijim lekovima je nejasna (15).

Rituksimab (MabThera, Roche) je anti-CD20 mAt koje se takođe mora primeniti sa oprezom zbog rizika od neželjenih efekata (potencijalni razvoj PML). Iako još uvek nije odobren za primenu u tretmanu MS, rituksimab se često sreće kao *off-label* opcija kod pacijenata kod kojih je poboljšanje kliničke slike izostalo nakon primene više lekova (15). Dostupan je u vidu koncentrata za rastvor za infuziju i rastvora za s.c. injekciju (36).

Alemtuzumab (Lemtrada, Genzyme Therapeutics) je humanizovano anti-CD52 mAt koje se primenjuje kao jedan i.v. tretman (dostupan je u obliku koncentrata za rastvor za infuziju), s obzirom da dovodi do opšte imunosupresije koja perzistira i do godinu dana. Stoga, pacijenti obično prime jednu godišnju dozu, dve godine uzastopno, pri čemu se pažljivo prate narednih nekoliko godina zbog neželjenih efekata. Odobren

je za primenu kod MS u Evropi, Kanadi i SAD (15). Alemtuzumab se skoro potpuno eliminiše iz organizma za 30 dana, a odlikuje ga poluvreme eliminacije od oko 2 nedelje. Uobičajena doza je 12 mg dnevno tokom 5 dana, koja se nakon 12 meseci ponovo daje tokom 3 uzastopna dana. Bezbednosni profil alemtuzumaba uslovio je nešto sporije dobijanje odobrenja od strane regulatornih tela. Alemtuzumab je pokazao visoku efikasnost u tretmanu MS u poređenju sa IFN- β -1a primenjenim s.c. Ipak, ovo mAt nosi sa sobom i značajne rizike, posebno sa aspekta autoimunosti. Priprema i primena infuzije zahteva angažovanje bolničkog osoblja, a reakcije u vidu blagog povratka prethodnih simptoma MS i inflamatornih odgovora su skoro univerzalne, ali mogu biti poboljšane predtretmanom kortikosteroidima, antihistaminicima i antipireticima. Takođe, antiviralna profilaksa aciklovirom 200 mg dva puta dnevno često se praktikuje tokom tretmana i barem 2 meseca nakon završetka terapije (16,29). Hemijska i fizička *in-use* stabilnost pripremljenog rastvora (posle razblaženja) zadovoljavajuća je u periodu od 8 sati, ukoliko se čuva na temperaturi 2-8°C. Ipak, sa stanovišta mikrobiološke ispravnosti, preporučuje se primena leka odmah nakon pripreme (37).

U ovom momentu više lekova nalazi se u različitim fazama kliničkih studija. Lakvinimod, koji ima strukturu dihidrohinolon-3-karboksamida, trenutno se nalazi u fazi III kliničkih studija. Za sada je, na modelu eksperimentalnog autoimunskog encefalomijelitisa (EAE), pokazano da ublažava simptome bolesti, smanjuje sintezu i sekreciju proinflamatornih citokina (29). Uprkos činjenici da je maja 2014. godine CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) ukazao na moguće neželjene efekte leka tokom njegove duže primene, kompanije Active Biotech i Teva Pharmaceutical Industries nastavljaju udruženo da rade na razvoju ovog peroralnog leka.

Daklizumab je humanizovano mAt za CD25 (alfa lanac receptora za interleukin 2), koje za sada pokazuje dobru podnošljivost kod MS. U prilog tome govore i višegodišnji podaci o bezbednosti primene daklizumaba u transplantaciji (29).

Tri anti-CD20 mAt intenzivno se ispituju za primenu u RRMS: rituksimab (himerno antitelo), okrelizumab (humanizovano antitelo) i ofatumumab (humano antitelo). Podaci faze II objavljeni su za dva od ova tri agensa, a faza III je u toku za okrelizumab (rezultati studija OPERA I i II se očekuju do kraja 2015. godine). U slučaju RRMS, za rituksimab i okrelizumab predviđena je primena infuzijom u intervalima od 6 meseci (29).

Od skora, primena matičnih ćelija u tretmanu MS, a posebno transplantacija mezenhimskih matičnih ćelija (MMC) u fokusu je pojedinih istraživača. Nekoliko studija pokazalo je da MMC poseduju imunomodulatorne i antiinflamatorne efekte u različitim tkivima, što je potvrđeno i u tretmanu EAE koji se smatra pogodnim životinjskim modelom za MS (17,29,38).

Interesantno je napomenuti da su u Nemačkom kodeksu o lekovima (DAC/NRF 2013) oficinalne monografije *Dronabinol kapsula 2,5 mg/5 mg/10 mg* i *Dronabinol uljanih kapi 25 mg/ml*, koje farmaceuti mogu izraditi za potrebe pacijenata sa MS. Iako i sam dronabinol prelazi u tečno stanje prilikom zagrevanja, ove oralne kapi se izrađuju uz zagrevanje palmitoilaskorbinske kiseline i triglicerida srednje dužine lanca na temperaturi od 70°C. Dronabinol se koristi kao centralni miorelaksans kod pacijenata obolelih od MS (39).

Pri primeni prethodno izloženih terapijskih opcija za tretman MS, primećeno je da više od polovine pacijenata prekida sa prvobitnom terapijom u roku od 2 godine usled neodgovarajuće efikasnosti i/ili loše podnošljivosti. Petina pacijenata promeni terapiju više puta. Prelazak sa jedne na drugu terapiju nekim injekcionim DMT lekom smatra se bezbednom praksom, i generalno rezultuje poboljšanjem kontrole bolesti (5). S obzirom da je pokazano da MS pogađa žene i do tri puta češće nego muškarce, noviji podaci ukazuju na izvesnu ulogu steroidnih hormona, naročito estrogena, u ublažavanju simptoma povezanih sa MS. Štaviše, dokazi dobijeni kliničkim studijama nagoveštavaju da niski nivoi estrogena, poput onih karakterističnih za postpartalni period i menopauzu, mogu dovesti do egzacerbacije (faza pogoršanja) simptoma MS. S druge strane, trudnoća je prepoznata kao stanje kada zapravo može doći i do poboljšanja simptoma MS, što se vezuje sa višim nivoima estrogena. Potencijalna terapijska korist od estrogena i derivata progesterona za prevenciju relapsa u postpartalnom periodu predmet je istraživanja POPART'MUS studije (*Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis*). Ukoliko prethodni navodi budu potvrđeni, davanje steroidnih hormona tokom perioda snižavanja njihovog nivoa moglo bi da umanjí učestalost pojave i/ili ozbiljnost simptoma (40).

Oralni statini se takođe navode kao interesantna opcija za tretman MS s obzirom da poseduju imunomodulatorni i antiinflamatorni efekat, uz zadovoljavajući bezbednosni profil i dobru komplijansu. Imunomodulatorni, antiinflamatorni i neuroprotektivni efekti statina zapaženi *in vitro* i primenom EAE modela, bili su povod za nekoliko kliničkih studija. Ipak, dosadašnji rezultati ukazuju da je monoterapija statinima samo delimično efikasna u tretmanu RRMS. Njihova kombinovana primena sa IFN- β mora biti predmet većih kliničkih studija kako bi se utvrdilo da li pružaju aditivni ili sinergistički efekat (41). Postoje indicije da je MS povezana sa metaboličkim komorbiditetima kao što su gojaznost, dijabetes tipa 2 i dislipidemije. To otvara mogućnost primene lekova koji snižavaju nivo lipida (42).

Iz prethodno navedenog, jasno je da je MS oboljenje koje u različitim fazama zahteva različite terapijske pristupe. Budući pristupi terapiji mogli bi se zasnivati na činjenici da nazalna mukoza predstavlja dobar put ka moždanim strukturama, a kojima se zaobilazi krvno-moždana barijera. Jedna studija pokazala je da intranazalna primena

GA već prvog dana, kliničkog ispoljavanja simptoma, poboljšava parametre u EAE modelu više nego s.c. primena (43).

Zaključak

Skorašnje proširenje opcija za terapiju pacijenata sa MS nesumnjivo nudi veću efikasnost i nadu za razvoj individualizovanih medicinskih pristupa koji će omogućiti podešavanje tretmana prema stadijumu i ozbiljnosti bolesti. Imajući to u vidu, može se reći da je terapija pacijenata obolelih od MS primer buduće željene personalizovane medicine. Broj registrovanih lekova za tretman MS se brzo uvećava. Od 2010. godine, odobreno je više peroralnih lekova koji su, iako efikasni, povezani i sa određenim pitanjima bezbednosti primene. Očekivano uvođenje biosimilara dodatno će usloviti porast broja bioloških lekova na tržištu i smanjenje troškova lečenja.

Poređenjem definicija bioloških i ne-bioloških složenih lekova mogu se uočiti bitne sličnosti, ali i očigledne razlike. Radi se o složenim lekovima koje je teško okarakterisati, te je strogo kontrolisan proces proizvodnje od presudnog značaja za dobijanje reproducibilnih osobina leka i željenog terapijskog efekta. U svakom slučaju, biotehnoški proizvodi će nastaviti da imaju izražen uticaj na farmaceutsku praksu. Istraživanja će voditi do novih lekova koji zahtevaju individualno doziranje za svakog pacijenta i stručnost farmaceuta prilikom manipulacije ovim osetljivim proizvodima.

Literatura:

1. Freedman M, Comi G, De Stefano N, Barkhof F, Polmand C, Uitdehaag B et al. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: Findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3:147–55.
2. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje multiple skleroze. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2013.
3. Carlson RJ, Doucette JR, Knox K, Nazarali AJ. Pharmacogenomics of interferon-b in multiple sclerosis: What has been accomplished and how can we ensure future progress? *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26:249–61.
4. Mitolo M, Venneri A, Wilkinson ID, Sharrack B. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2015;354:1–9.
5. Broadley SA, Barnett MH, Boggild M, Brew BJ, Butzkueven H, Heard R, et al. Therapeutic approaches to disease modifying therapy for multiple sclerosis in adults: An Australian and New Zealand perspective Part 3. Treatment practicalities and recommendations. *J Clin Neurosci*. 2014;21:1857–65.
6. Brzaković B. Regulatorni aspekti bioloških lekova. *Arh farm*. 2012;62(4):364-73.
7. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima. Službeni glasnik RS 30/2010.

8. Savić S. Biološki lekovi/biofarmaceutici: farmaceutsko-tehnološke specifičnosti (specijalistički rad). Beograd: Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet; 2013.
9. Crommelin D, Shah VP, Klebovich I, McNeil SE, Weinstein V, Flühmann B, et al. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. *Eur J Pharm Sci.* 2015;76:10–17.
10. Uchegbu IF, Schätzlein AG. Delivery of biopharmaceuticals. In: Aulton ME, Taylor KMG. (eds) *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*, 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2013. p. 797-810.
11. Allen LV, Ansel HC. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
12. Whitford WG. Single-Use Systems as principal components in bioproduction. *BioProcess Technical* 2010:34-44.
13. Pfender N, Martin R. Daclizumab (anti-CD25) in multiple sclerosis. *Exp Neurol.* 2014;262:44–51.
14. Schmitz K, Barthelmes J, Stolz L, Beyer S, Odiehl O, Tegeder I. “Disease modifying nutraceuticals” for multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2015;148:85–113.
15. Carrithers M. Update on Disease-Modifying Treatments for Multiple Sclerosis. *Clin Ther.* 2014;36(12):1938-45.
16. English C, Aloji J. New FDA-Approved Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Clin Ther.* 2015;37(4):691-715.
17. Gharibi T, Ahmadi M, Seyfizadeh N, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Immunomodulatory characteristics of mesenchymal stem cells and their role in the treatment of Multiple Sclerosis. *Cell Immunol.* 2015;293:113–21.
18. Betaferon[®] SmPC [cited 2015 Oct 1]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=346344>.
19. Avonex[®] SmPC [cited 2015 Oct 1]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=349566>.
20. Savić S, Milić J. Biološki lekovi – farmaceutsko-tehnološke specifičnosti. *Arh farm.* 2012;62(4):374-91.
21. Rebif[®] SmPC [cited 2015 Oct 1]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=339676>.
22. Cuevas C, Deisenhammer F, You X, Scolnik M, Buffels R, Sperling B, et al. Low immunogenicity but reduced bioavailability of an interferon beta-1a biosimilar compared with its biological parent: results of MaTriX, a cross-sectional, multicenter phase 4 study. *Biosimilars* 2015;5:75–81.
23. Ben-Nun A, Kaushansky N, Kawakami N, Krishnamoorthy G, Berer K, Liblau R, et al. From classic to spontaneous and humanized models of multiple sclerosis: Impact on understanding pathogenesis and drug development. *J Autoimmunity* 2014;54:33-50.
24. Broadley SA, Barnett MH, Boggild M, Brewé BJ, Butzkueven H, Heard R, et al. Therapeutic approaches to disease modifying therapy for multiple sclerosis in adults: An Australian and New Zealand perspective Part 1. Historical and established therapies. *J Clin Neurosci.* 2014;21:1835–46.

25. Copaxone[®] SmPC [cited 2015 Oct 1]. Available from:
<http://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=307079>.
26. Zakaria M. Smoke and mirrors: Limited value of relative risk reductions for assessing the benefits of disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4:187–91.
27. Michiels Y, Voirin M. Les nouvelles formes médicamenteuses orales dans la sclérose en plaques. *Actualités pharmaceutiques* 2015;547:41-5.
28. Gilenya[®] SPC [cited 2015 Oct 1]. Available from:
<https://www.pharma.us.novartis.com/products/pi/pdf/gilenya>.
29. Broadley SA, Barnett MH, Boggild M, Brewe BJ, Butzkueven H, Heard R, et al. Therapeutic approaches to disease modifying therapy for multiple sclerosis in adults: An Australian and New Zealand perspective Part 2. New and emerging therapies and their efficacy. *J Clin Neurosci*. 2014;21:1847–56.
30. Bar-Or A. Teriflunomide (Aubagio[®]) for the treatment of multiple sclerosis. *Exp Neurol*. 2014;262:57–65.
31. Aubagio[®] SPC [cited 2015 Oct 1]. Available from:
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28533>.
32. Tecfidera[®] SPC [cited 2015 Oct 1]. Available from:
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28593>.
33. Kułakowska A, Drozdowski W. Does interferon beta therapy affect survival of multiple sclerosis patients? *Neurologia Neurochirurgia Polska* 2014;48:436-41.
34. Tysabri[®] SPC [cited 2015 Oct 1]. Available from:
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/18447>.
35. Nacionalni registar lekova 2015. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; 2015.
36. Mabthera 100 mg and 500 mg concentrate for solution for infusion SPC. [cited 2015 Oct 1]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2570>.
37. Lemtrada 12 mg concentrate for solution for infusion SPC. [cited 2015 Oct 1]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28917>.
38. DerMarderosian AH, Li Z. Biotechnology and Drugs. In: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed. London: Pharmaceutical Press; 2012. p. 1017-32.
39. Deutscher Arzneimittel-Codex, Neues Rezeptur-Formularium. Stuttgart: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn Deutscher Apotheker-Verlag; 2013.
40. Christianson MS, Mensah VA, Shen W. Multiple sclerosis at menopause: Potential neuroprotective effects of estrogen. *Maturitas* 2015;80:133–9.
41. Ciurleo R, Bramanti P, Marino S. Role of statins in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol Res*. 2014;87:133–43.
42. Tettey P, Simpson Jr. S, Taylor BV, van der Mei IAF. Vascular comorbidities in the onset and progression of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;347:23–33.
43. Russi AE, Brown MA. The meninges: new therapeutic targets for multiple sclerosis. *Transl Res*. 2015;165:255–69.

Pharmaceutical dosage forms of biological and other drugs used in the treatment of multiple sclerosis

Snežana Savić^{1*}, Ivana Pantelić¹, Miroslav Savić²

¹ University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

² University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Multiple sclerosis (MS) treatment options include several biologic and numerous non-biologic drugs. Although three recombinant preparations of interferon-beta (IFN- β) represent the cornerstone of the disease-modifying therapy, the introduction of pegylated IFN- β -1a should ensure a less frequent drug administration. At the moment, natalizumab is the sole monoclonal antibody registered for relapsing-remitting MS in our country. Even though the biologics are primarily limited to parenteral routes of administration, symptomatic therapy, which aims to alleviate or eliminate the accompanying symptoms that deteriorate quality of life, encompasses diverse dosage forms for oral (tablets, film-coated tablets), sublingual (oral lyophilisate) or nasal (nasal spray) administration.

Due to considerable *in vitro* and *in vivo* instability, formulation of delivery systems for biologics is primarily focused on preserving their physicochemical stability. The selection of excipients is commonly related to pH value adjustment, solubility modification and anti-adsorption/anti-agregation behaviour of proteins. As for the lyophilised forms, the focus is on cryo/lyoprotectants, collapse temperature modifiers and appropriate fillers. The selection of suitable sterilization procedure is of the utmost importance, and has resulted in the development of single use systems (SUS) technologies. Therefore, pharmacists should be familiar with optimal storage and handling conditions for these drugs, before, during and after reconstitution, as well as upon their administration.

Keywords: interferon-beta, glatiramer acetate, non-biologic complex drugs

Multipla skleroza u svakodnevnoj apotekarskoj praksi

Nikolina Skorupan

Apoteka Sombor, Venac Radomira Putnika 27, 25000 Sombor, Srbija,

e-mail: kljajic.nikolina.so@gmail.com

Kratak sadržaj

Multipla skleroza (MS) je kompleksna bolest koja zahteva multidisciplinarni pristup. Udruženim snagama, zdravstveni radnici različitih profila, uključujući i farmaceute, značajno mogu olakšati tegobe, poboljšati kliničke ishode i kvalitet života obolelima od MS. Farmaceuti u apotekama u primarnoj zdravstvenoj zaštiti imaju važnu ulogu u poboljšanju ishoda lečenja pacijenata sa MS. To mogu postići tokom svakodnevnog rada kroz edukaciju pacijenata o lekovima koji modifikuju tok bolesti, o neželjenim reakcijama koje se mogu ispoljiti, merama opreza i merama za sprečavanje ili ublažavanje neželjenih reakcija i o pravilnoj injekcionoj tehnici, a sve sa ciljem poboljšanja adherence. Edukacija pacijenata o mogućnostima bolje kontrole simptoma primenom nefarmakoloških mera, pomoć u samomedikaciji, savetovanje o dijetetskim suplementima, sprečavanje upotrebe potencijalno štetnih dijetetskih suplemenata i klinički značajnih interakcija i praćenje i prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove, aktivnosti su kojima farmaceuti pomažu u olakšavanju tegoba obolelima od MS i doprinose boljim ishodima lečenja.

Ključne reči: multipla skleroza, uloga farmaceuta, savetovanje pacijenata, adherence, apotekarska praksa

Uvod

Multipla skleroza (MS) je progresivno oboljenje u okviru kojeg imunski sistem napada mijelinski omotač neurona, te se razvijaju zapaljenjske promene u centralnom nervnom sistemu (CNS) u vidu multifokalnih plakova. U zavisnosti od lokalizacije plakova, kod obolelih se javlja čitav spektar različitih simptoma koji mogu u manjoj ili većoj meri uticati na sposobnost za rad, obavljanje svakodnevnih aktivnosti i kvalitet života (1).

Lečenje MS podrazumeva primenu nefarmakoloških mera i farmakoterapije. Farmakoterapija MS se deli u tri kategorije:

1. **Farmakoterapija koja modifikuje tok bolesti** (eng. *Disease Modifying Therapy – DMT*) – podrazumeva primenu imunomodulatornih i immunosupresivnih lekova sa ciljem da se smanji broj i učestalost relapsa, uspori napredovanje bolesti i odloži pojava novih simptoma. U Tabeli I prikazani su lekovi registrovani u Republici Srbiji za upotrebu kao DMT multiple skleroze .
2. **Farmakoterapija simptoma i/ili neželjenih reakcija** na DMT koja ima za cilj da smanji uticaj bolesti na kvalitet života pacijenta.
3. **Farmakoterapija relapsa** - podrazumeva primenu pulsnihi doza kortikosteroida u cilju skraćenja trajanja napada i bržeg oporavka nakon egzacerbacije.

Krajnji dugoročni cilj lečenja jeste da se spreči/odloži progresija oštećenja aksona koja vodi ispoljavanju novih simptoma i trajnoj neurološkoj onesposobljenosti, što se delimično postiže primenom DMT. Kratkoročni ciljevi lečenja podrazumevaju suzbijanje relapsa, otklanjanje/ublažavanje simptoma i obezbeđivanje što većeg stepena funkcionalnosti pacijenta, što se postiže kombinacijom farmakoterapije i nefarmakoloških mera (1).

Farmaceuti u apotekama otvorenog tipa imaju važnu ulogu u poboljšanju ishoda lečenja pacijenata sa MS. To mogu postići u svakodnevnom radu:

1. edukacijom pacijenata o DMT
2. edukacijom pacijenata o mogućnostima bolje kontrole simptoma
3. praćenjem i prijavljivanjem neželjenih reakcija na lekove (NRL).

Edukacija pacijenata o DMT

DMT čini osnovu lečenja MS, a visok stepen adherence i perzistence su ključni preduslov za uspeh terapije. Edukacijom pacijenata o terapiji očekuje se visok stepen adherence pri primeni DMT. Stepenn adherence je obrnuto srazmeran riziku od relapsa. Jedna trogodišnja retrospektivna studija, sprovedena na uzorku od 1606 pacijenata, pokazala je da stepen adherence interferonom- β (IFN- β) veći od 85% smanjuje rizik od relapsa(3). Međutim, postizanje visokog stepena adherence predstavlja veliki izazov zbog:

- odsustva kratkoročnih vidljivih koristi od leka i uverenja da lek ne deluje
- brojnih NRL
- parenteralne primene većine DMT
- subjektivih razloga - spretnosti, nedovoljne motivacije, kognitivne disfunkcije, odsustva podrške porodice i/ili zdravstvenih radnika (4).

U pojedinim apotekama u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) sprovode se tzv. DMT programi, u okviru kojih farmaceuti sprovode niz edukativno-konsultativnih aktivnosti i praćenje pacijenata na DMT. Dokazano je da DMT programi značajno povećavaju adherencu i perzistencu smanjujući učestalost relapsa (5). Ovakvi programi se ne mogu sprovoditi u svakoj apoteci u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ), ali to ne znači da farmaceuti ne mogu doprineti poboljšanju adherence. Svaki farmaceut u kontaktu sa pacijentom obolelim od MS u apoteci može:

- objasniti svrhu i koristi primene DMT
- upoznati pacijenta sa očekivanim NRL i mogućnostima njihovog izbegavanja ili ublažavanja
- edukovati pacijenta pravilnoj injekcionoj tehnici

Iako je u Srbiji registrovano 7 različitih lekova koji modifikuju tok bolesti (Tabela I), samo IFN- β i glatiramer acetat (GA) se nalaze na listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja. Od svih DMT oni se najšire koriste i ne izdaju se u apotekama u PZZ. Ostali DMT se obezbeđuju za manji broj pacijenata kroz kliničke studije. Navedene prepreke ne treba da budu izgovor farmaceutu u PZZ za izbegavanje aktivnog učešća u brizi o pacijentima obolelim od MS.

Tabela I Lekovi registrovani u Republici Srbiji kao DMT multiple skleroze (2)

Table I Disease modifying therapy for multiple sclerosis registered in Republic of Serbia

Generički naziv	Zaštićeni naziv	Doza	Doziranje	Put primene
Interferon β 1a	<i>Avonex</i>	30 mg	1 x nedeljno	i.m.
	<i>Rebif</i>	22 mg	3 x nedeljno	s.c.
		44 mg	3 x nedeljno	s.c.
Interferon β 1b	<i>Betaferon</i>	250 mg	SDD	s.c.
Glatiramer acetat	<i>Copaxone</i>	20 mg	1 x 1	s.c.
Fingolimod ▼	<i>Gilenya</i>	0.5 mg	1 x 1	p.o.
Natalizumab ▼	<i>Tysabri</i>	300 mg	1 x mesečno	i.v.
Teriflunomid ▼	<i>Aubagio</i>	14 mg	1 x 1	p.o.
Alemtuzumab ▼	<i>Lemtrada</i>	12 mg	1. ciklus: 1x1, 5 dana	i.v.
			2. ciklus: 1x1, 3 dana*	

DMT – Terapija koja modifikuje tok bolesti (eng. *Disease Modifying Therapy*);

SDD – svaki drugi dan; ▼- lek pod dodatnim praćenjem; i.m. – intramuskularno;

s.c. – subkutano; p.o. – peroralno; i.v. – intravenski; * – 2. ciklus se primenjuje godinu dana nakon 1. ciklusa.

Svrha i koristi primene DMT

Studija Clerico i saradnika je pokazala da utisak pacijenta da lek ne deluje predstavlja najčešći razlog odustajanja od terapije IFN- β (6). Pacijenti koji su dobro edukovani o MS i DMT imaju veći stepen adherence. Individualna savetovanja i podrška od strane zdravstvenih radnika različitih profila, uključujući i farmaceute, od presudnog su značaja za dugoročno povećanje stepena adherence (7). U cilju postizanja realnih očekivanja od DMT i povećanja stepena adherence farmaceut pacijentu treba da naglasi:

1. da uprkos redovnoj primeni DMT relapsi su mogući, ali će se javljati ređe i najverovatnije je da će biti blaži
2. da DMT može pomoći da pacijent dugo očuva postojeću funkcionalnost i kvalitet života
3. da je bolest aktivna i tokom remisije, a da DMT smanjuje aktivnost bolesti (4).

Neželjene reakcije na DMT i mogućnosti ublažavanja

Svi lekovi koji se koriste kao DMT mogu uzrokovati NRL sa različitom učestalošću. Najčešće NRL su blage, prolazne i mogu se sprečiti ili značajno ublažiti odgovarajućom primenom leka ili premedikacijom.

Tako se prilikom primene DMT prve linije IFN- β i GA kod većine pacijenata mogu očekivati reakcije na mestu primene leka, koje se spontano povlače nakon približno 15 minuta. Ove reakcije, iako se smatraju bezopasnim, pacijentu stvaraju neprijatnost i njihovo ublažavanje značajno može doprineti većem stepenu adherence. Izražene reakcije na mestu primene su razlog odustajanja od terapije kod oko 10 % pacijenata i zato ih ne treba shvatati olako (4). Najčešće NRL lekova I linije koji modifikuju tok bolesti i mogućnosti njihovog ublažavanja prikazane su u Tabeli II.

Tabela II Najčešće neželjene reakcije na DMT I linije i mogućnosti ublažavanja (1, 8, 9, 10)

Table II The most common adverse reactions to first line MS disease modifying therapy and ways to minimize them

Lek	Neželjena reakcija	Učestalost	Preporuke	Napomena
INTERFERON β	Reakcija na mestu primene			
	Crvenilo, svrab, otok, iritacija	66%	<ul style="list-style-type: none"> • Ne primenjivati hladan lek • Rotirati mesto primene • Injektovati u regiju sa više masnog potkožnog tkiva (abdomen, gluteus) • Hladiti injekciono mesto 1 minut pre i nakon primene • Koristiti autoinjektore 	Češće se javljaju nakon s.c. nego i.m. primene
	Nekroza	Retko	Privremena obustava leka; ne primenjivati topikalne kortikosteroide; lečenje pod nadzorom dermatologa	
	Simptomi slični gripu	61%	Titracija doze prilikom uvođenja leka Primena pre spavanja Profilaksa (paracetamol, ibuprofen ili drugi NSAIL)	2 - 5 h nakon primene Traju nekoliko sati Povlače se nakon prvih nedelja th

Lek	Neželjena reakcija	Učestalost	Preporuke	Napomena
GLATIRAMER ACETAT	Reakcija na mestu primene			
	Crvenilo, svrab, otok, iritacija	90%	Isto kao za interferon β osim: <ul style="list-style-type: none"> • Zagrevati injekciono mesto 1 minut pre primene • Ne masirati injekciono mesto istog dana 	Javljuju se par minuta nakon primene i spontano se povlače nakon 15 minuta
	Ireverzibilna lipoatrofija	45%	Ne injektovati više lek na mestu gde se razvila	Može se javiti bilo kada tokom primene leka. Javlja se par minuta nakon primene
	Sistemska reakcija			
	<ul style="list-style-type: none"> • bol u grudima • anksioznost 	15%	Ne paničiti, simptomi će se spontano povući nakon približno 15 minuta	Javiti se lekaru u slučaju alarmnih simptoma: koprivnjača, vrtoglavica, jak bol
	<ul style="list-style-type: none"> • crvenilo lica • palpitacije 			u grudima, veoma teško disanje, jak bol na mestu primene leka
ALEMTUZUMAB	Reakcije na infuziju			
	<ul style="list-style-type: none"> • glavobolja • osip, svrab • ↑temperatura • mučnina, crvenilo lica 	Veoma često	Premedikacija kortikosteroidima Nadzor tokom i 2 h nakon infuzije	Javljuju se u okviru 24 h od početka primene doze leka

DMT – Terapija koja modifikuje tok bolesti (eng. *Disease Modifying Therapy*);

s.c. – subkutano; i.m. – intramuskularno; KS – kortikosteroidi; NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lekovi; th – terapija.

Lekovi koji se koriste kao DMT mogu uzrokovati veoma ozbiljne, po život opasne NRL. Ovakve NRL se javljaju retko ili veoma retko, ali se moraju rano uočiti kako bi se sprečili neželjeni ishodi. Farmaceut treba da edukuje pacijenta kako da prepozna ozbiljnu NRL i kako da se ponaša u slučaju da se ona ispolji. Najozbiljnije neželjene reakcije na DMT i mere opreza prikazane su u Tabeli III. Pacijenti koji se leče natalizumabom ili alemtuzumabom treba da dobiju karticu za pacijenta od nadležnog

neurologa(10, 11). Karticu za pacijenta treba uvek da nose sa sobom i da je pokažu svakom zdravstvenom radniku sa kojim dolaze u kontakt. Kartica za pacijenta sadrži uputstvo za pacijenta kako da prepozna alarmne simptome i kako da se ponaša u slučaju njihovog ispoljavanja, kao i upozorenja zdravstvenim radnicima na ozbiljne NRL i klinički značajne interakcije.

Tabela III Najozbiljnije neželjene reakcije na DMT (1, 8, 10, 11,12)

Table III The most serious adverse reactions to MS disease modifying therapy

Lek	Neželjena reakcija	Učestalost	Mere opreza / preporuke	Napomena
INTERFERON β	Depresija ↑ rizik od suicida	Česta Nepoznato	Odmah uputiti neuropsihijatru	
NATALIZUMAB	PML - otežano razmišljanje - problemi sa vidom - poremećaj ravnoteže - unilateralna slabost - problemi sa govorom	0.13%	Kartica za pacijenta; Edukacija o prepoznavanju simptoma PML; U slučaju pojave simptoma pacijent se mora hitno javiti lekaru	Trajna obustava leka ukoliko se javi
	Reakcije preosetljivosti	< 1 %	Nadzor tokom i 1 h nakon infuzije	Trajna obustava leka ukoliko se javi
ALEMTUZUMAB	ITP - krvarenje iz desni/nosa - modrice - ružičaste tačke na koži	Povremeno	Kartica za pacijenta; Edukacija o prepoznavanju simptoma ITP; U slučaju pojave simptoma pacijent se mora hitno javiti lekaru	
	Nefrotoksičnost - krv u urinu - oticanje nogu i stopala	Retko	Kartica za pacijenta; Hitno pacijenta uputiti lekaru	Moguće da se jave i 4 godine od poslednje primenjene doze
	Poremećaji rada štitne žlezde	Veoma često	Kartica za pacijenta; Hitno pacijenta uputiti lekaru	
FINGOLIMOD	AV blok	Retko	Prvu dozu primeniti u zdravstvenoj ustanovi. Pacijent treba da je pod nadzorom 6h.	
	Prolazna bradikardija	4%	Oprez pri uvođenju i istovremenoj primeni lekova koji usporavaju rad srca	

DMT – Terapija koja modifikuje tok bolesti (eng. *Disease Modifying Therapy*);

PML – progresivna multifokalna leukoencefalopatija

ITP – imuna trombocitopenična purpura

Teratogenost. Većina DMT je pokazala reproduktivnu toksičnost na životinjama, a za neke se smatra da bi mogli biti teratogeni kod ljudi, pa je potrebno koristiti efikasne metode kontracepcije tokom lečenja i perioda eliminacije leka iz organizma (Tabela IV). Najčešće korišćeni DMT IFN- β i GA nisu indikovani za primenu tokom trudnoće zbog nepostojanja kontrolisanih kliničkih studija o bezbednosti u trudnoći, pa se bolesnicama predlaže da prekinu terapiju pre nego što zatrudne (8, 9). Međutim, prospektivne kohortne studije pokazuju da IFN- β i GA verovatno nisu udruženi sa nižom telesnom masom na rođenju, kongenitalnim anomalijama, prevremenim rođenjem ili spontanim pobačajima, zbog čega se njihova primena može razmotriti u slučaju visoko aktivne MS, kada rizik od relapsa prevazilazi rizik od spontanog pobačaja(14).

Tabela IV Teratogenost DMT (10, 12, 13)

Table IV Teratogenicity of MS disease modifying therapy

Lek	FDA kategorija	Intervencija	Napomena
FINGOLIMOD	C	Efikasna kontracepcija tokom i 2 meseca nakon prekida terapije	Obustava leka ukoliko žena zatrudni
ALEMTUZUMAB	C	Efikasna kontracepcija tokom i 4 meseca nakon ciklusa terapije	
TERIFLUNOMID	X	Efikasna kontracepcija tokom i 2 godine nakon prekida terapije, odnosno dok nivo leka u krvi ne padne ispod 0.02 mg/l	Obustava i ubrzana eliminacija leka ukoliko žena zatrudni

DMT – Terapija koja modifikuje tok bolesti (eng. *Disease Modifying Therapy*);

FDA – Američka agencija za hranu i lekove (eng. *US Food and Drug Administration*)

Hepatotoksičnost. Svi DMT izuzev GA nose ozbiljan rizik od hepatotoksičnosti, zbog čega se pacijentima periodično prate parametri funkcije jetre u krvi (1). Pacijente treba ohrabriti da redovno obavljaju ovakve kontrole i da prepoznaju simptome hepatotoksičnosti (mučnina, povraćanje, žuta prebojenost kože). Približno 10% pacijenata mora obustaviti primenu IFN- β zbog ozbiljne hepatotoksičnosti (4).

Glavobolja. Glavobolja je česta NRL IFN- β , GA, natalizumaba i fingolimoda. Obično se javlja na početku i spontano prolazi u prvim nedeljama terapije (1, 8, 9, 11, 12). Primena paracetamola, ibuprofena ili nekog drugog NSAIL može ublažiti glavobolju (15). Razumno bi bilo upozoriti pacijente da ne primenjuju visoke doze

paracetamola ili NSAIL tokom dužeg vremena, prilikom istovremene primene DMT sa visokim rizikom od hepatotoksičnosti.

Povećan rizik od infekcija. S obzirom da DMT modulira imunski sistem, primena svih lekova iz ove grupe nosi povećan rizik od infekcija. Zato pacijenti na DMT nisu kandidati za samomedikaciju, već svakog pacijenta sa simptomima infekcije treba uputiti lekaru. Pacijenti na DMT ne treba da primaju žive atenuisane vakcine (8, 10, 12, 13).

Dijareja i konstipacija. Mnogi pacijenti imaju konstipaciju kao jedan od simptoma MS. Međutim, uzrok konstipacije mogu biti neki od DMT lekova: IFN β , GA i alemtuzumab (8-10). Konstipacija u MS se leči kao i kod zdravih ljudi sprovođenjem odgovarajućih nefarmakoloških mera i po potrebi primenom laksativa (16). Sa druge strane, fingolimod, natalizumab i teriflunomid mogu uzrokovati dijareju (11-13) koja se može kontrolisati nefarmakološkim merama, a u težim slučajevima primenom loperamida (1).

Pravilna injekciona tehnika

Farmaceuti mogu doprineti povećanju stepena adherence ohrabrujući i obučavajući pacijente pravilnoj injekcionoj tehnici i načinima za sprečavanje reakcija na mestu primene (17). Detaljna injekciona tehnika navedena je u uputstvu za pacijenta koje se nalazi u pakovanju leka, ali postoje opšte odrednice koje se odnose na sve DMT lekove koje pacijenti sami primenjuju subkutano ili intramuskularno (1). Tako pacijentima treba savetovati da:

- izvade lek iz frižidera 20 – 30 minuta pre upotrebe, proverite da li je bistar, a u slučaju da ima bilo kakve čestice, ne koristite ga
- operu ruke
- očiste injekciono mesto alkoholom i ostave da se osuši
- injektuju lek prema uputstvu za upotrebu
- naprave raspored injektovanja u dnevniku, menjajući injekciona mesta u skladu sa uputstvom za upotrebu
- ne injektuju lek na mestu gde je koža modra, otečena, inficirana ili gde postoji otvorena rana
- hlade injekciono mesto 60 sekundi pre i nakon primene IFN
- zagreju injekciono mesto 60 sekundi pre primene GA

Edukacija pacijenata o mogućnostima bolje kontrole simptoma

Sa napredovanjem bolesti, broj i intenzitet simptoma se pojačava. Svaki pacijent ima različit skup simptoma, u zavisnosti od lokalizacije plakova u CNS-u. Najčešći

simptomi MS su: seksualna disfunkcija, problemi sa hodom i održavanjem ravnoteže, bol, disfunkcija mokraćne bešike, zamor, kognitivna disfunkcija, spasticitet, crevna disfunkcija, depresija, otežano gutanje ili govor, pseudobulbarni afekt (18). DMT ne ublažava postojeće, već samo odlaže pojavu novih simptoma, pa se za njihovu kontrolu pribegava nefarmakološkim merama i simptomatskoj farmakoterapiji (1, 18). Pacijenti se neretko opredeljuju za alternativne i komplementarne metode lečenja, uključujući različite dijetetske suplemente. Farmaceut može pomoći u kontroli simptoma:

- savetovanjem pacijenta o odgovarajućim nefarmakološkim merama
- u samomedikaciji stanja koja ne zahtevaju nadzor lekara
- pružanjem saveta o dijetetskim suplementima

Nefarmakološke mere za bolju kontrolu simptoma MS

Postoje opšte zdravstvene preporuke za sve pacijente obolele od MS, bez obzira na vrstu simptoma i težinu bolesti (Tabela V), dok za kontrolu određenih simptoma pacijentu treba savetovati specifične nefarmakološke mere (Tabela VI).

Tabela V Opšte zdravstvene preporuke za obolele od multiple skleroze (19)

Table V Preventive care recommendations for people with MS

<i>Aktivnost</i>	<i>Korist</i>
<i>Ostavite pušenje</i>	Pušenje može ubrzati napredovanje MS
<i>Redovno vežbajte</i>	Poboljšanje motornih funkcija i održavanja ravnoteže, ublažavanje bolova, sprečavanje ukrućenosti ekstremiteta, ublažavanje konstipacije
<i>Jedite zdravo:</i> ne preskačite obroke, ograničite unos zasićenih masti, šećera i soli, jedite dovoljno voća i povrća, proizvoda od integralnih žitarica i niskomasne mlečne proizvode	Održavanje optimalne telesne mase, sprečavanje konstipacije, smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti
<i>Unosite dovoljno tečnosti:</i> pijte vodu, sveže ceđeno voće, nezaslađene voćne sokove. Ograničite unos napitaka koji sadrže kofein.	Sprečavanje urinarnih infekcija, olakšanje urinarnih simptoma, sprečavanje konstipacije
<i>Izbegavajte alkoholna pića</i>	Alkohol negativno utiče na održavanje ravnoteže, pogoršava zamor i kognitivnu funkciju. Može pojačati ili smanjiti dejstvo nekih lekova
<i>Izbegavajte visoke temperature i vlagu</i>	Visoka spoljašnja temperatura i vlaga mogu pogoršati simptome, naročito zamor

Tabela VI Nefarmakološke mere za kontrolu pojedinih simptoma multiple skleroze**Table VI** Nonpharmacological strategies for managing MS symptoms

<i>Simptom</i>	<i>Mere</i>
<i>Konstipacija</i> (20)	<ul style="list-style-type: none"> • redovna rutina pražnjenja creva • odgovarajući unos vlakana (30 g dnevno) i tečnosti (8 – 12 čaša) • izbegavanje namirnica koje mogu pogoršati zatvor (sir, čokolada, pirinač) • redovna fizička aktivnost
<i>Zamor</i> (21)	<ul style="list-style-type: none"> • izbegavanje provocirajućih faktora • planiranje aktivnosti po intenzitetu • upotreba pomagala za olakšavanje kretanja • odgovarajući režim fizikalne terapije • ne preskakati obroke i ne menjati zdrav obrok brзом hranom • izbegavati alkohol i biljne proizvode sa sedativnim efektom
<i>Otežano pražnjenje bešike</i> (22)	<ul style="list-style-type: none"> • unositi dovoljno tečnosti da urin bude svetle boje • izbegavati ili ograničiti napitke bogate kofeinom • urinirati svaka 2 sata tokom dana • izbegavati unos tečnosti nakon večere (2 sata pre spavanja) • raditi karlične vežbe protiv inkontinencije
<i>Kognitivna disfunkcija</i> (23)	<ul style="list-style-type: none"> • praviti podsetnike • praviti spisak obaveza • prilagoditi zadatke i dnevne obaveze • koristiti kutije / dozatore za lekove • spavati dovoljno
<i>Spasticitet</i> (24)	<ul style="list-style-type: none"> • izbegavati provocirajuće faktore: hladnoću, vlagu, usku odeću i obuću, infekcije • kontrolisati konstipaciju • redovno odlaziti na fizikalnu terapiju • redovno vežbati kod kuće; odabrati vežbe u dogovoru sa lekarom • po potrebi koristiti ortopedska pomagala
<i>Depresija</i> (25)	<ul style="list-style-type: none"> • pacijent sa simptomima depresije mora se što pre obratiti neuropsihijatru • redovno vežbati
<i>Mišićno – skeletni bol</i> (26)	<ul style="list-style-type: none"> • redovno raditi vežbe istezanja i vežbe snage (plivanje) • pravilno sedenje, podupiranje jastucima i često menjanje položaja • grejanje i hlađenje
<i>Nesanica</i> (27)	<ul style="list-style-type: none"> • izbegavati spavanje tokom dana ili ograničiti na kratko dremanje • izbegavati alkohol, duvan i napitke sa kofeinom pre spavanja • spavati u mračnoj, dobro provetреноj prostoriji prijatne temperature • pokušati legati i ustajati svaki dan u isto vreme – napraviti sopstveni ritual

Samomedikacija i MS

Imajući u vidu kompleksnost same bolesti, mehanizme dejstva i NRL DMT, malo je stanja koja se mogu lečiti samomedikacijom, kao što su konstipacija, glavobolje i bolovi u mišićno-koštanom sistemu. Ne postoje posebne preporuke za lečenje ovih stanja kod osoba sa MS, već se leče prema važećim smernicama (16).

Bilo koja infekcija kod osoba sa MS mora se lečiti pod nadzorom lekara, jer DMT povećava rizik od infekcija (8, 10, 12, 13).

Depresija se može javiti kod svakog drugog pacijenta obolelog od MS. Suicid je uzrok smrtnosti kod 15% obolelih od MS (28). Zato je farmaceut u obavezi da pri najmanjoj sumnji na depresiju, pacijenta uputi neuropsihijatru, a ne da pokušava pomoći pacijentu savetujući primenu biljnih proizvoda ili dijetetskih suplemenata za ublažavanje simptoma depresije.

Dijetetski suplementi i MS

Osobe obolele od MS bi sa oprezom trebalo da koriste vitamine, minerale i/ili biljne ekstrakte u obliku dijetetskih suplemenata, jer za većinu ne postoje ubedljivi dokazi o efikasnosti, niti dokazi o bezbednosti. Preko 200 dijetetskih suplemenata može dovesti do negativnih ishoda u MS ubrzavajući progresiju bolesti, provocirajući simptome, stupajući u interakcije sa DMT ili ispoljavajući neželjene reakcije (29).

Prirodni imunomodulatori. Svi pacijenti sa MS trebalo bi da izbegavaju preparate biljaka, gljiva i algi koji mogu stimulisati imunski sistem (ehinacea, šitake, spirulina, mačja kandža, žen-šen, sibirski žen-šen, beli luk, bela imela, ašvaganda, alkil-gliceroli), kao i imunostimulatorne vitamine i minerale u obliku dijetetskih suplemenata (vitamini C i E, Zn, Se), zbog teoretske mogućnosti da mogu stimulisati komponente imunskog sistema koje napadaju mijelinski omotač i ubrzati progresiju bolesti (29).

Sedativi. Biljke koje deluju sedativno mogu pogoršati zamor ili delovati sinergistički sa benzodiazepinima, tizanidinom, baklofenom. Tu spadaju kamilica, kopriva, pasiflora, žalfija, kantarion i valerijana (30). Melatonin može stimulisati imunski sistem, pa ga treba izbegavati ili koristiti sa oprezom. (30)

Biljni proizvodi koji mogu biti od koristi u određenim stanjima kod pacijenata sa MS i mere opreza prilikom njihove primene navedene su u Tabeli VII.

Tabela VII Biljni proizvodi koji mogu biti od koristi kod pacijenata sa multiplom sklerozom i mere opreza (29)

Table VII Herbal preparations that may be effective in alleviating MS symptoms and precautions

Narodni naziv	Indikacija	Mera opreza
Indijska bokvica (<i>Plantago ovata</i>)	Konstipacija	Nije pogodna kod pacijenata sa otežanim gutanjem; Lekove uzimati 1 h pre ili 4 h nakon indijske bokvice.
Ricinusovo ulje (<i>Ricini oleum</i>)	Konstipacija, ako nefarmakološke mere nisu bile efikasne	Ne koristiti duže od 7 – 14 dana.
Sena (<i>Cassia angustifolia</i>)	Konstipacija, ako nefarmakološke mere nisu bile efikasne	Ne koristiti duže od 7 – 14 dana.
Pasdren (<i>Rhamnus cathartica</i>)	Konstipacija, ako nefarmakološke mere nisu bile efikasne	Ne koristiti duže od 7 – 14 dana.
Valerijana (<i>Valeriana officinalis</i>)	Nesanica	Može pogoršati zamor; Ne koristiti istovremeno sa benzodiazepinima ili tizanidinom.
Kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	Blaga depresija	Samo po preporuci lekara nakon postavljene dijagnoze depresije; Ne koristiti istovremeno sa antidepresivima; CYP induktor – brojne interakcije.
Američka brusnica (<i>Vaccinium macrocarpon</i>)	Profilaksa infekcija urinarnog trakta kod premenopausalnih žena	Izbegavati kod osoba sa urolitijazom.

Zaključak

MS je kompleksna bolest koja zahteva multidisciplinarni pristup. Udruženim snagama, zdravstveni radnici različitih profila, uključujući i farmaceute, značajno mogu olakšati tegobe, poboljšati kliničke ishode i kvalitet života obolelima od MS. Mnogo je prostora i mogućnosti da farmaceut za recepturom, tokom svakodnevnog rada pomogne pacijentima obolelim od MS. Aktivnostima koje će dovesti do povećanja stepena adherence i bolje kontrole simptoma, kao i sprečavanjem neželjenih ishoda pravovremenim upućivanjem lekaru, sprečavanjem klinički značajnih interakcija i upotrebe potencijalno štetnih dijetetskih suplemenata, ne samo da farmaceuti pomažu pacijentu, već mogu doneti i značajne uštede zdravstvenom sistemu.

Literatura:

1. Ryan M. Multiple sclerosis. In: Chisholm-Burnes MA, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone P, Kolesar J, Dipiro JT, editors. *Pharmacotherapy Principles and Practise*, 3rd ed. McGraw Hill Educations; 2013. p. 543 -556
2. Radonjić V, Đurović D, Đukić Lj. Nacionalni registar lekova 2015. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; 2015.
3. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(2):89-100
4. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med.* 2008;10(9):225.
5. Stockl KM, Shin JS, Gong S, Harada ASM, Solow BK, Lew HC. Improving patient self-management of multiple sclerosis through a disease therapy management program. *Am J Manag Care.* 2010;16(2):139-144
6. Clerico M, Berbero P, Contessa G et al. Adherence to interferon-beta treatment and results of therapy switching. *J Neurol Sci.* 2007;25:104-108
7. Baumhackl U. The search for a balance between short and long-term treatment outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008;255(suppl 1):75-83
8. Sažetak karakteristika leka Avonex[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu , 30 mikrograma/0,5 mL [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2015 Mar [cited: 2015 Oct 20]. Available from <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-02210-14-001.pdf>
9. Sažetak karakteristika leka Copaxone[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 20mg/mL; [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2012 Mar [cited: 2015 Oct 20]. Available from <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-6573-11-001.pdf>
10. Uputstvo za pacijenta Lemtrada[®], koncentrat za rastvor za infuziju, (12mg/1.2mL); [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2015 Feb [cited: 2015 Oct 20]. Available from <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-00660-14-001.pdf>
11. Sažetak karakteristika leka Tysabri[®], koncentrat za infuziju, 300 mg/ml; [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2015 Mar [cited: 2015 Oct 20]. Available from <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-02209-14-001.pdf>
12. Sažetak karakteristika leka Gilenya[®], tvrda kapsula, 0,5mg; [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2012 May [cited: 2015 Oct 20]. Available from <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-4097-11-001.pdf>
13. Summary of product characteristics Aubagio[®], 14 mg film-coated tablets. [Internet]. London: European Medicines Agency; 2015 Jun [cited: 2015 Oct 20]. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf

14. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick AD, Dahlgren L et al. Safety of disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: current challenges and future considerations for effective pharmacovigilance. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(3):251-60
15. Pöllmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2008;22(4):291-324.
16. Mesaroš Š. Simptomatska terapija multiple skleroze. In: Micić D, Drulović J, editors. *Multipla skleroza*. Klinički centar Srbije 2011. p.190 – 200
17. Saunders C, Caon C, Smrtka J, Shoemaker J. Factors that influence adherence and strategies to maintain adherence to injected therapies for patients with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 2010;42(suppl 5):S10-8
18. Ryan M. Multiple sclerosis. In: Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradyan WA, Williams BR, editors. *Applied Therapeutics – The Clinical Use of Drugs*: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.1323-1336
19. Brochure preventive care recommendations for adults with MS. [Internet]. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2014 [cited: 2015 Oct 21]. Available from <http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Preventative-Care-Recommendations-BasicFacts-FINAL.pdf>
20. Brochure Bowel problems. [Internet]. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2014 [cited: 2015 Oct 21]. Available from <http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-BowelProblems-BasicFacts-FINAL.pdf>
21. Brochure Food for thought. [Internet]. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2012 [cited: 2015 Oct 21]. Available from http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Food-for-Thought%E2%80%94MS-and-Nutrition_1503.pdf
22. Brochure Urinary dysfunction and MS. [Internet]. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2013 [cited: 2015 Oct 21]. Available from <http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Urinary-Dysfunction-and-MS.pdf>
23. Brochure Managing cognitive problems in MS. [Internet]. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2014 [cited: 2015 Oct 21]. Available from http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Managing-Cognitive-Problems_1.pdf
24. Brochure Controlling spasticity. [Internet]. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2014 [cited: 2015 Oct 21]. Available from <http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Controlling-Spasticity.pdf>

25. Brochure Depression and MS. [Internet]. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2011 [cited: 2015 Oct 21]. Available from <http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Depression.pdf>
26. Brochure Pain: the basic facts. [Internet]. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2004 [cited: 2015 Oct 21]. Available from <http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Pain-The-Basic-Facts.pdf>
27. Brochure Sleep disorders and MS: The Basic Facts. [Internet]. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2014 [cited: 2015 Oct 21]. Available from http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Sleep-Disorders-MS-BasicFacts_FINAL.pdf
28. Dačković J, Stojsavljević N. Simptomi i znaci multiple skleroze. In: Micić D, Drulović J, editors. Multipla skleroza. Klinički centar Srbije 2011. p.61 - 72
29. Bowling AC. Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. 2nded. New York: Demos Medical Publishing, c2014.
30. Clinical Bulletin: Information for health professionals. Complementary and alternative medicine in MS. [Internet]. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2010 [cited: 2015 Oct 21]. Available from
31. http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Clinical_Bulletin_Complementary-and-Alternative-Medicine-in-MS.pdf

Multiple sclerosis as a part of everyday pharmacy practice

Nikolina Skorupan

Pharmacy Sombor, Venac Radomira Putnika 27, 25000 Sombor, Serbia

email: kljajic.nikolina.so@gmail.com

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a complex disease that takes multidisciplinary approach. With joined forces different types of healthcare professionals, pharmacists included, can have significant impact in alleviating symptoms, improving clinical outcomes and quality of life.

Community pharmacy pharmacists play a key role in assisting patients with MS to improve outcomes by supporting adherence through counselling about disease modifying therapy, appropriate injection technique, possible adverse effects and ways to minimize, monitor and manage these adverse effects. Pharmacists play important role in educating patients in managing symptoms of MS, including nonpharmacological management strategies, helping with selfmedication, counselling regarding dietary supplements, preventing the usage of potentially harmful dietary supplements and preventing clinically significant drug interactions. Pharmacists are obligated to screen for and report any adverse effects of disease modifying therapy, as well as other medications used by MS patients.

Key words: multiple sclerosis, the role of pharmacists, patient counselling, adherence, community pharmacy practice

Prilozi – Contributions

IZVEŠTAJ SA 64. SIMPOZIJUMA SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

Organizator: Savez farmaceutskih udruženja Srbije

Mesto i vreme: Zlatibor, 08.10-11.10.2015.

09.10.2015.

Kurs 1.

Zakonski propisi u farmaciji i bezbednost pacijenta

Rešenje broj:153-02-2580/2015-01 od 18.08.2015.

Oznaka kursa: B 205/15

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 11

Kurs je predviđen za farmaceute i lekare

Ciljevi kursa:

1. Upoznavanje sa terminima iz regulative u farmaciji, kao i sa oblastima kojima se regulativa bavi
2. Predstavljanje ALIMS-a, sistem rada i prikaz planiranih aktivnosti
3. Upoznavanje sa osnovnim terminima i procesima za registraciju lekova i upis medicinskih sredstava, obezbeđivanje bezbedne terapije za pacijente
4. Sagledavanje ključnih principa farmakovigilance i vigilance, kao naučne, kliničke i zdravstvene discipline, načinima praćenja bezbednosti lekova i medicinskih sredstava u prometu
5. Prikaz regulatornih zahteva za farmakovigilancu i vigilance u EU i svetu

PROGRAM KURSA 1.

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
8.50-9.00	Ulazni test		
9.00-9.20	Regulativa u farmaciji	predavanje	Silvija Tešić Trivić
9.20-9.50	Uloga i značaj ALIMS-a u regulativi u farmaciji	predavanje	Saša Jačović (Pavle Zelić)
9.50-10.20	Procedura za registraciju lekova i medicinskih sredstava	predavanje	Dušica Popović
10.20-10.50	Diskusija		
10.50-11.20	Pauza		
11.20-11.50	Uloga lekara i farmaceuta u nacionalnom sistemu farmakovigilance	predavanje	Milena Miljković
11.50-12.20	Sistem vigilance medicinskih sredstava	predavanje	Vesna Ševaljević
12.20-12.50	Bezbednost pacijenta - zakonski okvir u zemljama EU	predavanje	Dragana Lakić
12.50-13.10	Bezbednost pacijenta - zakonski okvir u Republici Srbiji	predavanje	Dragana Lakić
13.10-14.00	Diskusija		
14.00-15.00	Pauza za ručak		
15.00-15.30	Falsifikovani lekovi i defekt kvaliteta	predavanje	Pavle Zelić
15.30-15.50	Diskusija		
15.50-16.20	Radionica 1: Prijava neželjenih reakcija na lek	Rad u grupi	Dušica Popović
16.20-16.50	Radionica 2: Prijava defekta - sumnje na kvalitet medicinskih sredstava	Rad u grupi	Dragana Rajinac
16.50-17.00	Izlazni test i evaluacija kursa		

Satelitski simpozijumi

17:00-17:30: Abela Pharm/Proton Pharmaceutical

PropoMucil®: održite disajne puteve zdravim, dr Dejan Žujović, Gradski zavod za plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd

17:30-18:00: ZEGIN HELTI FUD

Značaj probiotika, prebiotika i simbiotika u savremenoj terapiji - primer PROVENA, prof. dr Velibor Vasović

Uloga farmaceuta u nezi kože sklone rozacei, dipl. farm Rudić Svetlana

10.10.2015.

Kurs 2.

Multipla skleroza – savremena saznanja

Rešenje broj:153-02-2580/2015-01 od 18.08.2015.

Oznaka kursa: B 206/15

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 12

Kurs je predviđen za farmaceute i lekare

Ciljevi kursa

1. Upoznavanje sa heterogenošću patofiziologije i kliničke prezentacije u multiploj sklerozi
2. Pregled savremene terapije multiple skleroze: terapija relapsa bolesti i dugoročne terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti (engl. Disease modifying therapy, DMT)
3. Medicinska primena marihuane i njenih preparata u tretmanu simptoma multiple skleroze
4. Predstavljanje farmaceutskih oblika bioloških i nebioloških lekova u terapiji multiple skleroze
5. Upoznavanje sa konceptom pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite u pacijenata sa multiplom sklerozom

PROGRAM KURSA 2.

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
9.00-9.30	Heterogenost patofiziologije i kliničke prezentacije u multiploj sklerozi	predavanje	Vanja Martinović
9.30-10.00	Novine u terapiji multiple skleroze	predavanje	Radica Stepanović Petrović
10.00-10.30	Primena marihuane u tretmanu simptoma multiple skleroze, mogućnosti i opasnost	predavanje	Nada Kovačević
10.30-11.00	Diskusija		
11:00-11:30	Pauza		
11.30-12.00	Farmaceutski oblici bioloških i nebioloških lekova u terapiji multiple skleroze	predavanje	Snežana Savić
12.00-12.30	Farmaceutska zdravstvena zaštita u terapiji multiple skleroze	predavanje	Branislava Miljković
12.30-13.00	Diskusija		
13.00-14.00	Pauza za ručak		
14.00-16.00	Multipla skleroza u svakodnevnoj apotekarskoj praksi	radionica	Nikolina Kljajić
16.00-16.30	Test i evaluacija		

Prezentacije predavanja su objavljene na CD-u.

Simozijumu je prisustvovalo 177 registrovanih učesnika.

Tokom održavanja simpozijuma, učesnici su posetili izlagače i razgovarali sa stručnim saradnicima o novim lekovima, medicinskim sredstvima i dijetetskim proizvodima.

Posebnu zahvalnost dugujemo mladim kolegicama: *Milici Popadić i Elviri Đukić*, za veliku pomoć u distribuciji štampanog materijala, registraciji učesnika, izdavanju uverenja.

Zahvaljujemo se svim kolegama koji su podržali svojim prisustvom ovaj skup i svim onima koji su popunili Anketu i na taj način nam omogućili da procenimo uspešnost skupa i da se upoznamo sa interesovanjima, primedbama i predlozima, kako bismo ubuduće organizovali još uspešnije simpozijume.

ANALIZA ANKETE SPOROVEDENE NA 64. SIMPOZIJUMU

Kurs 1

Opšta ocena Kursa 1: **4,43**

PREDAVAČ	5	4	3	2	1	PROSEČNA OCENA	RANG
	ODLIČAN	VRLO DOBAR	DOBAR	ZADOVOLJAVA	NE ZADOVOLJAVA		
SILVIJA TEŠIĆ TRIVIĆ	50	15	9	0	0	4,55	4
PAVLE ZELIĆ	61	7	4	2	0	4,72	1
DUŠICA POPOVIĆ	47	17	6	2	2	4,42	6
MILENA MILJKOVIĆ	50	14	9	1	0	4,53	5
VESNA ŠEVALJEVIĆ	54	12	6	2	0	4,59	3
DRAGANA LAKIĆ	130	35	6	2	0	4,69	2

Kurs 2

Opšta ocena Kursa 2: **4,55**

PREDAVAČ	5	4	3	2	1	NIJE ODGOVORILO	PROSEČNA OCENA	RANG
	ODLIČAN	VRLO DOBAR	DOBAR	ZADOVOLJAVA	NE ZADOVOLJAVA			
VANJA MARTINOVIĆ	57	10	4	1	0	4	4,71	5
RADICA STEPANOVIĆ PETROVIĆ	62	9	0	2	0	3	4,79	1
NADA KOVAČEVIĆ	57	11	3	1	0	4	4,72	4
SNEŽANA SAVIĆ	57	13	1	1	0	4	4,75	2
BRANISLAVA MILJKOVIĆ	54	8	3	1	0	10	4,74	3
NIKOLINA KLJAJIĆ	54	12	2	1	0	7	4,72	4

PREDLOŽENE TEME ZA NAREDNE SIMPOZIJUME:

- BILJNI LEKOVI
- ASTMA
- DIJABETES
- HIPERTENZIJA
- ŠTITNA ŽLEZDA
- KONTRACEPCIJA
- APOTEKARSKA PRAKSA
- AUTOIMUNE BOLESTI
- RIZIK I PREDNOSTI KONTRACEPTIVNIH LEKOVA
- PODIZANJE SVESTI O ŠTETNOSTI PUŠENJA
- RETKE BOLESTI
- ŠIZOFRENIJA KOD APSOLUTA
- CENE LEKOVA
- BOLESTI ZAVISNOSTI
- DIJETETSKA SREDSTVA
- DIJABETIČNA NEUROPATIJA
- POLOŽAJ FARMACIJE I FARMACEUTA DANAS
- EFIKASNOST DIJETETSKIH SUPLEMENATA BILJNOG POREKLA, SA OSVRTOM NA KVALITET SIROVINA, TEHNOLOGIJU IZRADE I POŠTOVANJA DFP
- SAMOMEDIKACIJA
- DOBRA APOTEKARSKA PRAKSA
- HOMEOPATIJA
- FITOTERAPIJA
- FIZIČKO HEMIJSKE ANALIZE LEKOVA
- UTICAJ HORMONA ŠTITNE ŽLEZDE MAJKE NA RAZVOJ PLODA U PRVOM TRIMESTRU TRUDNOĆE
- INTERAKCIJA LEKOVA - REUMATSKI ARTRITIS
- MIGRENE KOD DECE
- UPOTREBA ORALNIH KONTRACEPTIVA
- SARADNJA LEKARA I FARMACEUTA NA NIVOU PRIMARNE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE
- PREVENCIJA TUMORA DOJKE I TUMORA ŽENSKOG REPRODUKTIVNOG SISTEMA
- INFLAMATORNE BOLESTI CREVA
- MEDICINSKA SREDSTVA
- REGULATIVA DIJETETSKIH SUPLEMENATA
- INTERAKCIJE LEKOVA I DIJETETSKIH SUPLEMENATA

Beograd, 31.10.2015.

Stručni i Organizacioni odbor 64. simpozijuma SFUS

Izveštaj o Petoj međunarodnoj konferenciji

IZAZOVI ZA EFIKASNO ZDRAVSTVO CENTRALNE I ISTOČNE EVROPE

Peta međunarodna konferencija Sekcije za farmakoekonomiju Saveza farmaceutskih udruženja Srbije (SFE SFUS) održana je 9. i 10. oktobra 2015. godine, u Beogradu (<http://www.farmakoekonomija.org>).

Pružaooci zdravstvene zaštite u centralnoj i istočnoj Evropi se suočavaju sa širokim spektrom jedinstvenih i teških izazova koji se moraju rešiti da bi se zadovoljile rastuće potrebe i očekivanja od zdravstvenih usluga i tehnologija. Finansiranje zdravstvene zaštite, nedostatak relevantnih dokaza prilikom donošenja odluka i druga važna pitanja kao što su retke i specijalne bolesti i uloga lekova u njihovoj terapiji, bile su teme skupa. Glavni cilj konferencije je bio da odgovori na ove specifične probleme i pruži rešenja koja će omogućiti učesnicima u zdravstvenom sistemu da doprinesu poboljšanju zdravlja stanovništva.

Skup je otvorila mr sci. farm. Tanja Novaković, predsednica Sekcije za farmakoekonomiju i istakla da Sekcija ima za cilj da podstakne i promoviše upotrebu farmakoekonomije, zdravstvene ekonomije, procene zdravstvenih tehnologija (HTA) prilikom donošenja odluka i unapređenje kvaliteta zdravstva Srbije. Skup je u ime Privredne komore pozdravio direktor Sektora za industriju i poljoprivredu Ješa Erčić, a u ime Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu dekanica fakulteta prof. Zorica Vujić.

Po svom sadržaju konferencija je predstavljala jedinstven stručni skup u Srbiji i u regionu. Učesnici konferencije su imali priliku da čuju širom sveta poznate eksperte iz Velike Britanije sa Fakulteta za ekonomiju i političke nauke u Londonu (Agela Yu), Fakulteta za menadžment Univerziteta u Liverpulu (Alan Haycox, Mark Parker), iz Švedske sa Instituta Karolinska (Brian Godman), Svetske banke (Timothy Johnston), Nemačke (Günter Harms), Holandije (Wija Oortwijn), Poljske (Krzysztof Landa, Jakub Adamski, Norbert Wilk), Švajcarske (Stephan Korte), Mađarske (Dávid Dankó),

Hrvatske (Vanessa Benković, Neven Lovrinov) i Srbije (Tanja Novaković, Bojan Trkulja, Jovan Mihajlović) i razmene svoja iskustva i mišljenja.

Konferencija je trajala dva dana; prvog dana rad je bio organizovan u tri panela, a drugog dana pored predavanja održane su dve radionice koje su se odnosile na analizu uticaja na budžet i centralnu javnu nabavku kroz analizu isplativosti.

Uvodno predavanje na temu *Upotreba izveštaja procene zdravstvenih tehnologija za donošenje opravdanih odluka za refundaciju u zdravstvu* održala je Wija Oortwijn iz Holandije. Ona je istakla da je širom sveta izazov za svaki zdravstveni sistem postizanje i održavanje kvalitetne zdravstvene zaštite, uvođenje inovativne i održive zdravstvene nege a da se pri tom na najbolji način upravlja budžetom, očuva budžet i na pravi način izvrši raspodela oskudnih i ograničenih resursa.

Wija Oortwin je predstavila rezultate istraživanja koje je sproveda u Srbiji, Slovačkoj, na Tajvanu i u Brazilu. U Srbiji je HTA manje razvijena u poređenju sa drugim zemljama, dok se u Brazilu ubrzano razvija efikasna HTA sa jasnim vezama sa zdravstvenim potrebama zemlje, u Slovačkoj i na Tajvanu HTA je srednje razvijena.

Dr Oortwijn ističe da su glavni izazovi za HTA proces u tržištima koja su u razvoju, politička nestabilnost i nedostatak „volje”, upornosti da se HTA proces izvede do kraja. U mnogim od takvih tržišta nema i nikada nije bilo upotrebe dokaza u procesu donošenja odluka. Takođe, veliki problem je i nedostatak transparentnosti.

Krzysztof Łanda je govorio o proceni zdravstvenih tehnologija kao korisnom alatu za investitore i predstavio je MedInvest Scanner bazu podataka. HTA značajno može poboljšati proces izbora zdravstvenih tehnologija koje najviše obećavaju. HTA zajedno sa različitim metodologijama koje se koriste u odlučivanju, može biti značajan alat u cilju smanjenja rizika ulaganja. MedInvest Scanner nudi mogućnost pristupa bazi podataka ne-lek medicinskih tehnologija koje debituju na svetskom tržištu.

Angela Yu iz London School of Economics, govorila je o posebnim ugovorima za pristup tržištu (*Managed Entry Agreements - MEA*) predstavljajući iskustvo Kine a dajući preporuke za centralnu i istočnu Evropu. Angela predlaže ujednačenost finansiranja (veća zarada zahteva veće procentualno odvajanje za pristupanje MEA). Posmatrano regionalno, ukupno 25 regiona je implementiralo MEA (20 pojedinačnih provincija od ukupno 31 koliko ih ima u Kini i 5 gradova). Njene preporuke za zemlje centralne i istočne Evrope su: jednakost, efikasnost i kvalitet. Podjednak pristup

zdravstvenoj zaštiti i geografski i populaciono, jednakost u finansiranju (vertikalna jednakost).

Tanja Novaković je održala predavanje koje se odnosilo na registre pacijenata i njihovu ulogu u poboljšanju kvaliteta zdravstvene zaštite i u odgovarajućoj raspodeli sredstava. Uloga registra pacijenata je da se poboljša terapija i nega pacijenata, jer samo tako sve strane dobijaju. Potrebno je da se shvati vrednost podataka koji se prikupljaju u kliničkoj praksi, što bi trebalo da pomogne u boljem upravljanju budžetom i u značajnom poboljšanju kvaliteta usluga. Da bi se sve ovo postiglo, potrebno je ostvariti tesnu saradnju između svih zainteresovanih strana.

Mark Parker sa Odseka za zdravstvenu ekonomiju, Fakulteta za menadžment, Univerziteta u Liverpulu, održao je predavanje na temu *Realni dokazi za stvarne izazove*. Mark je istakao da randomizovane kliničke studije, zlatni standard u definisanju kliničkih dokaza lečenja, imaju svoja ograničenja, vreme i prostor, visoku cenu i najvažnije – činjenicu da je realan život mnogo komplikovaniji od onog predstavljenog u studiji. Međutim, u svetu su aktuelna tehnološka dostignuća koja obezbeđuju dokaze koji su prikupljeni iz realnog života, iz bolnica i opšte prakse, i specifičnih registara pacijenata koji sadrže mnoštvo podataka o nizu terapija i primera iz prakse. Očigledan je i evidentan značaj ovako prikupljenih podataka za podršku znanja o pružanju zdravstvene zaštite ali je važna i sposobnost obrade ovih podataka kako bi se unapredio njen kvalitet.

Dávid Dankó iz Mađarske je istakao da u Srbiji ne postoji nikakav formalni pregled podnetih HTA, da postoji ograničen pristup podacima koji su specifični za našu zemlju. Naglasio je da treba omogućiti kliničku i ekonomsku procenu novih terapijskih indikacija inovativnih lekova, na način koji je blizak donosiocima odluka a da se pri tome imaju na umu raspoloživi resursi, kako bi se pomoglo da se donesu konzistentne i transparentne odluke vezane za cene i refundiranje lekova i zdravstvenih tehnologija.

Profesor Brian Godman je održao dva predavanja, jedno na temu biosimilara a drugo vezano za izazove povezane sa visokim cenama novih lekova koji se koriste u terapiji kancera. Profesor Godman je svoje predavanje o biosimilarima započeo tezom da za razliku od generičkih lekova, ovi lekovi zahtevaju klinička ispitivanja. Zaključio je da su biosimilarari tu da ostanu, i sve će biti prisutniji kako se budu povećavali podaci o njihovoj bezbednosti. Predvideo je da ćemo biti svedoci sve veće upotrebe biosimilarara širom Evrope.

Što se tiče terapije protiv kancera, naglasio je da mora da dođe do izmene propisa koji se odnose na ovu terapiju (uključujući i orfan lekove). Potrebna je veća transparentnost kod cena novih lekova, naročito imajući u vidu njihov potencijal za profitabilnost.

Bojan Trkulja iz udruženja INOVIA (*Inovative Drugs Manufactures Associations*) je imao predavanje vezano za pristup inovacijama sa osvrtom na trenutne pozicije Srbije u tom svetu. Neosporan je značaj i uloga inovativnih lekova u čuvanju i produžavanju života ljudi, sprečavanju progresije bolesti, poboljšanju kvaliteta života i dr. U Srbiji je najniži pristup inovativnim terapijama u poređenju sa zemljama regiona. U periodu od 2007. godine Italija je refundirala 133, Slovenija 148, Hrvatska 62, Bugarska 83, Srbija 12, a od 2010. godine Bugarska je refundirala 44 leka, Hrvatska 27 a Srbija samo 1 ovakav lek.

Drugi dan konferencije su obeležila zanimljiva predavanja Alana Haycoxa, Stephana Kortea i Nevena Lovrina i dve izuzetno korisne i interesantne radionice. Prvu radionicu *Analize uticaja na budžet* vodila je Vanesa Benković, gde je na primeru Alchajmerove bolesti i njenog lečenja pokazala osnovne principe ove analize. Drugu radionicu, *Ratne igre - analiza isplativosti (CEA) i centralna javna nabavka* vodio je Mark Parker. Učesnici su na primerima primene terapije za hronični hepatitis C i terapije za reumatoidni artritis na virtuelnoj populaciji pacijenata u Srbiji usavršavali znanja i veštine potrebne za planiranje resursa, poslovanje i javne nabavke

U zaključku konferencije navedeno je da su na V međunarodnoj konferenciji SFE SFUS predstavljena brojna rešenja za unapređenje zdravstvene zaštite i zdravstvenog sistema u Srbiji i regionu. Razumevanje vrednosti i značaja novih pristupa donošenja odluka u zdravstvu omogućiće pružaocima zdravstvenih usluga bolje upravljanje raspoloživim sredstvima i značajno poboljšanje kvaliteta i kvantiteta usluga. Iako će to zahtevati potencijalno tešku saradnju između svih relevantnih činioca u zdravstvenom sistemu, značajno će unaprediti način pružanja zdravstvene zaštite.

Tanja Novaković

Predsednica Sekcije za farmakoekonomiju SFUS

Obaveštenja – Informations

DODELJENA PRIZNANJA SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE NA SVETSKI DAN FARMACEUTA

Svetski dan farmaceuta je 25. septembar, kada je 1912. godine osnovana Internacionalna federacija farmaceuta, poznatija pod skraćenim nazivom FIP. Ovaj dan farmaceuti širom zemaljske kugle obeležavaju na različite načine, pa je i Savez farmaceutskih udruženja Srbije želeo da dâ doprinos ovom, za nas farmaceute, posebno značajnom danu. U petak, 25. septembra 2015. godine, u 12 časova smo u prostorijama SFUS-a organizovali malu svečanost i tom prilikom dodelili zaslužnim kolegama i kompanijama priznanja predviđena Pravilnikom o dodeljivanju priznanja Saveza farmaceutskih udruženja Srbije.

Najviše priznanje, Plaketu za značajan doprinos u ostvarivanju ciljeva i zadataka Saveza kao i za značajne rezultate na unapređenju farmaceutske struke i nauke dobila je prof. emeritus Ivanka Miletić. Plaketu je uručio prof. Darko Ivanović, predsednik Skupštine Saveza farmaceutskih udruženja Srbije, koji je toplim rečima ukazao na značaj rada i rezultate koje je prof. Miletić postigla tokom svoga rada kao predsednik SFUS-a.

U znak priznanja za izuzetan doprinos u radu Saveza dodeljene su diplome sledećim članovima Saveza:

1. prof. dr Branislavi Miljković
2. spec. Tanji Novaković
3. prof. dr Slađani Šobajić
4. prof. dr Katarini Karljiković Rajić
5. prof. dr Zorici Đurić
6. prof. dr Danici Agbabi
7. prof. dr Nadi Kovačević
8. Nenadu Vuloviću

9. Aleksandaru Jankoviću
10. Slavici Milutinović
11. Dragutinu Rajevcu
12. Dragani Rajković
13. prof. dr Nadi Majkić Sing
14. Nebojši Jorgovanoviću
15. Mirjani Manojlović
16. Ivani Argirović
17. Miroslavu Majstoroviću
18. Milani Dučić

U znak priznanja za aktivni rad u ostvarivanju ciljeva Saveza dodeljene su zahvalnice:

1. Organizaciji NAPSER
2. Farmaceutskoj komori Srbije
3. Društvu medicinskih biohemičara Srbije
4. Kompaniji Farmalogist doo
5. Kompaniji Actavis doo
6. Branku Leposaviću
7. Vladimiru Vučićeviću
8. Jeleni Mitić
9. Radmili Maričić

Diplome i zahvalnice je uručila predsednik SFUS-a, prof. dr Vesna Matović.

Po dodeli priznanja, proveli smo prijatne trenutke uz razgovor, smeh, zakusku i čašu šampanjca i zajednički zaključili da bismo mogli češće da organizujemo ovakve ili slične proslave.

Prof. dr Vesna Matović

Predsednik Saveza farmaceutskih udruženja Srbije



BEOGRAD, DOMAĆIN 10 CTDC (Congress of Toxicology in Developing Countries) 2018. godine

Izuzetno mi je zadovoljstvo da vas obavestim da će Beograd biti domaćin 10 CTDC (Congress of Toxicology in Developing Countries) 2018. godine. CTDC kongresi se održavaju u organizaciji nacionalnih udruženja toksikologa i IUTOX-a (International Union of Toxicology) čija je osnovna misija da se znanjima i praksom iz oblasti toksikologije unapredi zdravlje ljudi širom sveta. Održava se svake treće godine, a prvi po redu je održan 1987. godine u Argentini u organizaciji Dr. José Alberto Castro sa ciljem da se obezbedi forum za razmatranje problema iz oblasti toksikologije sa kojima se susreću zemlje u razvoju i da se razmene znanja i iskustva sa toksikolozima širom sveta, posebno zemalja u razvoju. Sledeći kongresi CTDC su organizovani u zemljama širom sveta, u Aziji, južnoj Africi i jednom u Evropi.

Postati domaćin CTDC nije lako, a procedura je jasno definisana. Prvo je potrebno da se udruženje toksikologa neke države prijavi na javni poziv Izvršnog odbora IUTOX-a za organizaciju kongresa za odgovarajuću godinu, što je najčešće 5 godina unapred. Prijave, kao i dostavljeni bid razmatra IUTOX i vrši selekciju najboljih, potom se obavljaju razgovori sa predsednikom udruženja zemlje koja je preliminarno izabrana za organizaciju kongresa, delegirani predstavnici IUTOX-a vrše uvid da li je dato udruženje u stanju da organizuje ovakav kongres i to ne samo putem intrevjua nego i uvidom u stanje na licu mesta, i tek potom, ukoliko se zadovolje svi uslovi, obavljaju se finalni dogovori između predsednika IUTOX-a i predsednika udruženja toksikologa koje će biti domaćin ovog skupa. Na kraju sledi potpisivanje ugovora između predsednika IUTOX-a i predsednika nacionalnog udruženja toksikologa. Upravo kroz ovu proceduru je prošlo i naše Udruženje toksikologa Srbije. Pregovori su počeli još 2013. godine za vreme kongresa EUROTOX-a u Interlakenu (Švajcarska), a od tada je vođeno više razgovora predsednika i potpredsednika IUTOX-a sa predsednikom UTS, dva posmatrača IUTOX-a su bila u Beogradu u leto 2014. godine, i tek novembra 2015. godine je potpisan ugovor od strane predsednika IUTOX-a prof. dr Autrupa Hermana i prof. dr Vesne Matović. Do potpisivanja ugovora je došlo tokom CTDC 9 koji je održan u Natalu (Brazil), tačnije 11.11.2015. godine u kongresnom centru Natala. Ovim ugovorom su definisana prava i obaveze obe strane, a za datum održavanja CTDC 10 je određen 18-21. april 2018. godine. Po potpisivanju ugovora, tokom ceremonije

zatvaranja CTDC 9, predsednik UTS Vesna Matović je prezentovala Beograd i Srbiju kao sledećeg organizatora kongresa i pozvala sve prisutne da dođu i uzmu učešće na CTDC 10.

Prof. dr Vesna Matović



Predsednik Udruženja toksikologa Srbije