

# ВТОРИЧНО ПРОГРЕСИРАЩА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

## Новости в терапията

„Docendo discimus“ („Men learn while they teach“),  
Когато учим другите и сами се учим“

Луций Аней Сенека



г-р Елиана  
Бояджиева,  
проф. г-р  
Красимир Генов,  
дмн, г-р Надка  
Самарджиева

Клиника по нервни  
болести, Втора  
МБАЛ-София

Множествената склероза (МС) е хронично, дегенеративно заболяване на ЦНС, което се характеризира с аутоимунно възпалително разрушаване на миелиновата обвивка на невроните и образуване на плаки на демиелинизация. Пристъпно прогресиращият характер, хетерогенното клинично протичане с пръснатата увреда и различни неврологични симптоми, както и тежката инвалидизация на пациентите, налагат непрестанно усъвършенстване на терапевтичния подход към заболяването и проучване на нови и ефективни лечебни модалности. Вторично прогресиращата форма на МС (ВПМС) е диагноза, която се поставя ретроспективно – начален пристъпно ремитентен стадий, последван от прогресия в отпадната неврологична симптоматика, с давност над 6 месеца, с липса или наличие на междинни пристъпи, кратки ремисии и плато, без пълно възстановяване. Характеризира се с изолирано хронично персистиращо, активно възпаление. Алгоритъмът на лечение при ВПМС включва прилагане на медикаменти както в периодите на пристъп (кортикостероиди), така и между тях (болест модифицираща терапия). При болни с вторично прогресиращ ход на множествената склероза клинична ефективност е доказана само за siponimod и интерферон бета-1в (Бетаферон). Сипонимод е селективен модулатор на сфингозин-1 фосфат рецептор 1 и 5, прилаган при активна вторична прогресивна множествена склероза, с периферно действие по отношение на миграцията на лимфоцитите от лимфоидните органи, и централен противовъзпалителен и невропротективен ефект. Медикаментът показва ефективност и за намаляване на риска от прогресия на инвалидността. Бетаферонът е рекомбинантен интерферон, с имуномодулиращи и антипролиферативни свойства, който се прилага при пациенти, които на фона на прогресията продължават да получават чести пристъпи. Употребата му при ВПМС намира ограничено приложение в практиката.

### Ключови думи:

множествена  
склероза,  
вторично  
прогресираща,  
новости в  
терапията,  
сипонимод,  
бетаферон

**М**ножествената склероза (МС) е хронично дегенеративно заболяване на централната нервна система, което се характеризира с аутоимунно възпалително разрушаване на миелиновата обвивка на невроните, аксонална дегенерация и образуване на плаки на демиелинизация в главния и гръбначния мозък. Протича на пристъпи и има прогресиращ характер.

Проявява се с голямо разнообразие от преходни или задълбочаващи се неврологични симптоми: пирамидни, координационни, сетивни, тазово-резервоарни, асоциативни. Клиничните форми на болестта биват: пристъпно ремитентна (ПРМС при около 80% от случаите), първично прогресираща (около 15%), вторично прогресираща (50-60% от ПРМС). В зависимост от степента и ско-

ростта на развитие на неврологичния дефицит, клиничните категории МС са такива с доброкачествено или злокачествено протичане. Заболяването се среща по-често при млади хора, с характерно преобладаване на женския пол. Терапевтичният подход е насочен към контрол върху развитието на болестта, забавяне на прогресията и инвалидизацията на болните. Вто-

ричната прогресия на болестта се прецизира ретроспективно – при начален пристъпно ремитентен стадий, последван от прогресия в неврологичния дефицит, с давност повече от 6 месеца, със или без междинни пристъпи, малки ремисии и платата, без пълно възстановяване.

Алгоритъмът на лечение при ВПМС включва прилагане на медикаменти както в периодите на пристъп (кортикостероиди), така и между тях (болест модифицираща терапия). При болни с вторично прогресиращ ход на множествената склероза клинична ефективност е доказана само за siponimod и интерферон бета-1b. Сипонимод е генерично съединение, селективен сфингозин-1 фосфат рецепторен модулатор на първи и пети рецепторен подтип, първият одобрен и регистриран медикамент в алгоритъма за лечение на вторично прогресиращата форма на МС (ВПМС) с данни за активност. Бетаферон е получен посредством генно инженерство интерферон, с имуномодулиращи и антипролиферативни свойства. Употребата при ВПМС намира ограничено приложение в практиката. Данните за ефикасността на препарата не се основават на актуални клинични проучвания, въпреки това показва намаление на честотата и силата на насложните пристъпи при болни с вторично прогресиращ ход на множествената склероза<sup>[1]</sup>.

Лечението на острия пристъп до голяма степен остава консервативно, непроменено през годините. При остра екзацербация интравенозна инфузия на 1000 mg дневно methylprednisolon в продължение на 3-5 дни ускорява възстановяването. Скорошно проучване сочи, че високи дози перорални стероиди показват

схожен терапевтичен ефект. В случаите на чисто сетивни симптоми и/или такива, които не увреждат неврологичната функция, кортикостероидно лечение може да не се провежда. Плазмафереза може да се прилага при лош или субоптимален отговор или при противопоказание за лечение с methylprednisolon. Краткият курс с високи дози methylprednisolon се свързва със странични ефекти като хипергликемия и гастроинтестинални смущения (предимно горнодиспептичен синдром). Което води до необходимост от проследяване на кръвна захар и гастроинтестинална профилактика с H2 антагонисти или инхибитори на протонната помпа по време на лечението<sup>[7]</sup>. При по-тежък остатъчен спастичитет, мускулна ригидност и скованост е уместно прилагането на amantadine sulfate (PK-MERZ), както и на миорелаксант.

В патогенезата на МС основно място заемат хроничното възпаление, демиелинизация на миелиновата обвивка и имунна атака към миелин базичния протеин (MBP), протеолипидни протеини (PLP) и миелин олигодендроцитен гликопротеин (MOG). Възпалителните клетки, които са включени в аутоимунния възпалителен процес, са макрофаги, Th1, Th17, CD8+ Т-клетки и В-клетки, секретирани аутоантитела<sup>[8]</sup>. Основно патогенетично звено е преминаването на автореактивни Т-клетки през кръвно-мозъчната бариера и навлизането и циркулацията им в централната нервна система.

Важни за забавяне на прогресията на болестта се считат социалните активности, специализирана физикална терапия и рехабилитация, психологична подкрепа. Лечението на различните форми на МС има

специфични особености. Целта на терапевтичния процес е контрол върху развитието на болестта, намаляване на пристъпите и облекчаване на съществуващите клинични симптоми, забавяне на прогресията и инвалидизирането на болните.

Дори при адекватно проведено лечение, около 60% от пациентите с пристъпно-ремитентна форма (с пълно или частично възстановяване на остро новопоявилата се неврологична симптоматика и стабилни междинни фази до следващия пристъп), преминават към вторично прогресираща (характеризираща се с бавно и постепенно акумулиране на инвалидизацията).

Разграничаването на отделните клинични форми може да бъде трудно. Пристъпно ремитентната форма се характеризира с остри пристъпи, с бързо и внезапно начало на развитието на нова неврологична симптоматика, при които, след лечение или спонтанно, има пълно или частично възстановяване и стабилни междинни фази до следващия пристъп. Тази форма е характерна за началото на времевия континуум на МС и дебюта на болестта. След това голям процент от случаите преминават към вторична прогресия. При първично прогресиращата МС от самото начало, без ясни и тежки пристъпи, има бавна стъпаловидна прогресия на симптомите. ВПМС е диагноза, която се поставя ретроспективно – начален пристъпно ремитентен стадий, последван от прогресия в отпадна неврологична симптоматика, с давност над 6 месеца, с липса или наличие на междинни пристъпи, кратки ремисии и платата, без пълно възстановяване. Характеризира се с изолирано хронично персистиращо, активно възпаление<sup>[6]</sup>. Освен това,

акумулирането на аксонална увреда и изчерпването на невропластичността и компенсаторните възможности на мозъка, натрупването на възпалителни агрегати в областта на менингите и субпиална и коро̀ва демиелинизация и дифузното увреждане на бялото и сивото мозъчно вещество имат сигнификантно значение към инвалидизацията.

При ВПМС с данни за активност на заболяването една от малкото възможни терапевтични схеми е започване на терапия със siponimod. Търговското наименование на това генерично съединение е Майзент. Това е и първият регистриран при активни форми на ВПМС препарат, след доказана в клинични проучвания ефективност върху протекия на прогресията на инвалидизацията. Siponimod (Mauzent) се прилага при активно заболяване, доказано чрез обективни критерии за реализирането на пристъп/и или данни от невроизобразяващите техники за възпалителна активност.

Съгласно Националния консенсус за диагностика и лечение на множествена склероза критериите за настъпване на нов пристъп на заболяването са: поява на нов неврологичен симптом; поява отново на стар симптом; влошаване на съществуващ симптом с >0.5 по скалата на Kurtzke; продължителност повече от 24 часа; отсъствие на повишена телесна температура и интеркурентни заболявания; предхождащ период на стабилност или подобрене най-малко 30 дни.

Сипонимод се свързва селективно с два от петте, свързани с G-протеин (GPCRs) рецептори за S1P, а именно S1P1 и S1P5. Представлява малка липофилна молекула, която лесно преминава кръвно-мозъчната бариера

(КМБ), което позволява на препарата да осъществи не само периферен ефект по отношение на миграцията на лимфоцитите от лимфоидните органи, но и централен противвъзпалителен и стимулиращ ремиелинизацията (невропротективен) ефект. Има кратък полуживот и период на изчистване около 7 дни. Действайки като функционален антагонист върху S1P1 рецепторите на лимфоцитите, сипонимод предотвратява излизането им от лимфните възли. Това намалява циркулацията на Т-клетки в централната нервна система и по този начин модулира/ограничава аутоимунните възпалителни реакции при МС.

Сфингозин-1 фосфат е сигнален сфинголипид, нарича се още лизосфинголипид. Основата му физиологична роля в организма е свързана с регулацията на процеси в съдовата и имунната система. Участва в контрола на ангиогенезата, съдовата стабилност и пропускливост. Взаимодействието на Сфингозин-1 фосфат с неговия рецептор се счита за важна регулаторна стъпка и задължително необходимо условие за освобождаването на Т- и В-лимфоцитите от лимфоидните органи в съдовото русло. Инхибирането на Сфингозин-1 фосфат рецептора е критичен момент за имуномодулацията.

Според последни проучвания лизосфинголипид директно потиска и Toll-like ресептор имунния отговор от Т-клетките. Toll-like рецепторите (TLR) са важна група рецепторни протеини, които участват в първата защитна линия на макроорганизма. TLR разпознават едновременно екзогенни антигени на различни патогени и ендогенни токсични за организма молекули, освобождавани от увредени тъкани и умиращи клетки.

Осъществяват връзката между вродения и придобития имунитет, като са добре представени както в специализирани имунни клетки, така и в много групи соматични клетки. Свързването на различните лиганди активира определени вътреклетъчни трансдукционни каскади и системи и води до съответен отговор (клетъчно и лиганд зависим) и до продукция на проинфламаторни цитокини и интерферон тип 1. Свързването на тези рецептори води до нарушаване на имунната хомеостаза и по този начин се увеличава рискът от възникване на аутоимунни заболявания.

Критериите за лечение на множествената склероза със siponimod при пациенти с вторично прогресираща форма на заболяването с данни за активност са следните:

- **Включващи:** диагноза множествена склероза по ревизираните през 2017 г. диагностични критерии; възраст над 18 години; инвалидност по 5.0 по скалата на Kurtzke; продължителност на прогресията от 6 месеца, като могат да се наблюдават и тласъчни влошавания на заболяването; данни от МРТ, доказващи наличие на възпалителната активност Gd – усилващи се T1 лезии и/или активни (нови или нарастващи) T2 лезии.

- **Изключващи:** пациенти с имунодефицитен синдром или провеждащи имunosупресивна терапия, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или криптококов менингит, активно злокачествено заболяване, тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Plugh), миокарден инфаркт в последните 6 месеца, нестабилна стенокардия, мозъчен инсулт/преходна исхемична атака, декомпен-

сирана сърдечна недостатъчност (изискваща болнично лечение) или сърдечна недостатъчност клас III/IV по NYHA, втора степен атриовентрикуларен (AV) блок Mobitz тип II, AV блок от трета степен, синоатриален сърдечен блок или синдром на болния синусов възел, ако не е поставен пейсмейкър; пациенти, слаби метаболитатори на лекарството; бременност или жени, които не използват ефективна контрацепция.

- Лечение не се прилага или ако е започнато, се спира при: забременяване на пациентката; сериозни странични реакции от лечението; неспазване на схемата на приложение; прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или криптококов менингит; достигане на инвалидност 6.0 по скалата на Kurtzke; достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години; предходно лечение с алемтузумаб.

Необходимите изследвания и контролни прегледи при лечение със siponimod включват – актуална пълна кръвна картина, серумни трансаминази, билирубин, урея и креатинин; изследване на антитела срещу Варицела зостер вирус; определяне дали болният е слаб метаболитатор на лекарството посредством генетично изследване; офталмологична оценка; по време на лечението – при сърдечно-съдова патология: редовно измерване на пулса и кръвното налягане. Важно е проследяването на всеки шест месеца на абсолютния брой на лимфоцитите, при лимфоцитопения  $<0.2 \times 10^9/L$ , дозата следва да се намали на 1 mg, или ако вече е намалена, да се преустанови прием на медикамента.

Siponimod е противопоказан по време на бременност и при жени с гетероген потенциал, които не използват ефективна контрацепция поради риска за плода. Преди започване на лечението жените с гетероген потенциал трябва да бъдат информирани за съществуващия риск за плода, трябва да имат отрицателен резултат от тест за бременност и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 10 дни след спирането му.

Препаратът се прилага per os в таблетна форма. Лечението се започва с титриране на дозата по определена схема – с 0.25 mg веднъж дневно на ден 1 и 2, последвани от доза 0.5 mg веднъж дневно на ден 3, след това на доза 0.75 mg веднъж дневно на ден 4 и 1.25 mg на ден 5, за да се достигне предписаната на пациента поддържаща доза Сипонимод, с която се започва на ден 6. През първите 6 дни след започване на лечението препоръчителната дневна доза трябва да се приема веднъж дневно сутрин, със или без храна.

EXPAND е мащабно клинично проучване при пациенти с ВПМС. Обхваща болни с инвалидизация по EDSS 3.0-6.5, като повечето от пациентите се нуждаят от помощ при ходене и обслужване в началото на проучването. Резултатите показват, че Сипонимод значително намалява честотата на пристъпите и болестната активност, измерена чрез магнитно-резонансни (МРТ) характеристики. В сравнение с плацебо ефект, за период от две години при болните получаващи медикамента, честотата на пристъпите на година намалява с около 55%. Загубата на мозъчния обем спрямо плацебо групата е с 23% по-малко. Сипонимод значимо забавя времето до 3 и 6-месечната

потвърдена прогресия на инвалидизацията при ВПМС, със съответно редуциране на риска с 21 и 26%. Нови лезии или такива, увеличили обема си (T2-лезии), не е имало при 57% от групата на Сипонимод и при 37% от групата на плацебо получаващите – което показва, че препаратът значително забавя разширяването на обема на T2-лезии за разглеждания двугодишен период. Броят на активните лезии също намалява – ако при приемащите плацебо, пациентите без гадолиний-усилващи лезии са 67% от всички в групата, то при приложение на Майзент пациентите без гадолиний-усилващи лезии са 89%. Важно заключение от проучването е, че редукцията в прогресията на болестта е по-добра при пациенти с данни за активност (пристъпна/клинична или резонансна) в сравнение с общата популация от болни. При част от пациентите, получаващи Сипонимод посредством SDMT-тест, е установено подобряване на когнитивните функции<sup>[10,11]</sup>. Що се отнася до профила на безопасност на Майзент лимфопения, повишена концентрация на чернодробни трансаминази, брадикардия и брадиаритмия, главоболие и повишаване на артериалното налягане в началото на лечението, оток на макулата, хипертония, реактивиране на варицела зостер и конвулсии се появяват по-често, отколкото при плацебо. Първоначалното титриране на дозата смекчава сърдечните ефекти от първата доза. Селективността на медикамента също има отношение към добрата поносимост и стабилния профил на безопасност<sup>[11]</sup>. Честотата на инфекции, злокачествени заболявания и смъртни случаи не се различават между групите<sup>[10]</sup>.

Лечение с интерферон бета-1b (Бетаферон) би могло да се приложи

при пациенти с по-бърза прогресия, които на фона на новопоявилia се неврологичен дефицит, продължават да получават нови и чести пристъпи. Медикаментът не намира широко приложение в практиката поради неактуалните данни от наличните клинични проучвания за неговата ефективност. Въпреки това Бетаферон води до намаляване на честотата и силата на насложените пристъпи при болни с вторично прогресиращ ход на множествената склероза. Удължава се времето за нарастване на инвалидността с около 12 месеца за 2 години, намалява броят на новите МРТ лезии. Механизмът на действие е все още дискусиабилен, но някои от причините за евентуално положително повлияване на хода болестта биват: имуномодулиращият и антипролиферативен ефект на активното съединение, който се дължи на понижаването на експресията на главния комплекс за тъканна съвместимост (МНС) клас II, присъстващ в антиген-представящите клетки (т.е. дендритни клетки, клетки на Лангерханс и В-лимфоцити), индукция на Т-клетъчното производство на интерлевкин 10 (IL-10), което измества баланса към противовъзпалителните Т-хелперни (Th)-2 клетки и инхибиране на миграцията на Т-клетките в резултат на блокада на металопротеазите и адхезионни молекули. Бетаферонът инхибира активирането и пролиферацията на Т-клетките; стимулира апоптозата на автореактивни Т-клетки; води до индукция на регулаторни Т-клетки; инхибиране на миграцията на левкоцити през кръвно-мозъчната бариера; цитокинова модулация и потенциална антивирусна активност.

Съгласно Националния консенсус за диагностика и лечение на МС кри-

териите за прилагане на лечение на множествената склероза с интерферон бета-1β (Betaferon, Extavia) при пациенти с вторично прогресиращ ход на заболяването и насложените чести пристъпи са:

● **Включващи:** поставена диагноза множествената склероза по ревизираните от *Tompson и сътр.* през 2017 г. диагностични критерии на McDonald, възраст над 18 години, инвалидност до 4.0 по скалата на Kurtzke.

● **Изключващи:** придружаващи хронични заболявания, които скъсяват продължителността на живота (алкохолизъм, гемения, психози, злокачествени новообразувания, които не са в ремисия); тежка депресия и суицидизъм по време на лечението; бременност.

Лечение не се прилага или ако е започнато, се спира при забременяване на пациентката; сериозни странични реакции от лечението; липса на клинична ефективност от лечението; прогресивно влошаване на състоянието на болния с повече от 1 точка по скалата на Kurtzke за 1 година; системно неспазване на лечебната схема от болния; достигане на инвалидност 5.0 по скалата на Kurtzke; достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

Прогресивната инвалидизация и сравнително ранното нарушение на когницията при болни с ВПМС, както и липсата достатъчно развити и доказани лечебни модалности, правят тази форма на заболяването специфична и сложна по отношение на контрола на пристъпите и превенцията на развитието на тежък неврологичен дефицит. Необходимо е активно провеждане на проучва-

ния, оптимизиране и въвеждане на новости в терапията, с оглед на прогресивния ход на болестта и нарушеното качество на живот на болните и техните близки. Употребата на Бетаферон при ВПМС намира ограничено приложение в практиката. Майзент е сравнително нов медикамент, селективен имуномодулятор, одобрен и прилаган при активна ВПМС. Показва ефективност по отношение на намаляване на риска от прогресия на инвалидността, забавяне на патоморфологичната увреда на мозъчната тъкан и подобряване на когницията. Селективността на медикамента, добрият профил на поносимост и двупосочното му действие – периферно по отношение на миграцията на лимфоцитите от лимфоидните органи, и централно-противовъзпалителен и невропротективен ефект, определят препарата като полезен и необходим в лечението при вторична прогресия на МС. ■

## Книгопис:

1. Миланов И. и др. (2021) Национален консенсус за диагностика и лечение на Множествената склероза, София.
2. Mayzent (siponimod)EMA/629863/2019; Общ преглед и основания за разрешаване в ЕС. Mayzent, INN- siponimod, КРАТКА ЛЕКАРСТВЕНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ЕМА
3. Миланов И. и др. (2012). Неврология за специалисти, София, Медицина и физкултура, с.595-610.
4. Стойчев А., Илчев Д. (2010). Основы на патофизиологията, София, Райков-медицинско издателство, с. 663-665
5. Betaferon (interferon beta-1b)EMA/307168/2012; Общ преглед и основания за разрешаване в ЕС. Betaferon (interferon beta-1b) КРАТКА ЛЕКАРСТВЕНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ЕМА
6. Lublin FD, Reingold SC. Neurology 1996; Rowaris M, et al. Lancet Neurol 2006; 10. Lassmann H. (2018). Multiple Sclerosis Pathology. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 8(3), a028936.
7. Иванова С., (2019). ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА.
8. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androustou ME, de Courten M, Matsoukas J, Apostolopoulos V. Multiple sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. Brain Sci, 2017, 7, 1-27. Wu, Q., Mills, E. A., Wang, Q., Dowling, C. A., Fisher, C., Kirch, B., Lundy, S. K., Fox, D. A., Mao-Draayer, Y., & AMS04 Study Group (2020). Siponimod enriches regulatory T and B lymphocytes in secondary progressive multiple sclerosis. JCI insight, 5(3), e134251.
9. Wu, Q., Mills, E. A., Wang, Q., Dowling, C. A., Fisher, C., Kirch, B., Lundy, S. K., Fox, D. A., Mao-Draayer, Y., & AMS04 Study Group (2020). Siponimod enriches regulatory T and B lymphocytes in secondary progressive multiple sclerosis. JCI insight, 5(3), e134251.
10. Kappos L, Bar-Or A, Cree et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomized, phase 3 study. The Lancet, Volume 391, Issue 10127, 2018, Pages 1263-1273, ISSN 0140-6736.
11. Иванова С., Какво постоу представя Mayzent (Siponimod) в лечението на пациентите с ВПМС? MEDICRON RHEUMATOLOGY, ONCOLOGY, NEUROLOGY 2021
12. Scott, L.J. Siponimod: A Review in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. CNS Drugs 34, 1191-1200 (2020).
13. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadnov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Nov 1;8(11):a032003. doi: 10.1101/cshperspect.a032003. PMID: 29311124; PMCID: PMC6211378.
14. Interferon-β mechanisms of action in multiple sclerosis Sulhay Dhib-Jalbut, Steven Marks Neurology Jan 2010, 74 (1 Supplement 1) S17-S24; DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e97d99
15. V. Annibaldi, R. Mechelli, S. Romano, M.C. Buscariu, A. Fomasiero, R. Umeton, V.A.G. Ricigiano, F. Orzi, E.M. Coccia, M. Salvetti, G. Ristori. IFN-β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. Cytokine & Growth Factor Reviews, Volume 26, Issue 2, 2015, Pages 221-228, ISSN 1359-6101.
16. Bermei RA, Foulds, et al. Predictors of long-term outcomes in multiple sclerosis patients with interferon-beta. Ann Neurol, 2013, 73: 95-103.
17. Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: "Association of British Neurologists" guidelines". BMJ Pract Neurol, 2019, 19, 2: 106-114.