

Prizma
Klinički centar Kragujevac, Klinika za Neurologiju
Društvo neurologa Srbije

Novine u terapiji
neuroloških oboljenja

Novine u terapiji neuroloških oboljenja

Urednici:

Prof. dr Gordana Tončev

Dr Miroslav Stojanović

Izdavač:

Prizma, Kragujevac

Likovno-grafička obrada:

Vladimir Nedeljković

Kompjuterska realizacija:

Ivan Stepović

Štampa:

Prizma, Kragujevac

Za štampariju:

Predrag Lazović

Izdavač:

Prizma, Kragujevac

Tiraž:

4000 primeraka

ISBN 978-86-7084-051-5

Prizma
Klinički centar Kragujevac, Klinika za Neurologiju
Društvo neurologa Srbije

Novine u terapiji neuroloških oboljenja

Kragujevac, 2012.

SADRŽAJ

TERAPIJSKE RESTRIKCIJE U HRONIČNIM NEUROLOŠKIM BOLESTIMA	7
<i>Gordana Tončev</i>	
DA LI SU TRIPTANI UVEK EFIKASNI U TERAPIJI MIGRENE?	22
<i>Jasna Zidverc-Trajković, Aleksandra Radojičić, Ana Podgorac i Nadežda Šternić</i>	
BOTULINSKI TOKSIN U TERAPIJI GLAVOBOLJE	35
<i>Svetlana Simić, Milan Cvijanović</i>	
SAVREMENA TERAPIJA NEUROPATSKOG BOLA	43
<i>Ivana Basta</i>	
NOVI ANTIAGEGACIONI I ANTIKOAGULATNI LEKOVI U RANOJ SEKUNDARNOJ PREVENCIJI MOŽDANOG UDARA	55
<i>Ljiljana Beslač-Bumbaširević</i>	
MEHANIČKA REKANALIZACIJA, STENT, INTRAARTERIJSKA ILI INTRAVENSKA TROMBOLIZA U LEČENJU AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA – ŠTA JE DOKAZANO?	68
<i>Dejana R. Jovanović</i>	
TRANZITORNI ISHEMIJSKI ATAK - NOVINE U URGENTNOM ZBRINJAVANJU	80
<i>Marija Žarkov, Željko Živanović</i>	
SINDROM INTRAKRANIJALNE HEMORAGIJE - NOVE TERAPIJSKE PREPORUKE	90
<i>Pukovnik prof dr Ranko Raičević</i>	
LEČENJE NEMOTORNIH MANIFESTACIJA PARKINSONOVE BOLESTI	101
<i>Marina Svetel</i>	
NOVE TERAPIJE KOJE MODIFIKUJU PRIRODNI TOK MULTIPLE SKLEROZE	115
<i>Prof. Dr Slobodan Vojinović</i>	
SAVREMENI PRINCIPI NEMEDIKAMENTOZNE TERAPIJE EPILEPSIJE	127
<i>Aleksandar J. Ristić</i>	
ANTIPILEPTIČKI LEKOVI SA NOVIM MEHANIZMIMA DEJSTVA	142
<i>Stevo Lukić</i>	

NEUROLOŠKI POREMEĆAJI UDRUŽENI SA NEDOSTATKOM VITAMINA B1: ZNAČAJ RANE TERAPIJE NA ISHOD BOLESTI	155
---	-----

Svetlana Miletić Drakulić

NOVINE U TERAPIJI PRIMARNIH TUMORA MOZGA	163
---	-----

Dr. sc. med. Toplica Lepić

TERAPIJSKE RESTRIKCIJE U HRONIČNIM NEUROLOŠKIM BOLESTIMA

Gordana Tončev

Fakultet Medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

Klinika za Neurologiju, Klinički Centar Kragujevac

Zadatak medicine je da očuva život pacijenta.

Lekar nema ni zakonsku ni moralnu obavezu da čuva život „po svaku cenu“.

Porast dužine života, razvoj novih dijagnostičkih tehnika kao i nove terapijske mogućnosti dovele su do značajnog porasta prevalence hroničnih neuroloških oboljenja tokom poslednjeg veka. Većina neuroloških bolesti je još uvek nepoznatog uzroka i nedovoljno razjašnjene patogeneze, tako da kauzalna terapija ne postoji. Ipak, tok mnogih hroničnih neuroloških stanja je danas značajno produžen, a mnoga akutna neurološka stanja koja su ranije životno ugrožavala pacijente i povećavala mortalitet od neuroloških bolesti, transformisana su u hronične bolesti.

Međutim, kako pacijenti postaju stariji i više onespoboljeni bolešću, očuvanje života postaje sve manje verovatno i ublažavanje patnje postaje sve važnije. Neurolozi se često konfrontiraju oko pitanja da li korist medicinske terapije koja se pruža ovakvim pacijentima prevazilazi „nekorist“ ovih medikamenata. Resursi u medicini su ograničeni čak i u najbogatijim zemljama i terapija se sprovodi kod onih pacijenata koji će od nje imati najviše koristi. S druge strane, produžavanje života po svaku cenu produžava i patnje pacijenta (da li se time krši etički princip „primum non nocere“?). Kako bolest napreduje i kada postaje jasno da se bolest ne može izlečiti, menjaju se i terapijski ciljevi. Tada se ne postavlja pitanje lečiti ili ne lečiti bolest, već koji postupak je najadekvatniji imajući u vidu biološko, lično i socijalno stanje pacijenata.

S napretkom medicine porastao je broj terapijskih intervencija usmerenih na produžetak života. U kontekstu palijativnog zbrinjavanja, postavlja se pitanje da li je sve to korisno, tj. da li odgovara svim pacijentima i da li se na taj način poboljšava kvalitet njihovog života. Ni zakon, ni medicinska praksa ne nameću obavezu sprovođenja lečenja ili mera koje su uzaludne ili opterećujuće za pacijenta. Lekar nema ni zakonsku, ni etičku obavezu da čuva život pacijenta „po svaku cenu“.

Neurolog nema ni obavezu ni pravo da „propisuje“ laganu smrt. U tom času se javljaju mnoge dileme koje zahtevaju od pacijenata, članova njihovih porodica, i prijatelja kao i članova zdravstvenog tima da donose kompleksne odluke. Te odluke se mogu ticati medicinskih, socijalnih ili emocionalnih dilema. Sva društva i pojedinci razvijaju sopstvene etičke norme i vrednosti u skladu sa sopstvenom tradicijom, religijom i obrazovanjem. Vrednosti najčešće potiču iz: detinjstva i porodičnog vaspitanja, škole, profesionalne edukacije

i iskustva, uticaja vršnjaka/kolega, religije, uzora /okruženja, medija, etičkih kodeksa, učenja o etici. Upravo zato pacijenti i njihove porodice bi trebalo da budu informisani o promenama terapijskih ciljeva tokom napredovanja toka bolesti u nameri da i oni učestvuju u odluci o terapiji ili restrikciji terapije kod ovakvih pacijenata. Važno pitanje i za neurologa, i za pacijenta i za njegovu porodicu je koji je to momenat u kome treba razmotriti prednosti i nedostatke potencijalnih terapijskih opcija (1-10).

Danas su prihvaćeni osnovni principi medicinske etike koje treba poštovati (autonomija pacijenta, dobrobit pacijenta, „*primum non nocere*“, i pravda, apsolutna, komparativna i distributivna). Prvi princip je autonomija pacijenta i ona podrazumeva da se uvažava pravo pacijenta da odlučuje da li će i kako će biti lečen. Izbor pacijenta bi trebalo da bude najvažniji u donošenju odluke osim u situaciji ako pacijent nije sposoban da razume ili donese odluku što je u neurologiji čest slučaj jer mnogi pacijenti u odmaklim fazama bolesti imaju kognitivne poremećaje. To znači da autonomija (izbor pacijenta) nije apsolutna i ne mora se prihvatiti ako je u suprotnosti sa zakonom i etičkim načelima lekara.

I pored velikog napretka u rešavanju mnogih etičkih dilema i dalje su prisutne mnoge kontroverze:

- Saopštavanje istine o dijagnozi i prognozi bolesti
- Uzaludnost lečenja
- Uloga veštačke ishrane i rehidracije
- Istraživanja u palijativnom zbrinjavanju
- Kardiopulmonalna reanimacija
- Nalog unapred
- Terminalna sedacija
- Princip dvostrukog efekta
- Medicinski asistiranje samoubistvo
- Eutanazija

Poznavanje i razumevanje ovih principa i postupanje u skladu sa etičkim principima ne doprinosi samo poboljšanju kvaliteta života bolesnika i njihovih porodica već doprinosi i zadovoljstvu profesionalca tokom napornog rada, prevenciji stresa i prevenciji sindroma sagorevanja.

Poslednjih decenija u mnogim zemljama, pretežno anglosaksonskim, saopštavanje istine o dijagnozi i prognozi pacijentu je uobičajena praksa, regulisana zakonom i zasnovana je na autonomiji pacijenta. Pacijent ima pravo da odbije saznanje o ovoj istini i da uputi lekara da o ovome razgovara sa njegovom porodicom ili bliskim prijateljima. U mnogim drugim zemljama saopštavanje pacijentu pune istine o dijagnozi i prognozi bolesti i dalje predstavlja etičku dilemu. U Japanu i islamskim zemljama istina se ne saopštava pacijentu već članovima porodice. Kod Jevreja, ukoliko lekari i porodica smatraju da će time naškoditi pacijentu, ne saopštavaju istinu. U mediteranskim zemljama, kao i u našoj, istina o dijagnozi i prognozi bolesti, tradicionalno se ne saopštava i pored toga što u našem zakonu piše da pacijent treba da zna istinu o svojoj bolesti. U svakom slučaju, pacijentu treba reći onoliko koliko on želi da zna i zbog toga mi, kao profesionalci, moramo poznavati pacijenta, njegove vrednosti

i uverenja i moramo biti vešti u komunikaciji. Ako pacijent postavlja pitanja o dijagnozi/prognozi svoje bolesti i želi da zna istinu, naša obaveza je da mu tu istinu i saopštimo na prihvatljiv način, poštujući njegovu autonomiju i vodeći računa o njegovoj emocionalnoj stabilnosti/koliko može da podnese.

Pod pojmom „unapred date instrukcije” podrazumevaju se jasne instrukcije i smernice pacijenta koje se tiču lečenja, komfora i reanimacije u slučaju neizlečive bolesti. Ove instrukcije ne moraju biti pisane, mada se ovaj pojam uglavnom odnosi na formalno napisane tvrdnje. Usmena direktiva najbližem rođaku ili nekome od članova tima ko brine o pacijentu su takođe prihvatljivi. U tom slučaju, mora da postoji pisani trag o tome u istoriji bolesti. Važno je da se zna da se jednom date direktive mogu opozvati u bilo kom trenutku ukoliko je osoba i dalje kompetentna. U svojim direktivama, pacijent ne može zahtevati ili odbiti lečenje koje bi prouzrokovalo štetu drugima. Može odbiti neke postupke ili lečenje, ali ih ne može zahtevati. Isto tako, ne može odbiti higijenske mere, ishranu i pojenje na usta ili kontrolu simptoma koja je u njegovom najboljem interesu. Naravno, pacijent ne može dati direktivu za eutanaziju.

Postoje argumenti za i protiv davanja instrukcija unapred. Ukoliko postoje izdate direktive i ukoliko tim smatra da se mogu ispoštovati, najvažnije je da odluka koja se donese na osnovu njih donese pacijentu više koristi nego štete. Zbog toga su dobra komunikacija i poverenje između tima i pacijenta/porodice neophodni. Unapred date direktive se moraju redovno podvrgavati kontroli. Stanja na koja se najčešće odnose unapred date instrukcije su: demencija, amiotrofična lateralna skleroza i terminalna maligna bolest centralnog nervnog sistema.

Princip dvostrukog efekta podrazumeva set etičkih normi za procenu da li treba pristupiti lečenju kada na primer, potpuno prihvatljiva terapija (kao što je na primer kontrola bola pacijenta u terminalnoj fazi bolesti) može da dovede do smrti, što u normalnim okolnostima apsolutno nije prihvatljiv ishod lečenja. Princip dvostrukog efekta glasi: „Ako mere preduzete za ublažavanje fizičkih i mentalnih patnji prouzrokuju smrt pacijenta, prihvatljive su i sa moralne i sa pravne tačke gledišta ako je doktorova namera bila da ublaži pacijentu patnje, a ne da ga ubije.”

Ovo je univerzalni princip bez koga se medicina ne bi mogla sprovesti. Ovaj princip ukazuje da svaki medicinski postupak u sebi sadrži moguću rizik. Zato je važno da razrešimo etičku dilemu hoćemo li pokušati da pacijentu ublažimo simptome, iako time možemo izazvati njegovu smrt ili ćemo ga ostaviti da pati. Mnogi se pitaju da li ovaj princip predstavlja profesionalni neuspeh, moralnu obavezu da sprovedemo lečenje uprkos mogućim rizicima ili je u pitanju eutanazija.

Kada pacijent koji pati na bilo koji način zato što njegova patnja ne može biti ublažena, a on to više ne može da podnese i izvrši samoubistvo, govorimo o racionalnom samoubistvu pacijenta sa odmaklom neizlečivom bolešću. U situaciji kada pacijent nije u stanju sam da izvrši samoubistvo već mu neko drugi nabavi sredstvo (najčešće lek) i pomogne mu u njegovoj nameri, onda govorimo o asistiranom samoubistvu. Ako je sredstvo (najčešće lek) nabavio lekar i pomogao pacijentu u njegovoj nameri da izvrši samoubistvo, tada govorimo

o medicinski asistiranom samoubistvu. Medicinski asistirano samoubistvo je legalizovano u: Estoniji, Švajcarskoj i Oregonu (SAD, Zakon o smrti sa dostojanstvom, 1997.)

Bukvalno prevedeno, eutanazija znači „dobra smrt”, smrt bez patnje. Evropska asocijacija za palijativno zbrinjavanje (EAPC) definiše eutanaziju kao „namernu intervenciju lekara (primena leka) preduzetu sa namerom da okonča pacijentu život, u cilju oslobađanja od patnje, a na pacijentov dobrovoljni i kompetentni zahtev.” EAPC ne preporučuje korišćenje termina kao što su aktivna ili pasivna eutanazija i dobrovoljna i nedobrovoljna eutanazija, koji se često mogu čuti kada se govori o eutanaziji. Eutanazija nije: puštanje prirodi (bolesti) da ide svojim tokom, obustavljanje nekorisnog lečenja, obustavljanje lečenja kada opterećenje lečenjem nadvlada korist od lečenja, korišćenje morfina i drugih lekova za ublažavanje bola, korišćenje sedativa za ublažavanje nepodnošljivih mentalnih patnji umirućeg pacijenta. Eutanazija je 2002. godine legalizovana u Belgiji i „dekriminalizovana” u Holandiji. Luksemburg je 2009. godine takođe legalizovao eutanaziju. Eutanazija je svakako postala još jedan od izazova globalizacije čak i unutar ujedinjene Evrope zbog sukoba etičkih vrednosti različitih društava, kultura, religija i različitog zakonodavstva.

Uzaludno lečenje je ono kojim se ne postiže cilj pacijenta, koje nije u skladu sa najboljom medicinskom praksom i koje ne daje rezultate u više od 99% slučajeva. U situacije u kojima se postavlja pitanje uzaludnosti lečenja spadaju: intervencije usmerene na održavanje života pacijenata u trajnom vegetantnom stanju (veštačka ventilacija); reanimacija pacijenata sa uznepredovalim, neizlečivim bolestima; hemioterapija kod daleko uznepredovalog karcinoma ili primena antibiotika ili parenteralne rehidracije kod pacijenta u poslednjim stadijumima bolesti.

Kao profesionalci, dužni smo da se zapitamo da li su naše odluke u skladu sa voljom pacijenta (autonomija) i u njegovom najboljem interesu (dobrobit) i da li ćemo na bilo koji način naškoditi pacijentu (*primum non nocere*) ili društvu. Ponekad nije lako oceniti da li je neki postupak uzaludan ili prosto nedovoljno delotvoran. Donošenje odluka u takvim situacijama nije jednostavno i trebalo bi da bude zasnovano na pojedinačnom/konkretnom slučaju.

Pod prekidom lečenja podrazumeva se prestanak lečenja dok restrikcija (uskraćivanje) lečenja podrazumeva da lečenje nije ni započeto, jer bi bilo uzaludno. Uskraćivanje je psihološki prihvatljivije, nego prekid lečenja. Etički principi na osnovu kojih se lečenje prekida ili uskraćuje jer bi bilo uzaludno su isti: čim se zaključi da je lečenje uzaludno ili opterećujuće, treba da prekinuti. Čak i ukoliko stručnjaci smatraju da je neka terapija korisna, pacijent ima pravo da traži prekid ili da odbije terapiju. Kada pacijent donese odluku koja ima ozbiljne posledice, koja je u suprotnosti sa stručnim savetima, kliničari mogu posumnjati u pacijentovu kompetentnost. Međutim, ukoliko je pacijent kompetentan, lekar je dužan da ispoštuje njegovu želju. Odluke o prekidu ili *uskraćivanju* lečenja nisu neuobičajena pojava u nekim kliničkim oblastima. Ovakve odluke se najčešće donose zajedničkim dogovorom pacijenta i kliničarâ. Sve veća primena tehnologija koje doprinose odžavanju života ukazuje na to da će se takve odluke donositi sve češće, ali i da će odlučivanje postati složenije. Upravo zbog toga, lekari se susreću sa izazovom najbolje moguće komunikacije sa pacijentima,

njihovim porodicama, članovima tima i drugim stručnjacima, kako bi što bolje rešili pitanje prekida ili uskraćivanja lečenja.

Sledeći problem je pitanje nutritivne podrške. Kako fizički slabe i propadaju, pacijenti u terminalnoj fazi bolesti često gube želju za hranom u poslednjim nedeljama ili danima života. Anoreksija je čest simptom uznapredovale neurološke bolesti i uglavnom se javlja u vidu anoreksija/kaheksija sindroma, koji najčešće uzrokuju sama bolest, imunološki odgovor domaćina na bolest ili metabolički poremećaji. Anoreksija se može olakšati odgovarajućim (specifičnim) načinom lečenja bolesti, ali nikako forsiranjem pacijenata da jedu, ili veštačkom ishranom. Česta dilema laika, pa i nekih stručnjaka, je da li je terminalno obolelim pacijentima potrebna veštačka ishrana (nutritivna podrška). Ukoliko je odgovor da, sledeća dilema je koji vid ishrane je primeren: enteralna ili parenteralna. Još važnije pitanje je zbog čega bismo veštački hranili pacijenta. Da li je gladan? Da li je ovo problem pacijenta ili porodice? Sami pacijenti najčešće ne osećaju glad i ne žele da jedu, a situacija će se samo pogoršati ukoliko pacijent jede na silu, što dovodi do mučnine i povraćanja. Kada terminalno bolesni pacijenti odbijaju ili nisu u stanju da jedu, postavlja se pitanje da li je veštačka ishrana etički prihvatljivo rešenje. I u ovoj situaciji, lakše ćemo doneti odluke ako poštujemo etičke principe; takođe, ukoliko porodici pacijenta damo odgovarajuća objašnjenja – oni mogu prilagoditi režim ishrane pacijenta. Na ovaj način doprinosimo fizičkom i psihičkom blagostanju pacijenta. Nema dokaza da enteralna ili parenteralna veštačka ishrana povećavaju šanse za preživljavanje ili kvalitet života pacijenta. Veštačkom ishranom se produžava samo faza umiranja. Od intenzivne nutritivne podrške pacijent nema previše koristi, ukoliko je uopšte ima. Izuzetak su situacije u kojima postoje mehaničke prepreke zbog kojih pacijent ne može da jede ili ukoliko je u pitanju bolest motornih neurona ili lezija moždanog stabla. U takvim situacijama radi se o izglednjivanju, a ne o anoreksija/kaheksija sindromu, pa je veštačka ishrana korisna. Obično je to enteralna ishrana putem nazogastrične sonde ili kroz gastrostomu.

S druge strane, kod akutne dehidracije, prisutna je uznemirujuća žeđ, koja je praćena hipotenzijom, tahikardijom i prerenalnom azotemijom. U takvim situacijama parenteralna rehidracija je indikovana i može spasiti život pacijenta. Umirući pacijenti često ne osećaju potrebu za unošenjem tečnosti (danimi ili satima) i obično ne žele rehidraciju. Njihovu odluku treba ispoštovati i glavni cilj treba da bude da im se obezbedi udobnost. Nije redak slučaj da kod umirućih pacijenta koji danima ne piju tečnosti ili piju vrlo malo ne dođe do poremećaja elektrolita. Pored toga, oni obično ne osećaju žeđ ili je osećaju veoma retko. Suvoću usta koju pacijent možda oseća, obično uzrokuju različiti lekovi, lokalno zračenje, primena kiseonika, oralna kandidijaza, a ne sama dehidracija. Umor je jedan od uobičajenih simptoma prisutnih u terminalnoj fazi različitih neizlečivih bolesti i ne može se ublažiti rehidracijom. Sa druge strane, kognitivni poremećaji, sedacija ili agitacija su uobičajeni u terminalnim fazama i obično izazvani opioidima, različitim metabolitima, ali mogu biti izazvani i dehidracijom. U takvim situacijama, pažljiva primena veštačke rehidracije može biti korisna. Porodice posebno obespekovava kada pacijent ne pije ni vodu, jer strahuju da će umreti žedan, pa se parenteralna rehidracija i među laicima i među stručnjacima smatra „minimumom zbrinjavanja“.

Bolnice i jedinice za palijativno zbrinjavanje imaju različit pristup rehidraciji. U svakom slučaju, važno je utvrditi da li pacijent umire i ne oseća potrebu za unošenjem tečnosti zato što nije žedan, ili pacijent pati od uznapredovale, hronične bolesti, ali ne umire aktivno, već je dehidrirao iz drugog razloga. U moguće neželjene efekte parenteralne rehidracije spadaju: periferni edem, ascit, mučnina, povraćanje, dijareja, pojačana diureza, povećana bronhijalna sekrecija, edem pluća. Sa druge strane, parenteralna rehidracija može biti korisna u slučaju konfuzije ili delirijuma.

Kardiopulmonalna reanimacija pacijenata sa uznapredovalim hroničnim bolestima je kontroverzna tema i u medicinskoj literaturi se ne govori mnogo o njoj. Analize su pokazale da je funkcionalni status jedini relevantan pokazatelj mogućnosti preživljavanja i uspešnog otpusta iz bolnice. Kod pacijenata sa uznapredovalim, neizlečivim, hroničnim oboljenjima, srčani/pulmonalni zastoj je obično krajnji rezultat insuficijencije više organa. U takvoj situaciji ne treba sprovoditi kardiopulmonalnu reanimaciju jer smrt nije najgori ishod. U moguće loše ishode spadaju vegetantno stanje (10%), nova neurološka i funkcionalna oštećenja (25%), povrede zida grudnog koša i unutrašnjih organa (25–50%), poniženje, patnja, trošak.

Palijativna sedacija se odnosi na primenu lekova koji dovode do smanjenja svesti u cilju ublažavanja nepodnošljivih i upornih simptoma bolesti kod pacijenata čiji se život bliži kraju, ukoliko se ti simptomi ne mogu na drugi način kontrolisati. Sedacija u tom slučaju nije neželjeni efekat kontrole simptoma. Etička opravdanost ovog postupka zasniva se na principu dvostrukog efekta i predstavlja „terapiju poslednjeg izbora“. Tu se ne radi ni o eutanaziji, niti o medicinski asistiranom samoubistvu, budući da je namera olakšanje patnje i očuvanje života. Ovo stanje je reverzibilno i predstavlja poslednju barijeru u odnosu na eutanaziju. Najvažnija dilema je pitanje čiji je to izbor. Palijativnu sedaciju može primeniti samo obučeni tim u bolnici. Redovna evaluacija stanja pacijenta je obavezna. Uprkos riziku od komplikacija, palijativnom sedacijom se ne skraćuje život pacijenta.

Dosta podataka iz literature bavilo se ovim problemima kod neuroloških bolesnika ali je većina artikala fokusirana ili na etička pitanja koja se odnose na odluku o kraju života ili na analizu procedura koje se primenjuju u specifičnim slučajevima. Neki empirijski podaci se mogu naći u studijama pacijenata sa ALS koji imaju relativno kratak tok bolesti i značajan respiratorni problem (11-13). Nejasno je kada i do kog stepena se govori o restrikciji medicinske terapije kod bolesnika sa mnogo češćim bolestima kao što je moždani udar, Parkinsonova bolest, Alchajmerova demencija, multipla skleroza i primarni maligni tumori mozga.

Grupa autora iz Holandije (14) se bavila ovim problemom analizirajući MEDLINE od 1950 do 2010 sa ključnim rečima:

- palijativna nega
- neizlečive bolesti
- restrikcija terapije
- bolest motornog neurona
- moždani udar

- parkinsonizam
- multipla skleroza
- demencija i
- primarni maligni tumori mozga

Pretraživanjem je dobijeno 5164 rada. Kada je napravljena selekcija radova u celini koji su na engleskom jeziku, koji su se bavili samo adultnim dobom i diskusijama o restrikciji terapije unutar odnosa doktor pacijent, samo je 45 radova zadovoljilo ove kriterijume. Svi radovi su publikovani u poslednjih 20 godina, 13 pre i 30 posle 2000. godine. Dvadeset radova je bilo iz severne Amerike, 10 iz Holandije, 18 iz ostalih delova Evrope, 5 iz Japana, jedan iz Brazila i jedan iz Australije. U 10 radova istraživana je aktuena situacija u donošenju odluke o restrikciji terapije, dok su se preostala 33 rada fokusirala na intervju sa negovateljima (15, 16). Iako je u pretraživanje uključeno šest neuroloških bolesti (bolest motornog neurona, moždani udar, parkinsonizam, multipla skleroza, demencija i primarni maligni tumori mozga) samo tri su analizirane u dobijena 43 rada: moždani udar (deset), demencije (dvadeset četiri) i ALS (tri). Restrikciju terapije kod bolesnika sa parkinsonizmom, miltiplom sklerozom i malignim tumorima mozga nije razmatrao nijedan rad.

MOŽDANI UDAR - AKUTNA FAZA

Kod bolesnika u akutnoj fazi moždanog udara najznačajniji faktori koji služe kao povod za razmatranje mogućnosti restrikcije terapije su težina funkcionalnog deficita, prisustvo značajnog komorbiditeta i odmakle godine pacijenta (17). Smanjeni kognitivni kapacitet bi mogao biti dodatni faktor, i skromna iskustva od devedesetih godina prošlog veka do danas pokazuju da se kod ovakvih pacijenata čak 9 puta češće donosila odluka o restrikciji terapije nego kod onih sa očuvanim kognitivnim statusom. Analiza podataka iz literature ukazuje da je restrikcija terapije mnogo češće zastupljena kod pacijenata sa teškim moždanim udarom, kao što je intracerebralna hemoragija koja nema indikacije za neurohiruršku intervenciju odmah na prijemu, ili kod pacijenata koji imaju imaju kliničku deterioraciju u daljem toku bolesti (17). Odluka o restrikciji terapije se zasniva na aktuelnom medicinskom stanju pacijenta i donosi je ordinirajući neurolog. (17, 18)

Podaci iz studija intervjuja koje se odnose na uticaj porodice u donošenju odluke o restrikciji terapije dali su konfliktne rezultate, ali su pacijentove ranije izražene želje često ignorisane (19-21).

MOŽDANI UDAR - HRONIČNA FAZA

Kod pacijenata koji se ne oporave od teškog neurološkog poremećaja nakon moždanog udara treba da bude napravljena odluka da li da se nastave ili prekinu mere koje im održavaju život. Ovde se uglavnom misli na artifecijalnu ishranu i hidrataciju i antibiotski tretman. Pacijenti koji su malnutritivni i oni sa aspiracionom pneumonijom nisu obično u stanju da iskažu svoje želje oko terapije (19,21-26). Studije aktuelne prakse koje bi se bavile terapijskom restrikcijom kod takvih pacijenata ne postoje do sada. Podaci iz studija intervjuja pokazuju da lekari generalno smatraju da treba da rade u skladu sa ranije iskazanim željama pacijenata

i njihove familije. Jedna studija je ukazala da odluka o početku restrikcije nutritivne i hidratacione terapije je mnogo više zavisila od želja članova porodice nego od ranije iskazanih želja pacijenata (24). Druga studija je pokazala da većina lekara poštuje želje porodice za ishranu preko sonde čak i kada su pacijenti bili izričito protiv toga u ranijoj fazi bolesti, dok su mogli da iskažu svoje želje.

U tri studije iz Japana pokazan je rezervisan stav prema ograničenjima medicinskog tretmana. Sa zaštitom života kao glavnom vrednošću, terapija sa nutritivnim i hidratacionim sredstvima je deo prirodne nege do smrti. Jednom započeta ova terapija se retko prekida (23,25) a ako se prekine, to je uglavnom tajno (22).

DEMENCIJA

Terapijske restrikcije se generalno razmatraju i primenjuju za vreme poslednjeg perioda života pacijenata sa demencijom koji žive u uslovima sestrinske nege (27). Stariji pacijenti sa demencijom su najčešća grupa u kojoj se sprovodi restrikcija terapije (28, 29). Međutim, odluke o tome se razmatraju tek kada se pojave komplikacije koje mogu da ugroze život (28). Nedavna kanadska studija je pokazala da više od 40% bolesnika sa demencijom koji nisu nikada hospitalizovani, a zahtevaju sestrinsku negu, se za vreme poslednjih 30 dana života kada je smrt bliska (30), imaju restrikciju terapije. Ovaj nalaz je potkrepljen podacima iz studija intervjua (30-35). Uputstva data unapred od strane pacijenta ili negovatelja mogu redukovati teškoće koje proizilaze iz neiskustva lekara kada treba da donesu odluku o terapiji ili o restrikciji terapije (36). Mnogi lekari vode računa o željama pacijenata i koristan ali i manje agresivan tretman biraju u skladu sa ovim željama u trenutku kada se pojavi deterioracija njihovog stanja (37, 38). Međutim, odluka o kraju života je kompleksna i zavisi od težine demencije, kvaliteta života i želje porodice iskazane unapred (39-41). Da bi kreirali moguću osnovu za medicinsku odluku lekari uključuju porodicu aktivnije (34, 42, 43). Jasna komunikacija o kraju života ne samo da podržava očekivanja porodice o procesu umiranja (39, 44) već pomaže i lekaru da mnogo jasnije formuliše terapijske ciljeve (45-47).

Prema jednoj transkulturalnoj studiji, Holandski lekari imaju aktivnu i primarnu odgovornost za restrikciju terapije, dok u USA izgleda da su lekari pasivniji i poštuju želje porodice čak i kad se one čine neadekvatnim (48,49). U Japanu, lekari su prinuđeni da daju nutritivnu i rehidratacionu terapiju zbog etičkih i legalnih aspekata medicinskog sistema sa očuvanjem života kao osnovnom vrednošću (50).

AMIOTROFIČNA LATERALNA SKLEROZA (ALS)

Pacijenti sa ALS se ohrabruju da donesu odluku o neinvazivnoj ili invazivnoj mehaničkoj ventilaciji, nutritivnoj i rehidratacionoj terapiji i drugim merama palijativne nege. Da bi bili sposobni da donesu dobro razmotrenu odluku moraju da budu dobro informisani o medicinskim opcijama na vreme (51). I relativno brza i predvidiva progresija bolesti i ograničene terapijske mogućnosti na kraju života ovih bolesnika, mogu forsirati neurologe da razmatraju mere suportativne nege mnogo češće nego onkolozi. Kao što su nedavne studije

pokazale, bolesnici od karcinoma su manje adekvatno pripremljeni za odluku o kraju života od bolesnika sa ALS (52).

Planiranje nege unapred izgleda da popravlja komunikaciju pacijentovih želja sa porodicom i profesionalcima (53). Dobro razmotrene želje za terapijom koja održava život, kao što je traheotomija i perkutana endoskopska gastrostoma, su delom konzistentne sa eventualnim izborom pacijenta (54). Suprotno, nedavne studije multidisciplinarnog specijalizovanog ALS tima pokazale su da, mada većina bolesnika želi detaljno znanje o svom trenutnom stanju zdravlja, 48% odbija da razmotri terapijske opcije u završnoj fazi života i samo 20% jasno iznosi direktive unapred (55).

Većina ovih aspekata je istraživana i u studijama intervjuja sa negovateljima (11-13, 53). Rezultati nekih istraživanja sugerisu da pacijenti sa ALS koji dobijaju dovoljno informacija od medicinskog tima o invazivnoj ventilaciji pre tretmana na početku bolesti, imaju dovoljno vremena za opuštenu razmišljanje i konsultovanje porodice i ne žale zbog izbora, dok pacijenti koji ne donesu dobro razmotren izbor mogu osećati pokajanje (13, 56).

Neki pacijenti nisu u stanju da donesu odluku o tehnologijama koje produžavaju život dok ne steknu iskustvo teških posledica bolesti kako je pokazano 1996. godine kada je 42% pacijenata odlučilo da želi da ide na dugotrajnu mehaničku ventilaciju u momentu respiratornih problema (11,53). Svakako, u svakodnevnom životu i mnogi lekari izgleda da slede "čekaj i vidi" stanje uključujući i odluku o tretmanu na kraju života (12, 51).

ZAKLJUČAK

U studijama koje se bave restrikcijom terapije kod teških onesposobljavajućih neuroloških oboljenja opisana su tri scenarija:

1. Akutna razarajuća bolest - težak moždani udar
2. Stabilan težak neurološki deficit sa komplikacijama - moždano oštećenje nakon MU
3. Hronična progresivna bolest sa komplikacijama - demencija i ALS

U sva tri scenarija razmatranja o restrikcijama terapije su često pokrenuta pojavom teških situacija koje ugrožavaju život, ili zbog same bolesti (akutni MU u kome je ovo neizbežno) ili kad se pojave komplikacije (uglavnom kod bolesnika sa demencijom). Čak i kod pacijenata sa ALS koji su uglavnom model bolesti za planiranje nege unapred, odluka o restrikciji terapije i o kraju života je često zasnovana na iznenadnoj deterioraciji uzrokovanoj predvidivim komplikacijama.

Ovakvi zaključci su ipak zasnovani samo na malom broju empirijskih studija iz aktuelne prakse i zato su svakako samo preliminarni. Većina analiziranih podataka je dobijena iz studija intervjuja koje su pokazale stavove i mišljenja onih koji donose odluku i odgovora na hipotetički scenario koji nedovoljno reflektuje izbor napravljen u realnoj životnoj situaciji. Važno je napomenuti i da je 10 od 24 studije o terminalnom stadijumu demencije iz jednog holandskog centra i 5 studija se bavi akutnim stanjem životne ugroženosti dementnog bolesnika i restrikcijom terapije. Međutim, prema kriterijumima koje je dala GRADE radna grupa koja se bavila ovim problemom, validnost rezultata većine ovih studija i kvalitet podataka su sasvim slabi (15, 16).

Većina studija je sprovedena u Severnoj Americi, nekoliko u zapadnoj Evropi i Australiji. Ovo su zemlje sa razumnim konsenzusom oko etičke prihvatljivosti održavanja ili prekidanja terapije koja bi produžila život. Kao što je pokazano u 4 od 5 studija iz Japana, razmatranja o restrikcijama terapije na kraju života takođe su uključena (12, 23, 25, 50). Prirodno, zaključci se mogu primeniti samo na ove zemlje.

Važan nedostatak ove analize je upravo to što nema studija koje razmatraju restrikcije terapije u visoko prevalentnim bolestima kao što su Parkinsonova bolest, multipla skleroza i primarni maligni tumori mozga. Ova stanja bi verovatno pratila treći scenario, sa prilikom za neurologa da započne razmatranje potencijalne restrikcije terapije u toku ovih bolesti i tako bi promovisala planiranje nege unapred. Važno razmatranje je da, nasuprot ALS, sva pomenuta stanja dovode u različitom stepenu do kognitivnih odstupanja što se pokazalo kao značajan faktor u donošenju odluke.

Uprkos ograničenjima ove studije, analiza otkriva bar neke uobičajene teškoće u razmatranjima terapijskih restrikcija. Kada odluke o restrikciji terapije treba primeniti u situacijama koje ugrožavaju život, uključivanje pacijentovih stavova je jako ograničeno. Zato ovo može biti neizvodljivo za pacijente u prvom scenariju ali primenljivo u drugim scenarijima. U postojećim empirijskim podacima pokazano je da je planiranje nege unapred do sada retko primenjivano. Razmatranje terapije kognitivnih poremećaja u mnogim neurološkim stanjima, procena terapijskih opcija, očekivanja pacijenata i terapijske želje ne bi trebalo biti ignorisane. Kao što je nedavno pokazano 50% pacijenata sa primarnim malignim tumorima mozga imalo je jasne stavove o daljoj terapiji. Anticipacija lekara je potrebna da dozvoli pacijentu da dobro razmotri terapiju i želje za dalji, odmakli tretman. Pacijenti uključeni u razmatranje tretmana u ranoj fazi hronične bolesti unapred, ne bi trebalo da se odnose samo kao cilj, sam za sebe.

To takođe može popraviti kvalitet kraja života i za pacijente i za familiju kao što pokazuju ALS studije (12, 13, 53, 58). Trebalo bi da se iniciraju češće diskusije što bi omogućilo snažnije prihvatanje medicinskih mera od strane pacijenata i stabilniji izbor terapije (12, 54). Čini se da uključivanje porodice u diskusiju popravlja prihvatanje odluke o održavanju ili povlačenju terapije na kraju života i za pacijenta i za negovatelja (7, 59, 60).

Čini se da su neurolozi, sa detaljnim znanjem o neurološkim stanjima i mogućim komplikacijama, primarno odgovorni za blagovremenu inicijaciju razmatranja o potencijalnim restrikcijama terapije, ne samo da anticipiraju teške odluke za vreme ozbiljnih komplikacija na kraju života, već i da omoguće adekvatni simptomatski tretman u toku hroničnih neuroloških bolesti. Praksa i diskusija o potencijalnoj restrikciji terapije trebalo bi da budu prospektivno ispitivane u kliničkim studijama. Mišljenja o tome kako bi ove diskusije trebalo uraditi pravilno su prilično usaglašena ali postoji nedostatak empirijskih podataka.

Svaka klinička situacija je jedinstvena, pa je neophodno napraviti izbor primeren datoj situaciji, uzimajući u obzir potencijalni rizik i korist. Naša moralna obaveza je da odluke donosimo u skladu sa: medicinskim indikacijama, željama pacijenta (mentalni kapacitet/kompetentnost), etičkim principima i datim kontekstom/situacijom. Kliničko odlučivanje je

proces, a ne pojedinačan događaj, koji nekada podrazumeva i više sastanaka tima i porodice. Prisustvo multidisciplinarnog tima na ovim sastancima pomaže da se povežu informacije, razmotre alternative, pruži emocionalna i psihološka podrška i ekspertiza. Medicinske indikacije koje utiču na donošenje odluka su stanje pacijenta (dijagnoza, prognoza); rizici i korist od trenutne terapije; bol i drugi simptomi; funkcionalni status pacijenta; patnja i, eventualno, reverzibilne komponente bolesti. Želje pacijenta su od izuzetne važnosti za donošenje odluka, a da bismo ih mogli uvažiti neophodno je da utvrdimo da li je pacijent svestan svoje dijagnoze, prognoze i mogućnosti za njeno lečenje. Pacijent mora znati koji su ciljevi lečenja: kurativni ili palijativni, kako bi znao šta može da očekuje. Osim toga, njihovi ciljevi u fizičkom, psihološkom, duhovnom i socijalnom domenu treba da budu što jasniji, a pacijent i njegova porodica moraju razumeti ciljeve palijativnog zbrinjavanja, odnosno zbrinjavanja na kraju života. Ukoliko postoji zakon kojim se uređuje uloga zastupnika i davanje uputstava unapred, pacijent treba da bude informisan o tome.

U savremenoj medicinskoj praksi, ključni etički principi se uvek uzimaju u obzir pri donošenju odluka. Okolnosti kao što su terminalna bolest ili kliničko okruženje (dom pacijenta, bolnica) i raspoloživi resursi za pružanje podrške, takođe se moraju imati u vidu. Važno je znati i uloge svih uključenih u zbrinjavanje pacijenta i proveriti da li su svi oni saglasni sa planom zbrinjavanja.

REFERENCE

1. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol* 2005;12:921–938.
2. Anderson JFI, Augoustakis LV, Holmes RJ, Chambers BR. End-of-life decision-making in individuals with Locked-in syndrome in the acute period after brainstem stroke. *Int Med J* 2010;40:61–65.
3. Crighton MH, Coyne BM, Tate J, Swigart V, Happ MB. Transitioning to end-of-life care in the intensive care unit: a case of unifying divergent desires. *Cancer Nurs* 2008;31:478–484.
4. Cummings JL, Frank JC, Cherry D, et al. Guidelines for managing Alzheimer's disease: part II: treatment. *Am Fam Physician* 2002;65:2525–2534.
5. Gonsalkorale M. Palliative care in Parkinson's disease. *CME J Geriatr Med* 2005;7:22–28.
6. Pace A, Metro G, Fabi A. Supportive care in neurooncology. *Curr Opin Oncol* 2010;22:621–626.
7. Praxmarer V, Lahrmann H. Amyotrophic lateral sclerosis: when planning is almost too late. *Wien Med Wochenschr* 2006;156:297–301.
8. Shah SH. A patient with dementia and cancer: to feed via percutaneous endoscopic gastrostomy tube or not? *Palliat Med* 2006;20:711–714.
9. Voltz R. Palliative care for multiple sclerosis: a counterintuitive approach? *Mult Scler* 2010;16:515–517.

10. Wormland B, Nacimiento W, Papadopoulos R, Spyrou M, Borasio GD. Changes in therapy aims and palliative treatment for severe stroke. *Nervenarzt* 2008;79:437–443.
11. Burchardi N, Rauprich O, Hecht M, Beck M, Vollmann J. Discussing living wills. A qualitative study of a German sample of neurologists and ALS patients. *J Neurol Sci* 2005;237:67–74.
12. Hirano Y, Yamazaki Y. Ethical issues in invasive mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis. *Nurs Ethics* 2010;17:51–63.
13. Lemoignan J, Ells C. Amyotrophic lateral sclerosis and assisted ventilation: how patients decide. *Palliat Support Care* 2010;8:207–213.
14. Seeber A, Hijdra A, Vermeulen M, Willems D. Discussions about treatment restrictions in chronic neurologic diseases - A structured review *Neurology* 2012;78:590
15. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
16. Mays N, Pope C. Qualitative research in health care: assessing quality in qualitative research. *BMJ* 2000;320:50–52.
17. Alexandrov AV, Meslin EM. DNR orders in stroke. *CMAJ* 1996;155:276–277.
18. King J, Doukas D, Gorenflo D. Do not resuscitate orders for cerebrovascular accident patients. *Stroke* 1992;23:1032–1033.
19. Ely JW, Peters PG Jr, Zweig S, Elder N, Schneider FD. The physician's decision to use tube feedings: the role of the family, the living will, and the Cruzan decision. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:471–475.
20. Payne S, Burton C, Addington-Hall J, Jones A. End-of-life issues in acute stroke care: a qualitative study of the experiences and preferences of patients and families. *Palliat Med* 2010; 24:146–153.
21. Perkins HS, Bauer RL, Hazuda School. Impact of legal liability, family wishes, and other 'external factors' on physicians' life-support decisions. *Am J Med* 1990;89:185–194.
22. Aita K, Miyata H, Takahashi M, Kai I. Japanese physicians' practice of withholding and withdrawing mechanical ventilation and artificial nutrition and hydration from older adults with very severe stroke. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;46:263–272.
23. Asai A, Maekawa M, Akiguchi I, et al. Survey of Japanese physicians' attitudes towards the care of adult patients in persistent vegetative state. *J Med Ethics* 1999;25:302–308.
24. Bell C, Somogyi-Zalud E, Masaki K, Fortaleza-Dawson T, Blanchette PL. Factors associated with physician decisionmaking in starting tube feeding. *J Palliat Med* 2008; 11:915–924.
25. Bito S, Asai A. Attitudes and behaviors of Japanese physicians concerning withholding and withdrawal of lifesustaining treatment for end-of-life patients: results from an Internet survey. *BMC Med Ethics* 2007;8:7. *Neurology* 78 February 21, 2012 595
26. Thiel A, Schmidt H, Prange H, Nau R. Treatment of patients with basilar occlusion and locked-in-syndrome: an ethical dilemma. *Nervenarzt* 1997;68:653–658.
27. Cohen-Mansfield J, Lipson S, Horton D. Medical decision-making in the nursing home: a comparison of physician and nurse perspectives. *J Gerontol Nurs* 2006; 32:14–21.

28. van der Steen JT, Ooms ME, Ader HJ, Ribbe MW, van der Wal G. Withholding antibiotic treatment in pneumonia patients with dementia: a quantitative observational study. *Arch Intern Med* 2002;162:1753–1760.
29. van der Steen JT, Kruse RL, van der Wal G, Mehr DR, Ribbe MW. Treatment of pneumonia in nursing home residents with severe dementia: for residents with poor prognosis, a more reserved approach in The Netherlands and more active treatment in the United States. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:915–919.
30. Lamberg JL, Person CJ, Kiely DK, Mitchell SL. Decisions to hospitalize nursing home residents dying with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1396–1401.
31. Cohen-Mansfield J, Lipson S. To hospitalize or not to hospitalize? That is the question: an analysis of decision making in the nursing home. *Behav Med* 2006;32: 64–70.
32. Molloy DW, Guyatt GH, Alemayehu E, et al. Factors affecting physicians' decisions on caring for an incompetent elderly patient: an international study. *CMAJ* 1991;145:947–952.
33. Onwuteaka-Philipsen BD, Pasman HR, Kruit A, van der Heide A, Ribbe MW, van der Wal G. Withholding or withdrawing artificial administration of food and fluids in nursing-home patients. *Age Ageing* 2001;30: 459–465.
34. The AM, Pasman R, Onwuteaka-Philipsen B, Ribbe M, van der Wal G. Withholding the artificial administration of fluids and food from elderly patients with dementia: ethnographic study. *BMJ* 2002;325:1326.
35. The BAM, Pasman HRW, Onwuteaka-Philipsen BD, Ribbe MW, van der Wal G. Afzien van kunstmatige toediening van voeding en vocht bij psychogeriatrische patienten in het verpleeghuis; een kwalitatief onderzoek door participerende observatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:705–708.
36. Waddell C, Clarnette RM, Smith M, Oldham L. Advance directives affecting medical treatment choices. *J Palliat Care* 1997;13:5–8.
37. Eisemann M, Richter J, Bauer B, Bonelli R, Porzsolt F. Physicians' decision-making in incompetent elderly patients: a comparative study between Austria, Germany (East, West), and Sweden. *Int Psychogeriatr* 1999;11:313–324.
38. Richter J, Eisemann MR. Attitudinal patterns determining decision-making in the treatment of the elderly: a comparison between physicians and nurses in Germany and Sweden. *Intensive Care Med* 2000;26:1326–1333.
39. Coetzee RH, Leask SJ, Jones RG. The attitudes of carers and old age psychiatrists towards the treatment of potentially fatal events in end-stage dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:169–173.
40. Richter J, Eisemann M, Zgonnikova E. Doctors' authoritarianism in end-of-life treatment decisions: a comparison between Russia, Sweden and Germany. *J Med Ethics* 2001;27:186–191.
41. Pasman HRW, Onwuteaka-Philipsen BD, Ooms ME, van Wigcheren PT, van der Wal G, Ribbe MW. Forgoing artificial nutrition and hydration in nursing home patients with dementia: patients, decision making, and participants. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:154–162.

42. Rurup ML, Onwuteaka-Philipsen BD, Pasman HRW, Ribbe MW, van der Wal G. Attitudes of physicians, nurses and relatives towards end-of-life decisions concerning nursing home patients with dementia. *Patient Educ Couns* 2006;61:372–380.
43. van Wigcheren PT, Onwuteaka-Philipsen BD, Pasman HR, Ooms ME, Ribbe MW, van der Wal G. Starting artificial nutrition and hydration in patients with dementia in The Netherlands: frequencies, patient characteristics and decision-making process. *Aging Clin Exp Res* 2007;19: 26–33.
44. Potkins D, Bradley S, Shrimanker J, O'Brien J, Swann A, Ballard C. End of life treatment decisions in people with dementia: carers' views and the factors which influence them. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:1005–1008.
45. Mitchell SL, Lawson FM. Decision-making for long-term tube-feeding in cognitively impaired elderly people. *CMAJ* 1999;160:1705–1709.
46. Richter J, Eisemann M, Bauer B, Kreibeck H. Decisions and attitudes in treatment of incompetent, chronically ill, aged patients: a comparison between nurses and physicians: why does no one ask the nurse? *Z Gerontol Geriatr* 1999;32:131–138.
47. Lopez RP, Amella EJ, Strumpf NE, Teno JM, Mitchell SL. The influence of nursing home culture on the use of feeding tubes. *Arch Intern Med* 2010;170:83– 88.
48. Helton MR, van der Steen JT, Daaleman TP, Gamble GR, Ribbe MW. A cross-cultural study of physician treatment decisions for demented nursing home patients who develop pneumonia. *Ann Fam Med* 2006;4:221–227.
49. van der Steen JT, van der Wal G, Mehr DR, Ooms ME, Ribbe MW. End-of-life decision making in nursing home residents with dementia and pneumonia: Dutch physicians' intentions regarding hastening death. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19:148 –155.
50. Aita K, Takahashi M, Miyata H, Kai I, Finucane TE. Physicians' attitudes about artificial feeding in older patients with severe cognitive impairment in Japan: a qualitative study. *BMC Geriatr* 2007;7:22.
51. Munroe CA, Sirdofsky MD, Kuru T, Anderson ED. End-of-life decision making in 42 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Care* 2007;52:996 –999.
52. Astrow AB, Sood JR, Nolan MT, et al. Decision-making in patients with advanced cancer compared with amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Ethics* 2008;34:664–668.
53. Moss AH, Oppenheimer EA, Casey P, et al. Patients with amyotrophic lateral sclerosis receiving long-term mechanical ventilation. *Advance care planning and outcomes*. *Chest* 1996;110:249 –255.
54. Albert SM, Murphy PL, Del Bene ML, Rowland LP. A prospective study of preferences and actual treatment choices in ALS. *Neurology* 1999;53:278 –283.
55. Danel-Brunaud V, Laurier L, Parent K, et al. Issues of France's "Leonetti Act": involvement of amyotrophic lateral sclerosis patients in prior discussions concerning respiratory support and end-of-life care. *Rev Neurol* 2009;165: 170–177.
56. Nolan MT, Kub J, Hughes MT, et al. Family health care decision making and self-efficacy with patients with ALS at the end of life. *Palliat Support Care* 2008;6:273–280.

57. Triebel KL, Martin RC, Nabors LB, Marson DC. Medical decision-making capacity in patients with malignant glioma. *Neurology* 2009;73:2086–2092.
58. Silverstein MD, Stocking CB, Antel JP, Beckwith J, Roos RP, Siegler M. Amyotrophic lateral sclerosis and lifesustaining therapy: patients' desires for information, participation in decision making, and life-sustaining therapy. *Mayo Clin Proc* 1991;66:906–913.
59. Borasio GD, Voltz R. Discontinuation of mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1998;245:717–722.
60. Oliver D. Ventilation in motor neuron disease: difficult decisions in difficult circumstances. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5:6–8.

DA LI SU TRIPTANI UVEK EFIKASNI U TERAPIJI MIGRENE?

Jasna Zidverc-Trajković, Aleksandra Radojičić, Ana Podgorac i Nadežda Šternić

Centar za glavobolje Klinike za neurologiju Kliničkog Centra Srbije

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

SAŽETAK

Uvođenje triptana, selektivnih agonista serotoninskih (5-HT) receptora, u kliničku praksu poslednje dve decenije, dovelo je do značajnog poboljšanja terapije ataka migrene. Triptani poseduje mnogobrojne prednosti u odnosu na ergotamine, kao što su selektivna farmakologija, jednostavna i konzistentna farmakokinetika, odlična efikasnost i tolerabilnost. Prema vodičima za terapiju migrene i preporukama nacionalnih udruženja za glavobolje, primena efikasne terapije smanjuje bol i onesposobljenost usled migrene, pa se triptani preporučuju za umerne i žestoke atake migrene, kao i sve atake migrene bez obzira na intenzitet bola kod kojih primena nespecifične antimigrenske terapije nije bila efikasna. Analize efikasnosti svih sedam postojećih triptana, u oralnoj formi, međutim, pokazuju da se maksimalni apsolutni odgovor, definisan kao olakšanje bola 2 sata po primeni leka, postiže kod svega oko 70% bolesnika, odnosno u oko 60% migrenskih ataka. Razlozi za neuspeh terapije migrene su raznovrsni i mogu se podeliti u tri grupe. Prvoj grupi pripadaju "lažni" razlozi kao što su nerealna očekivanja bolesnika ili lekara da će lek kompletno i promptno da olakša atak, zatim pojava neželjenih efekata koji kompromituju efikasnost leka, ponovna pojava glavobolje posle inicijalnog popuštanja bola, ili pogrešna dijagnoza migrene kod obolelog od glavobolje tenzionog tipa ili simptomatske glavobolje. Drugoj grupi pripadaju razlozi povezani sa nepravilnom primenom triptana kao što su kasna primena leka zbog razvoja gastropareza ili centralne senzitivizacije. I najzad, trećoj grupi pripadaju razlozi koji se nalaze u samoj patofiziologiji migrene kao što su interiktalna ekscitabilnost korteksa, oštećenje modulatornih puteva, genetski polimorfizmi. Primena drugih formulacija triptana, zamena jednog triptana drugim, kombinovanje triptana sa nesteroidnim antiinflamatornim lekom značajno povećava broj uspešno lečenih bolesnika. Pozitivni rezultati kliničkih ispitivanja novih lekova kao što su CGRP antagonisti, CGRP monoklonska antitela i agonisti 5-HT_{1F} receptora, pokazuju da će terapija ataka migrene uskoro postati još efikasnija.

Ključne reči: migrena, triptani, ograničenja efikasnosti

UVOD

Uvođenje triptana, selektivnih agonista 5-HT receptora, u kliničku praksu dovelo je do značajnog poboljšanja terapije ataka migrene. Bilo bi veoma nepravedno, međutim, da se značaj triptana redukuje samo na ulogu leka koji se primenjuje za terapiju ataka migrene i tako zanemari veliki doprinos koji su triptani dali razumevanju patofiziologije migrene. Ovaj doprinos je tako značajan da se poslednje dve decenije označavaju kao era triptana. Višedecenijska istraživanja su dokazala da je migrena moždani poremećaj sa ključnim događajem u neuronskim putevima trigeminalnog živca, a ne u krvnim sudovima glave. Klinička zapažanja ukazuju da migrena može da ima različit tok: perzitantan, progresivan ili remitentan. Ove opservacije su, zatim, podstakle longitudinalne epidemiološke studije fokusirane na determinante progresije migrene, što je dalje vodilo u razmatranje mehanizama progresije migrene, uključujući ulogu alodinije, inflamacije, gojaznosti i prekomerne primene medikamenata kao prediktornih faktora progresije migrene. Sva ova saznanja ne bi bila potpuna bez triptana i bila su osnova za dalji razvoj strategija lečenja migrene.

SINTEZA TRIPTANA – DOPRINOS RAZUMEVANJU PATOFIZIOLOGIJE MIGRENE

Pokušaji da se olakša patnja zbog migrene postoje odavno i obuhvataju mnogobrojne terapijske strategije, od najprimitivnijih kao što je trepanacija lobanje, pa sve do visoko specifičnih lekova koji deluju na određene receptorske subpopulacije značajne za patofiziologiju migrene (1).

Primena derivata ergotamina u terapiji ataka migrene počinje dvadesetih godina prošlog veka (2). Ergotamini su prva, i čitavih pet decenija jedina, migreno-specifična terapija usmerena na, u to vreme, pretpostavljeni patofiziološki mehanizam migrene – vazodilataciju cerebralne i ekstracerebralne vaskulature (3). Sinteza triptana, poslednje decenije prošlog veka, je bila ciljani pokušaj da se dobije lek sa snažnim vazokonstriktornim svojstvima na cerebralnu vaskulaturu da bi se imitirali željeni efekti ergotamina i samog 5-HT, a izbegla neželjena delovanja ovih supstanci. Dakle, sinteza sumatriptana predstavlja prvu na eksperimentima zasnovanu strategiju novog terapijskog pristupa u lečenju migrene.

Eksperimentalna istraživanja Pramoda Saxene sa metilsergidom, antimigrenskim lekom, dovela su do saznanja da postoje različiti serotoninski (5-HT) receptori i identifikacije novog atipičnog cerebrovaskularnog 5-HT receptora koji je u prvo vreme označavan kao 5-HT-sličan receptor a, zatim, 5-HT_{1B} receptor (4). Ovo otkriće je podstaklo istraživanja Humphrey-a i saradnika da se otkrije molekul koji selektivno aktivira novootkriveni receptor i vazokonstrikcijom ostvaruje antimigrenski efekat. Rezultat testiranja stotina molekula, zatim, dovodi do otkrića sumatriptana (5). Sumatriptan, u kliničkim ispitivanjima pokazuje značajnu efikasnost i narednih decenija se istražuje mehanizam delovanja i farmakodinamika ovog leka. Sledi sinteza narednih generacija triptana i gradi se konceptualni okvir za novu hipotezu o trigeminovaskularnoj patofiziologiji migrene.

Triptani selektivno deluju na 5-HT_{1B} i 1D receptore i delimično na 5-HT_{1F} receptore. U farmakološkom smislu, triptani se mogu smatrati “super-selektivnim ergotaminima” sa očuvanim delovanjem na monoaminske i eliminisanim efektom na druge receptore odgovorne za neželjene efekte ergotamina (6). Pitanje koje još uvek nije rešeno i koje se nalazi u fokusu istraživačkog interesa je gde se sve tačno nalaze ovi triptan-senzitivni 5-HT receptori u mozgu?

Imunohistohemijska istraživanja sa primenom visoko selektivnih antitela koja se vezuju za humane 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptore pokazuju da se 5-HT_{1B} receptor nalazi na ćelijama glatkih mišića meningealnih krvnih sudova (B označava krvne sudove - *blood vessels*) gde dovode do vazokonstrikcije, a 5-HT_{1D} receptor na perifernim i centralnim završecima trigeminalnog senzitivnog živca gde inhibira transmisiju bolnih signala (7). Autoradiografskim studijama u kojima je primenjen obeleženi sumatriptan pokazana je distribucija 5-HT_{1D} i 1F receptora u humanom trigeminalnom jedru (8).

Kada se rezultati ovih bazičnih istraživanja primene na savremeni koncept patofiziologije migrene, može da se zamisli sledeći scenario. Tokom ataka migrene, edem meningealnih krvnih sudova aktivira perivaskularne završetke senzitivnog trigeminalnog živca, a triptani delovanjem na 5-HT_{1B} receptore dovode do konstrikcije ovih sudova i tako zaustavljaju

vazodilataciju (9). Pored delovanja na krvne sudove, efekat na 5-HT_{1D} receptore nervnih završetaka inhibira oslobađanje neuropeptida, kao što su CGPR i supstanca P koji dalje promovisu edem krvnih sudova. Triptani tako prekidaju vazodilatatorni ciklus i normalizuju kalibar krvnog suda (10). Triptani, istovremeno, deluju i centralno na 5-HT_{1D} receptore završetaka aferentnih senzitivnih trigeminalnih vlakana koji se projektuju ka trigeminalnom jedru moždanog stabla (11) gde prekidaju centralnu nociceptivnu transmisiju i, barem hipotetički, preveniraju razvoj centralne senzitivizacije (12). Interesantno je da postoje dokazi da su 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptori u humanom trigeminalnom senzitivnom ganglionu i senzitivnim nervnim vlaknima kolokalizovani sa CGRP što sugeriše mogućnost interakcije serotoninergičkog i senzitivnog peptidergičkog sistema koji je izmenjen u migreni (8). Na osnovu farmakoloških delovanja sumatriptana postavljena je hipoteza da su i 5-HT_{1F} receptori takođe odgovorni za inhibiciju centralne nocicepcije (8). Postoje dokazi da delovanje triptana putem 5-HT receptora nije samo vazokonstriktorno. Ovaj tip 5-HT receptora je široko distribuiran na ćelijskim telima neurona uključujući i periakveduktalnu sivu masu koja vrši modulaciju nocicepcije (13).

Kada se sumiraju rezultati ovih istraživanja delovanje triptana se može opisati kao inhibitorna “kočnica” trigeminovaskularnog sistema koji se aktivira tokom ataka migrene. Ovako razmatrano, čini se da su triptani idealni antimigrenski lekovi, međutim, dve činjenice značajno smanjuju koncept “idealnog leka”. Prva se odnosi na vazokonstriktorni potencijal 5-HT_{1B} receptora i kardiovaskularnu sigurnost, što promovise potrebu za sintezom antimigrenskog leka bez vazokonstriktornih sposobnosti (14). Druga činjenica je da triptani nisu efikasni kod svih bolesnika sa migrenom, niti u svim migrenskim atacima.

KLINIČKA EFIKASNOST TRIPTANA

Analiza efikasnosti svih sedam postojećih triptana, u oralnoj formi pokazuje da se maksimalni apsolutni odgovor, definisan kao olakšanje bola 2 sata po primeni leka, postiže kod svega oko 70% bolesnika (15). Dakle, konzistentan je nalaz da u oko 40% migrenskih ataka, i kod oko 30% bolesnika se ne postiže terapijski efekat određenog triptana, bilo zbog suboptimalne efikasnosti ili loše tolerabilnosti leka.

Nedovoljna efikasnost triptana može da bude posledica različitih faktora, kao što su niska i nepotpuna apsorpcija, primena leka kasno u toku ataka, neprepoznata prekomerna primena medikamenata, neadekvatno doziranje i varijabilnost individualnog odgovora koja je posledica individualnog 5-HT₁ receptorskog profila. Takođe je moguće da određeni broj ovih bolesnika, ustvari boluje od glavobolje tenzionog tipa i zbog toga ne reaguje na triptan. Kliničke studije pokazuju i da ukoliko je triptan kod određenog bolesnika efikasan u terapiji pojedinačnog ataka migrene, ova konzistentnost efikasnosti se ne održava u svim atacima migrene tog bolesnika, odnosno manje od 2/3 bolesnika doživljava efikasnost leka u sva tri od tri testirana ataka (16). Triptani kao klasa lekova imaju jednostavnu i konzistentnu farmakokinetiku, a specifične razlike među pojedinim triptanima mogu da budu značajne za različite odgovore na terapiju individualnih bolesnika (17). Novi triptani su sintetisani da bi popravili farmakološke i farmakokinetičke osobine sumatriptana, i to nisku oralnu

bioiskoristljivost leka (14%), kratko vreme poluživota i relativno dugo vreme koje je potrebno da se postigne maksimalna koncentracija leka u plazmi. Očekivalo se da će poboljšanje ovih farmakokinetičkih osobina, kao i postojanje aktivnih metabolita, veća lipofilnost molekula i veći potencijal vezivanja za 5-HT_{1B/D} receptore dovesti do poboljšanja parametara kliničke efikasnosti kao što su konzistentnija efikasnost leka, brže delovanje i duže trajanja terapijskog efekta. Međutim, prevođenje farmakokinetičkih poboljšanja druge generacije triptana u specifična i predvidljiva poboljšanja terapijskog odgovora kod individualnog bolesnika nije tako jednostavno (18).

STRATEGIJE POBOLJŠANJA EFIKASNOSTI TRIPTANA

Pitanje parametara kojima se procenjuje efikasnost leka u terapiji ataka migrene se značajno promenilo tokom poslednjih decenija. Najveći broj kliničkih studija koje su testirale efikasnost triptana u ataku migrene su zahtevale od bolesnika da sačeka sa primenom leka do momenta kada bol postane umerenog ili jakog intenziteta. Bol se, u ovim studijama, procenjivao četvorostepenom skalom, gde je sa 0 označavano stanje bez bola, sa 1 blag bol koji omogućava obavljanje svakodnevnih aktivnosti, sa 2 umerena glavobolja koja ometa, ali ne onemogućava normalne aktivnosti i sa 3 jak intenzitet bola koji onemogućava aktivnosti i zahteva odmor u postelji. Kao primarna izlazna varijabla ovih studija primenjivano je smanjivanje intenziteta bola za 2 poena, sa 3 ili 2 na 1 ili 0, dva sata po primeni leka. Savremenije studije kao parametre efikasnosti dodatno procenjuju i vreme koje je potrebno da lek počne da deluje, konzistentnost odgovora u više ataka migrene kod istog bolesnika i, obavezno pojavu neželjenih efekata. Kao posebno značajan parametar, smatra se i pojava rekurentne glavobolje, odnosno ponovna pojava glavobolje posle inicijalnog popuštanja bola, a unutar 24 sata od primene leka (16).

Za poboljšanje efikasnosti triptana se preporučuju različite strategije od kojih su se najefikasnijim pokazale: primena leka na početku ataka, zamena triptana koji nije pokazao efikasnost drugim, kao i kombinovanje triptana sa nesteroidnim antiinflamatornim lekom.

Sve je veći broj kliničkih dokaza da su triptani efikasniji kada se primene na početku migrenskog ataka dok je bol još uvek blag. Ova klinička opservacija ima svoju osnovu u patofiziologiji migrene, pošto rana primene terapije ataka, barem teorijski, sprečava razvoj centralne senzitivacije. Klinički ekvivalent centralne senzitivacije je pojava kutane alodinije, najčešće u periorbitalnom i temporalnom regionu. Bolesnici sa kutanom alodinijom doživljavaju kao bolne, stimulse koji inače nemaju kvalitet bola već dodira, pritiska ili toplog/hladnog. Zbog toga veliki broj bolesnika tokom ataka migrene ne može da se očešlja, obrije, stavi kontaktna sočiva ili se našminka. Ova pojava je opisana još početkom sedamdesetih godina prošlog veka kada su je Selby i Lance uočili kod dve trećine svojih bolesnika. Tačan patofiziološki korelat i značaj alodinije je otkriven tek nekoliko decenija kasnije, radovima Burnsteina sa saradnicima koji pokazuju da su triptani efikasniji ukoliko se primene pre pojave kutane alodinije (19). Prema ovim istraživanjima, oko 50% osoba sa migrenom razvija kutanu alodiniju unutar prvog sata, a 75% unutar prva 4 sata od početka nelečenog ataka migrene. U prisustvu kutane alodinije, triptani značajno ređe smanjuju intenzitet

bola. Smatra se da je efikasnosti triptana najveća tokom prvih 30-60 minuta ataka, a pre razvoja kutane alodinije, te se ovaj period popularno naziva "terapijskim prozorom" (19). Kliničko poređenje efikasnosti triptana mereno parametrom nestanka bola dva sata od primene leka je pokazalo da je sumatriptan efikasan kod 93% bolesnika bez alodinije i kod samo 15% bolesnika koji su razvili alodiniju (19). Dalja klinička istraživanja su potvrdila značaj alodinije i ukazala da je intenzitet bola značajniji prediktor efikasnosti triptana od vremena primene leka. Tako je, u studiji koja je poredila efikasnost eletriptana u dozi od 40 mg sa placeboom pokazano da je lek efikasniji ako se primeni dok je bol blag (68%), nego ukoliko je intenzivan (25%). U istoj studiji je procenjeno da je lek efikasan kod 47% bolesnika ukoliko se primeni rano u poređenju sa 22% bolesnika ukoliko se lek primeni kasnije tokom ataka (20).

Pošto se ataci migrene kod različitih bolesnika, pa čak i kod istog bolesnika, mogu razlikovati po brzini porasta intenziteta bola, praktična klinička implikacija ovih saznanja je da se objasni bolesniku da se triptan uzme dok bol još nije postao jakog intenziteta. Korisno je da bolesnik uoči postojanje simptoma kutane alodinije i nauči da uzme lek pre pojave ovih simptoma. Strategija uzimanja triptana na početku ataka smanjuje broj bolesnika kod kojih triptani nisu efikasni (21).

Nekoliko kliničkih studija je pokazalo da neefikasnost jednog triptana ne znači da drugi triptan neće da bude efikasan. U ovim studijama je ispitivana efikasnost naratriptana (22), eletriptana (23), almotriptana (24), zolmitriptana i rizatriptana (25) kod obolelih od migrene kod kojih sumatriptan nije bio efikasan. Svi ispitivani triptani su pokazali značajno veću efikasnost u poređenju sa placeboom, a procenat bolesnika kod kojih je alternativni triptan bio efikasan se kretao od 25% do 81%. Interesantno je da su dve od pobrojanih studija (22,24) u procesu regrutacije bolesnika, pored anamnestičkog podatka da sumatriptan nije efikasan, zahtevale i test sa sumatriptanom u dozi od 50 mg u jednom ataku. Obe studije su pokazale da je sumatriptan ipak bio efikasan kod 27%-37% bolesnika! Dakle, trećina onih bolesnika koji prijavljuju da sumatriptan nije efikasan u terapiji migrene, u stvari doživljava olakšanje glavobolje dva sata po primeni leka u otvorenom modelu studije, uz napomenu da bi broj ovih bolesnika bio, verovatno, veći kada bi se primenila slepa metoda davanja leka sa placeboom (21). Ova pojava se objašnjava neadekvatnom dozom leka ili nedovoljnom pouzdanošću bolesnika da izvesti o efikasnosti terapije. Postavljeno je i pitanje adekvatnosti parametra procene efikasnosti bola dva sata po primeni leka.

Nekoliko studija je ispitivalo efikasnost i sigurnost primene sumatriptana u injekcionoj formi u istom ataku migrene kod bolesnika kod kojih se primena oralnog triptana, različitog od sumatriptana nije pokazala efikasnom. Prvi triptan odobren za kliničku primenu bio je sumatriptan u injekcionoj formi za subkutanu samoprimeu, i ovaj lek je revolucionarno promenio terapiju migrene. Sinteza novih oralnih, a zatim, intranazalnih i rektalnih formulacija triptana je imala nameru da omogući bolesniku jednaku terapijsku efikasnost uz prihvatljiviji put primene leka. Međutim, nijedna od ovih oralnih ili intranazalnih alternativa nije u stanju da proizvede brzo i konzistentno olakšanje glavobolje kao injekcioni sumatriptan.

Tokom studije koja je trajala šest meseci, 132 bolesnika u tri ataka migrene primenjuje oralni triptan različit od sumatriptana, a zatim, posle dva sata, zbog nedovoljne efikasnosti primenjenog leka injicira sumatriptan. Ova terapijska strategija, sprovedena u ukupno 903 migrenska ataka, je bila efikasna kod 89% bolesnika bez neželjenih efekata (26). Prema uputstvima proizvođača triptana, ne savetuje se primena različitih triptana tokom 24 sata zbog potenciranja vazokonstriktornog efekta, naročito na koronarnim arterijama. Slični rezultati su zabeleženi i u studijama gde je posle oralne ili intranazalne formulacije sumatriptana primenjena injekciona forma leka sa 92% bolesnika koji su bili zadovoljni ovom terapijom (27). Neželjenih efekata terapije sa više triptana nije bilo ni u studiji obolelih od klaster glavobolje koji su primenjivali eletriptan u oralnoj formi kao profilaktičku terapiju i injektibilni sumatriptan za terapiju ataka (28).

Sledeća terapijska strategija je kombinovanje fiksnih doza triptana i nesteroidnog antiinflamatornog leka. Sumatriptan u dozi od 85 mg i naproksen natrijum u dozi od 500 mg u jedinstvenoj tableti su pokazali značajno bolju efikasnost u poređenju sa monoterapijom sumatriptanom u dozi od 85 mg, naproksenom 500 mg i placebom. Intresantno je da su u ovim istraživanjima sve primenjivane tablete bile formulisane prema RT tehnologiji koja omogućava da se lek brže dezintegriše i disperguje što, barem delimično, prevazilazi problem gastrične staze koja često prati atak migrene. U ovim istraživanjima je primenjivan novi, savremeni i veoma rigorozni parametar efikasnosti terapije - održavanje stanja bez bola/ bez neželjenih efekata. Ovaj parametar se definiše kao stanje bez bola i bez potrebe za primenom dodatne terapije ili druge doze studijskog leka u periodu od 2 do 24 sata posle uzimanja terapije i bez neželjenih efekata tokom 24 sata od uzimanja leka. Da bi efekat bio procenjen kao održavanje stanja bez bola/bez neželjenih efekata bolesnik bi trebalo da bude oslobođen bola tokom prva dva sata od primene leka, da zatim održava stanje bez bola tokom naredna 24 sata, a bez potrebe za dodatnom terapijom, uz postojanu tolerabilnost leka (29). U toku su klinička istraživanja kombinovanih preparata drugih triptana sa kofeinom ili acetaminofenom.

Interesantne su i nove formulacije sumatriptana, sintetisane sa ciljem da se izbegne loša gastrična apsorpcija leka, kao što su injekcije bez igle (needle-free), sublingvalne tablete, intranazalne forme i flaster. Pa tako, jonoforetski flaster sumatriptana uz pomoć blage električne struje sprovodi sumatriptan kroz kožu i održava nivo leka u serumu iznad ciljnih 10 ng/ml tokom duže od 7 sati što omogućava da se stabilna i terapijski efikasna koncentracija leka u plazmi održi duže u poređenju sa tabletama od 100 mg ili nazalnim sprejem u dozi od 20 mg (30).

Poređenje različitih parametara efikasno i nedovoljno efikasno lečenih bolesnika je omogućilo izdvajanje prognostičkih faktora efikasnosti terapije triptanima. Dve meta-analize, od kojih je prva obuhvatila 128 kliničkih ispitivanja sa 28407 obolelih od migrene lečenih sumatriptanom (31), a druga 10 kliničkih istraživanja sa 8473 bolesnika lečenih eletriptanom i sumatriptanom (32) su se bavile prognostičkim faktorima efikasnosti. U ovim analizama je pokazano da su intenzitet bola u momentu uzimanja leka, funkcionalna onesposobljenost bolesnika i mučnina/povraćanje, kao i postojanje foto- ili fonofobije najznačajniji faktori

koji utiču na efikasnost triptana. Ove analize su potvrdile da je intenzitet bola u momentu uzimanja triptana značajniji prediktor terapijske efikasnosti od vremena proteklog od početka glavobolje do uzimanja leka (20,32). Prema tome uzimanje leka rano, na početku ataka migrene, je dobra terapijska opcija za bolesnike sa sporim razvojem migrenskog ataka, ukoliko se triptan uzme dok je glavobolja blagog ili umerenog intenziteta, ali ne pomaže bolesnicima sa atacima migrene kod kojih intenzitet bola brzo narasta.

Analiza faktora koji dovode do rekurentne glavobolje je pokazala da su ženski pol, životno doba iznad 35. godine života i jak intenzitet bola na početku glavobolje značajni prognostički faktori za recidiv glavobolje (33). Skoro jedna trećina bolesnika sa migrenom doživljava recidiv glavobolje posle inicijalno efikasne terapije ataka, što zahteva uzimanje dodatne terapije (16). Većina ovih bolesnika pojavu rekurentne glavobolje smatra dokazom da lek nije efikasan.

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI NEDOVOLJNE EFIKASNOSTI TRIPTANA

Veliki broj studija i nekoliko meta-analiza je upoređivalo međusobnu efikasnost triptana. Poslednja meta-analiza, urađena 2007. godine, je obuhvatila 38 relevantnih kliničkih studija i zaključila da su svih 7 triptana koji se nalaze u ovom momentu na tržištu značajno efikasniji od placeba, čak i kada se njihova efikasnost procenjuje strožijim parametrom kao što je efikasnost leka 30 minuta posle primene (34). Razlike u efikasnosti triptana, broju bolesnika sa rekurentnom glavoboljom i neželjenim efektima su pripisane različitim farmakokinetičkim osobinama ovih lekova. Međutim, razlike u kinetičkim parametrima različitih triptana su manje značajne nego što se to može zaključiti merenjem nivoa leka u plazmi. Velika interindividualna varijabilnost farmakokinetičkih parametara smanjuje razliku među lekovima, otežava poređenje triptana i onemogućava ispravno predviđanje efikasnosti triptana kod određenog bolesnika (35). Pa tako, na primer, maksimalna plazma koncentracija (C_{max}) i površina ispod krive plazma koncentracije (AUC) frovatriptana, naratriptana, rizatriptana i zolmitriptana su značajno niže kod muškaraca u poređenju sa ženama, što je, verovatno, posledica veće bioiskoristljivosti leka kod žena i povećanog klirensa leka kod muškaraca. Međutim, ove rodne farmakokinetičke razlike nemaju nikakav klinički značaj. Odnos doze i C_{max} leka ne korelira sa terapijskim odgovorom tokom ataka migrene, odnosno C_{max} ne utiče na efikasnost triptana (36). Velika interindividualna varijabilnost triptana je pokazana i za još jedan značajan farmakokinetički parametar - vreme potrebno da lek postigne maksimalnu koncentraciju u plazmi (T_{max}). T_{max} zavisi od brzine absorpcije koja zavisi od brzine gastričnog pražnjenja i koja se van ataka razlikuje od one u ataku, a u ataku je nepredvidiva kod određenog bolesnika (35). Jedino što se može zaključiti merenjem T_{max} jeste da se ovaj parametar značajno razlikuje kada se primenjuju različite formulacije istog triptana. Oralna formulacija ima duži T_{max} od subkutane ili intravenske formulacije leka zbog usporene gastrične absorpcije leka. Pokazano je da dodavanje metoklopramida povećava broj efikasno lečenih bolesnika sumatriptanom u dozi od 50 mg sa 31% na 63% (37), kao i da je Rizatriptan u dozi od 10 mg značajno efikasniji kada se primenjuje u kombinaciji sa trimebutinom, takođe prokinetičkim agensom (38).

NOVI LEKOVI TERAPIJE ATAKA MIGRENE

Potreba da se poveća efikasnost i sigurnost leka, a naročito kardiovaskularna bezbednost podstakla je potragu za novim lekovima terapije ataka migrene. Nove strategije su razvijene na osnovu studija o receptorima lokalizovanim na kranijalnim nociceptivnim putevima i farmakologiji triptana. Da bi se povećao sigurnosni profil, istraživanja su usmerena na molekule koji ne aktiviraju 5-HT_{1B} receptore i, tako nemaju vazokonstriktorni efekat (39). Testiranja novih molekula su se kretala u dva pravca. Prvi pravac je bio usmeren na neurotransmitere koji se oslobađaju iz aktiviranih senzitivnih završetaka, sa ciljem da se blokira interakcija ovih transmitera sa krvnim sudovima i tako spreči vazodilatacija. Drugi pravac istraživanja je bio inhibicija oslobađanja neuropeptida.

Prvi ispitivani neuropeptid, Supstanca P, deluje preko neurokinin-1 (NK₁) receptora endotela krvnih sudova i izaziva vazodilataciju i ekstravazaciju plazme. NK₁ receptori su dokazani i na senzitivnim neuronima drugog reda koji se nalaze u relejnim jedrima zadnjih roгова kičmene moždine i moždanog stabla. Na trigeminalnom modelu ekstravazacije plazme, antagonisti NK₁ su efikasno blokirali ekstravazaciju plazme, a bez vazokonstriktornog delovanja. Pa ipak, očekivanja nisu ispunjena u kliničkim ispitivanjima u kojima je nekoliko strukturno različitih klasa antagonista NK₁ receptora sintetisanih u različitim farmaceutskim kompanijama, bilo bez efekta u terapiji ataka migrene (40).

Pokušana je ciljana sinteza agonista 5-HT receptora koji su značajni u patofiziologiji migrene, a koji se ne nalaze na krvnim sudovima. Pokušaj sa agonistom 5-HT_{1D} receptora nije bio dovoljno terapijski efikasan (41), a sa agonistom 5-HT_{1F} receptora lokalizovanim u kaudalnom trigeminalnom nukleusu je obustavljen zbog toksičnosti molekula (42), i zatim, nastavljen sa drugim molekulom za oralnu primenu nazvanim lasmiditan (43).

Potpuno drugačiji pristup je pokušao sintezom antagoniste AMPA/kainatnih receptora. Glutamat je primarni neurotransmiter na nociceptivnim putevima, pa se razmatrala mogućnost da se blokiranjem glutamata može da spreči nociceptivna transmisija. Molekul, nazvan tezampanel se pokazao efikasnim u početnim kliničkim istraživanjima (44). Dokazi kliničke efikasnosti su dobijeni i kliničkim ispitivanjem agoniste adenozienskog A₁ receptora. Glutamat i adenzin su široko distribuirani u različitim moždanim strukturama, pa su sintetisani molekuli delovali na veliki broj različitih neurotransmitera i doveli do neprihvatljivih neželjenih efekata (45). Navedeni pokušaji se u kliničkom smislu mogu smatrati neuspelim, međutim, u istraživačkom smislu doprineli su znanju o receptorima i neuropeptidima nociceptivnih puteva koji učestvuju u patofiziologiji migrene.

Strategija koja obećava je sinteza antagoniste CGRP (polipeptid srodan kalcitoninskom genu). Na humanom materijalu je pokazano da je nivo CGRP povišen tokom ataka migrene i klaster glavobolje, a kod obolelih od migrene i između ataka (46). Na animalnom modelu demonstrirano je povećanje nivoa ovog neuropeptida tokom trigeminalne stimulacije, a zatim, posle primene sumatriptana, povratak vrednosti CGRP na normalne (47). CGRP je jedan od najpotentnijih endogenih vazodilatatora, međutim, izgleda da je u ataku migrene uloga ovog neuropeptida potpuno drugačija. Veliki broj C i A delta CGRP receptora je otkriven na nociceptivnim putevima, na senzitivnim nervima i trigeminalnom ganglionu. Sintetisan

je prvi molekul antagoniste CGPR i nazvan olcegepant. Zbog veličine molekula i kratkog poluživota u plazmi mogao je da se klinički primenjuje samo u intravenskoj formi, što nije smetalo da se dokaže ispravnost koncepta o značaju CGRP u migreni (48). Telcagepant je prvi oralni CGRP antagonista koji je testiran u IIB i III fazi kliničkih ispitivanja. U dozama od 300 i 600 mg ovaj lek je pokazao efikasnost u terapiji bola i udruženih simptoma migrene, održavanju stanja bez bola tokom 24 časa i konzistentnost terapijskog odgovora tokom više ataka. Učestalost neželjenih efekata telcagepanta je bila slična placebo (49,50). U poređenju sa triptanima, telcagepant ređe daje neželjene efekte koji su obično udruženi sa terapijom triptanima, kao što su astenija, osećaj opresije u grudima, malaksalost, mijalgija, vrtoglavica, parestezije i stezanje u grlu (51). Studije dugotrajne sigurnosti su pokazale da se ovaj lek dobro toleriše tokom intemitentne primene, međutim, profilaktičke studije su ukazale na potencijalnu hepatotoksičnost leka. U ovim studijama je lek primenjivan dva puta dnevno, i kod nekih bolesnika je zabeleženo povećanje transaminaza posle terapije duže od dve nedelje, što, verovatno, sugerije da potencijalna hepatotoksičnost zavisi od doze. Broj efikasno lečenih bolesnika telcagepantom je sličan broju bolesnika lečenih triptanima, međutim, subgrupna analiza je ukazala da se populacija obolelih od migrene kod kojih je telcagepant efikasan, verovatno, razlikuje po kliničkim osobinama migrene, od onih kod kojih su triptani efikasni. Postavljena je hipoteza da oboleli od migrene čine heterogenu populaciju. Uloga CGRP u patofiziologiji migrene i mehanizam delovanja CGRP antagonista, popularno nazvanih „gepanti“ još uvek nisu dovoljno poznati (52). U toku su istraživanja sa monoklonskim CGRP antitelima koja imaju sličan efekat kao CGRP antagonisti. CGPR monoklonska antitela se odlikuju efektom koji nastaje sporije i duže traje, pa se razmatra primena ovih molekula u profilaktičkoj terapiji migrene.

NOVE NEFARMAKOLOŠKE TERAPIJE

Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) i transkranijalna direktna stimulacija strujom (tDCS) su uređaji koji se, u ovom momentu, istražuju za primenu u terapiji ataka migrene. Ove strategije je primenjivane za terapiju drugih bolnih stanja. Tehnike stimulacije mozga imaju za cilj da izvrše modulaciju aktivnosti neuronskih krugova uključenih u procesiranje bola. Smatra se, da u migreni, ove tehnike stimulacije deluju inhibicijom talasa kortikalne depolarizacije (CDS, cortical spreading depression) koji se, inače, smatra inicijalnim događajem migrene sa aurom, i verovatno, migrene bez aure (53). Radi se o neinvazivnim metodama u kojima električna struja indukuje magnetno polje i generiše električne struje male jačine. Na animalnom modelu je pokazano da je TMS u stanju da smanji CDS za preko 50% (54). Da terapija usmerena na CDS ne mora da bude klinički efikasna naučeno je iz istraživanja efikasnosti tonaberstata, inhibitora neuronsko-glijalnog spoja, koji je pokazao da je u stanju da redukuju auru, ali ne i učestalost glavobolja kod obolelih od migrene sa aurom (55).

Duboka moždana stimulacija (DBS, deep brain stimulation) je usmerena na moždano stablo koje se smatra inicijatorom i generatorom spontanog ataka migrene. U početnim kliničkim istraživanjima pokazana je efikasnost ove metode (56). Klinička istraživanja sa

aplikacijom tDCS na cerebralni korteks kod obolelih od migrene sa i bez aure, kao i obolelih od hronične migrene su u toku (57).

REFERENCE

1. Lance J, Goadsby P. Mechanism and management of headache, 7th edn. New York: Elsevier; 2005.
2. Woakes E. On ergot of rye in the treatment of neuralgia. *Br Med J* 1868; 2:360-361.
3. Wolff H. Headache and other head pain, 1st edn. New York: Oxford University Press; 1948.
4. Saxena P, Ferrari M. From receptor classification to the antimigraine drug sumatriptan. *Cephalalgia* 1992; 12:187-196.
5. Humphrey P. Discovery of a new drug class for the acute treatment of migraine. *Headache* 2007; 47:10-19.
6. Hargreaves R. New migraine and pain research. *Headache* 2007; 47:26-43.
7. Smith D, Hill RG, Edvinsson L, Longmore J. An immunocytochemical investigation of human trigeminal nucleus caudalis: CGRP, substance P and 5-HT1D receptor immunoreactivities are expressed by trigeminal sensory fibers. *Cephalalgia* 2002; 22:424-431.
8. Castro ME, Pascual J, Romon T, del Arco C, del Olmo E, Pazos A. Differential distribution of [3H] sumatriptan binding sites (5-HT1B, 5-HT1D and 5-HT1F receptors) in human brain- focus on brain stem and spinal cord. *Neuropharmacology* 1997; 36:535-542.
9. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: Reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991; 338:13-17.
10. Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Microsc Res Tech* 2001; 53:167-178.
11. Ahn A, Basbaum A. Where do triptans act in the treatment of migraine? *Pain* 2005; 115:1-4.
12. Levy D, Jakubowski M, Burstein R. Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5-HT1B/1D agonists. *Proc Nat Acad Sci* 2004; 101:4274-4279.
13. Bartsch T, Knight Y, Goadsby P. Activation of 5-HT1B/1D receptors in the periaqueductal gray inhibits meningeal nociception. *Ann Neurol* 2004; 56:371-381.
14. Goadsby P. Can we develop neurally acting drugs for the treatment of migraine? *Nature Reviews Drug Discovery* 2005; 4:741-750.
15. Diener HC, Limmroth V. Advances in pharmacological treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10:1831-1845.
16. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002; 22:633-658.
17. Rapoport AM, Tepper SJ. Triptans are all different. *Arch Neurol* 2001; 58:1479-1480.
18. Dodick DW, Silberstein SD, Dahlof C. Is there a preferred triptan? *Headache* 2002; 42:1-7.

19. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55:19-26.
20. Brandes JL, Kudrow D, Cady R, Tiseo PJ, Sun W, Sikes CR. Eletriptan in the early treatment of acute migraine: influence of pain intensity and time of dosing. *Cephalalgia* 2005; 25:735-742.
21. Dodick D. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 2005; 45:156-162.
22. Stark S, Spierings ELH, McNeal S, Putnam GP, Bolden-Watson CP, O'Quinn S. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache* 2000; 40:513-520.
23. Farkkila M, Olesen J, Dahlof C, Stovner LJ, ter Brugge JP, Rasmussen S, Muirhead N, Sikes C. Eletriptan for the treatment of migraine in patients with previous poor response or tolerance to oral sumatriptan. *Cephalalgia* 2003; 23:463-471.
24. Diener HC, Gendolla A, Gebert I, Beneke M. Almotriptan is effective and well tolerated in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Headache* 2005; 45:874-882.
25. Mathew NT, Kailasam J, Gentry P, Chernyshev O. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. *Headache* 2000; 40:464-465.
26. Rothrock J, Morey V. "Mixing triptans": patient satisfaction. *Headache* 2011; 51:135-140.
27. Kaniecki RG. Mixing sumatriptan: a prospective study of stratified care using multiple formulations. *Headache*. 2001; 41:862-866.
28. Zebenholzer K, Wober C, Vigil M, Wessely P. Eletriptan for the short-term prophylaxis of cluster headache. *Headache* 2004; 44:361-364.
29. Landy S, White J, Lener S, McDonald S. Fixed-dose sumatriptan/naproxen sodium compared with each monotherapy utilizing the novel composite endpoint of sustained pain-free/no adverse events. *Ther Adv Neurol Dis* 2009; 2:135-141.
30. Goldstein J, Pugach N, Smith TR. Acute anti-migraine efficacy and tolerability of Zelrix, a novel iontophoretic transdermal patch of sumatriptan. *Cephalalgia* 2009; 29:20.
31. Diener HC, Ferrari M, Mansbach H, SNAP Database Study Group. Predicting the response to sumatriptan. *Neurology* 2004; 63:524.
32. Diener HC, Dodick D, Goadsby P, Lipton R, Alma M, Parsons B. Identification of negative predictors of pain-free response to triptans: Analysis of the eletriptan database. *Cephalalgia* 2008; 28:35-40.
33. Dodick D, Lipton R, Goadsby P, Tfelt-Hansen P, Ferrari M, Diener HC, Almas M, Albert K, Parsons B. Predictors of migraine headache recurrence: a pooled analysis from the eletriptan database. *Headache* 2008; 48:184-193.
34. Pascual J, Mateos V, Roig C, Sanchez-del-Rio M, Jimenez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache* 2007; 47:1152-1168.

35. Ferrari A, Tiraferri I, Neri L, Sternieri L. Why pharmacokinetic differences among oral triptans have little clinical importance: a comment. *J Headache Pain* 2011; 12:5–12.
36. Tfelt-Hansen P, Edvinsson L. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability as possible causes for different drug responses in migraine. A comment. *Cephalalgia* 2007; 27:1091–1093.
37. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003; 43:729–733.
38. Krymchantowski AV, Filho PF, Bigal ME. Rizatriptan vs. rizatriptan plus trimebutine for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2006; 26:871–874.
39. Goadsby P. Can we develop neurally acting drugs for the treatment of migraine? *Nature Reviews Drug Discovery* 2005; 4:741-750.
40. Goldstein DJ, Wang O, Saper JR, Stoltz R, Silberstein SD, Matthew NT. Ineffectiveness of the neurokinin-1 antagonist in migraine *Cephalalgia* 1997; 17:785-790.
41. Gomez-Mancilla B, Cutler NR, Leibowitz MT, Spierings EL, Klapper JA, Diamond S, Goldstein J, Smith T, Couch JR, Fleishaker J, Azie N, Blunt DE. Safety and efficacy of PNU 142633 a selective 5-HT_{1D} agonist in patients with acute migraine. *Cephalalgia* 2001; 21:727-732.
42. Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW, et al. Selective serotonin 1F (5-HT_{1F}) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomized controlled clinical trial. *Lancet*. 2001; 358:1230-1234.
43. Tfelt-Hansen P, Olesen J. The 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan as a potential treatment of migraine attacks: a review of two placebo-controlled phase II trials. *J Headache Pain* 2012; 13:271–275.
44. Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, Chappell AS, Freitag FG, Smith TR, Silberstein SD, Johnson KW, Phebus LA, Bleakman D, Ornstein PL, Arnold B, Tepper SJ, Vandenhende F. LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. *Cephalalgia* 2004; 24:596-602.
45. Goadsby PJ, Hoskin KL, Storer RJ, Edvinsson L, Connor HE. Adenosine A₁ receptor agonists inhibit trigeminovascular nociceptive transmission. *Brain* 2002; 125:1392-1401.
46. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene related peptide in migraine outside of attacks. *Pain* 2000; 86:133-138.
47. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in headache. *Eur J Neurol* 1998; 5:329-341.
48. Olesen J, Diener HC, Husstedt PJ, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM; BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist BIBN4096BS is effective in the acute treatment of migraine attacks. *N Engl J Med* 2004; 350:1104-1110.
49. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared

- with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008; 372:2115–2123.
50. Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, Kost J, Fan X, Fei K, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2009; 73:970–977.
 51. Tfelt-Hansen P. Optimal balance of efficacy and tolerability of oral triptans and telcagepant: a review and a clinical comment. *J Headache Pain* 2011; 12:275–280.
 52. Edvinsson L, Ho T. CGRP receptor antagonism and migraine. *Neurotherapeutics* 2010; 7:164-175.
 53. Monteith T, Goadsby P. Acute migraine therapy: new drugs and new approaches. *Curr Treat Op Neurol* 2011; 13:1–14.
 54. Holland PR, Schembri C, Fredrick J, Goadsby PJ. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of migraine aura? *Cephalalgia* 2009; 29:22.
 55. Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol* 2009; 8:718–723.
 56. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, Fischell RE, Ruppel PL, Goadsby PJ. Singlepulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9:373–380.
 57. Beth Israel Deaconess Medical Center: Phase 2 study of the effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on pain and headache frequency in migraine. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US). Cited 2010 Nov 9.

BOTULINSKI TOKSIN U TERAPIJI GLAVOBOLJE

Svetlana Simić, Milan Cvijanović

Klinika za neurologiju, Klinički centar Vojvodine Novi Sad

SAŽETAK

Glavobolje su najprevalentnija neurološka oboljenja i među najčešćim simptomima, koji se vidaju u opštoj praksi. Oko 4% odrasle populacije ima hroničnu glavobolju što znači da ima glavobolju od 15 i više dana mesečno. Oni su najviše onesposobljeni. Oko polovina ove grupe ima hroničnu migrenu.

Zapaženo je da korišćenje dostupne preventivne terapije za čestu epizodičnu migrenu pokazuju efikasnost, kada migrena još nije postala hronična. Mnoge od aktuelnih preventivnih terapija, kod hronične migrene, su ograničene koristi i sa potencijalnim ozbiljnim neželjenim efektima.

Skorašnja naučna istraživanja ukazuju na koristan efekat botulinuskog neurotoksina na bol i glavobolje. Od 7 serotipova botulinuskog neurotoksina, tip A (OnabotulinumtoxinA) je najtemeljnije istražen u prekliničkim i kliničkim studijama.

Mehanizam kojim onabotulinumtoksinA deluje kod migrene još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Poznato je da inhibira oslobađanje acetilholina na neuromišićnoj spojnici, ali ovo ne može da objasni antinociceptivne osobine zapažene u prekliničkim i kliničkim studijama. Bazirano na dostupnim in vitro i in vivo modelima, smatra se da botulinski neurotoksin inhibiše oslobađanje neurotransmitera i neuropeptida, važnih u patofiziologiji bola kod migrene, poput supstancije P, neuropeptida genski srodnog kalcitoninu (CGRP) i glutamata. Ovo dejstvo ostvaruje na terminalnim završecima primarnih trigeminalnih i cervikalnih aferencija. Tako inhibiše perifernu senzitivaciju, a inhibicija ovih perifernih signala indirektno inibiše centralnu senzitivaciju. Pored toga periferno apliciran botulinski neurotoksin može retrogradnim transportom duž aksona perifernih nerava, vršiti inhibitorni efekat na nivou dorzalnih korenskih gangliona i dorzalnih rogova kičmene moždine.

Uspešnom terapijom hronične migrene redukuje se broj dana sa glavoboljom mesečno, smanjuje dužina i težina ataka glavobolje, poboljšava kvalitet života i smanjuje skor onesposobljenosti obolelih.

Profilaktička farmakološka terapija kod hronične migrene je izazov za lekara kliničara. Najbolji naučni dokazi postoje za upotrebu topiramata ili injekcija botulinuskog neurotoksina. Nasuprot tome, terapija botulinuskog neurotoksina nije preporučena u profilaksi česte epizodične migrene niti glavobolje tenzionog tipa.

Kliničkim studijama dokazan analgetski efekat, sa malim sistemskim neželjenim efektima vodi rastućoj upotrebi botulinuskog neurotoksina u profilaksi hronične migrene.

Ključne reči: hronična migrena, botulinski neurotoksin, mehanizam dejstva, profilaksa.

UVOD

Glavobolja može da bude izuzetno iscrpljujuća, onesposobljavajuća, da poruzrokuje smanjenu produktivnost, oslabi kvalitet života, i prouzrokuje probleme u ličnom i društvenom životu. Nakon postavljanja dijagnoze određenog tipa glavobolje, ili više tipova glavobolja kod pacijenta, pristupa se terapiji. Koji će se vid terapije primeniti najpre zavisi od toga da li se radi o primarnoj ili sekundarnoj glavobolji. Lečenje sekundarnih glavobolja je etiološko i simptomatsko. U terapiji primarnih glavobolja najveći napredak je postignut za migrenu, gde se u terapiji primenjuje specifična antimigrenska terapija. Pored značajnih dostignuća u oblasti lečenja obolelih od glavobolja nisu retki slučajevi gde je postignut terapijski efekat nezadovoljavajući ili sa značajnim neželjenim efektima. Zbog

toga postoji potreba za novim terapijskim pristupima, naročito u slučajevima kada je glavobolja hronificirana.

Terapijski efekat botulinuskog neurotoksina za glavobolje je otkriven slučajno i najpre je bio prihvaćen za novu indikaciju sa velikim skepticizmom, jer mehanizam delovanja toksina koji se bazira na holinergičkoj hemodenervaciji ne uklapa se u patofiziološke osnove migrene i drugih glavobolja.

Botulinski toksin (BT) je moćan toksin koji proizvodi bakterija *Clostridium botulinum*. Poznato je da sojevi gram pozitivnih anaerobnih bakterija *Clostridium botulinum* produkuju sedam serološki različitih neurotoksina: A, B, C1, D, E, F i G (C2 nije smatran za neurotoksin). Aktuelno, u kliničkoj upotrebi su samo A i B serotipovi, a ostali se koriste eksperimentalno. BT je polipeptid od približno 150 kDa (kilodaltona) koji se sastoji od lakog i teškog lanca, koji su povezani disulfidnom vezom. Ovaj toksin se vezuje za sinaptički završetak ciljanog nerva i preko teškog lanca prodire u unutarćelijsku vezikulu. Disulfidna veza se zatim cepa i laki lanac se translocira u citozol. Nadalje, laki lanac cepa jedan ili više proteina koji učestvuju u oslobađanju neurotransmitera. Tip proteina koji se cepa zavisi od serotipa toksina. Botulinski neurotoksin A (BoNT-A) cepa citoplazmatski protein SNAP 25 (Synaptosomal Associated Protein), dok botulinski neurotoksin B (BoNT-B) deluje na membranski protein povezan sa vezikulom VAMP (Vesicle Associated Membrane Protein), koji se naziva i sinaptobrevin. Rezultat je prevencija fuzije sinaptičkih vezikula sa plazmatskom membranom a time i oslobađanja neurotransmitera. Ovo svojstvo ga čini korisnim kod mnogih stanja koja uključuju prekomerne kontrakcije, kao što su cervikalna distonija i spastičnost. Postoji mnogo dokaza koji potkrepljuju analgetska dejstva BoNT-A, nezavisno od njegovog dejstva kao mišićnog relaksansa.

Binder i saradnici, 1991. godine, su ukazali na botulinski neurotoksin A kao potencijalnu terapiju za migrenu, na osnovu zapažanja da pacijenti koji dobijaju perikranijalne BoNT-A injekcije za facijalne hiperfunkcionalne linije (bore nastale usled ponovljenog ispoljavanja emocija) doživljavaju olakšanje simptoma migrene. Dalje studije ukazuju da BoNT-A ima mogućnost da bude sigurna i efektivna terapija migrene. Od tada veliki interes postoji za ovaj preparat kao potencijalnu terapiju migrene. Uporedo sa istraživanjem njegovog efekta za prevenciju migrene činjeni su i naponi da se utvrdi mehanizam kojim se botulinskim toksinom može postići analgetski efekat.

Brojni su dokazi postojanja analgetskog efekta botulinuskog toksina, koji je nezavistan od njegovog efekta na mišićnu relaksaciju. Klinički je zapaženo da se kod pojedinih pacijenata sa distonijom, analgetski efekat javlja pre ispoljavanja efekta na mišićni tonus. Pored toga obezbojavanje ili ublažavanje bola je zapaženo i u regijama bez smanjenja mišićne kontrakcije.

MEHANIZAM DEJSTVA

Bazirano na prekliničkim studijama poznato je da botulinski toksin inhibiše oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera motornih i senzornih neurona sprečavanjem fuzije vezikule sa membranom ćelija. Pored dobro dokumentovanog miorelaksantnog

efekta BoNT-A može ispoljiti direktni analgetski efekat koji verovatno uključuje inhibiciji primarnih i sekundarnih nociceptivnih neurona. Inhibitori efekti BoNT-A, takođe verovatno uključuju supresiju miogenih triger tačaka. Injekcija BoNT-A na određenim terapijskim mestima na glavi, vratu i ramenima može rezultovati u prodiranju neurotoksina u obližnje motorne i senzorne neurone. Tako, prodiranje BoNT-A u motorne neurone može inhibirati oslobađanje acetilholina, što rezultira u mišićnoj paralizi. Prodiranje neurotoksina u senzorne neurone koji inervišu kožu i mišiće može potencijalno inhibirati oslobađanje proinflammatory medijatora na nekoliko mesta unutar senzornog neurona. Na primer, BoNT-A može suprimirati neurogeni inflamaciju u blizini mesta injekcije putem sprečavanja oslobađanja neuropeptida genski srodnog kalcitoninu (CGRP) i supstancije P, sa slobodnih nervnih završetaka koji obezbeđuju senzornu inervaciju kože i mišića. Takođe, neurotoksin može vršiti centralni efekat blokiranjem oslobađanja CGRP i glutamata nociceptivnih nervnih vlakana koja se završavaju u kičmenoj moždini, te tako suprimirati stimulaciju sekundarnog neurona koji je u vezi sa održavanjem centralne senzitivacije i bola.

Na celularnom nivou, dobro je poznato da BoNT-A blokira presinaptičko oslobađanje neurotransmitera acetilholina iz motornog neurona na neuromišićnoj spojnici, i tako može suprimirati hiperaktivnost mišića. Hronično mišićno preopterećenje i napetost u vratu i ramenu može da dovede do perzistentne kontrakcije vlakana, lokalne ishemije i oslobađanje proinflammatory medijatora, uključujući bradikinin, glutamat i CGRP, koji rezultira u senzitivaciji i aktivaciji primarnih nociceptora. Ekscitacija nociceptivnih neurona, koja može početi od tonične mišićne aktivnosti (miogenih triger tačaka) može rezultovati bolom u glavi i licu. Obrazac ovog bola je udružen sa nižim pragom bola sekundarnih nociceptivnih neurona i razvojem centralne senzitivacije.

Klinički je zapaženo da su mišićni bol i napetost, naročito u ramenima i vratu, simptomi koji se češće javljaju kod obolelih od hronične migrene. Signali toničnih kontrakcija kraniofacijalnih mišića su dovoljni da izazovu produženu senzitivaciju nociceptivnog neurona.

Studije na animalnom modelu pružaju dokaze da neki cervikalni i trigeminalni nociceptivni neuroni primaju nociceptivne signale i sa dure i sa kraniofacijalnih mišića. Primena BoNT-A može suprimirati aktivnost miogenih triger tačaka i smanjiti nociceptivnu hiperaktivnost i održavanje centralne senzitivacije. Studije na animalnom modelu pružaju dokaze da injekcija BoNT-A u kraniofacijalnu muskulaturu rapidno smanjuje mehaničku senzitivnost nociceptora temporalnih mišića.

Dejstvo BoNT-A ostvaruje se i direktnim blokiranjem aktivnosti trigeminalnog nerva, koji obezbeđuje senzornu inervaciju glave i lica. Rezultati animalnih modela pružaju dokaze da BoNT-A može da blokira oslobađanje CGRP, glutamata, i supstancije P trigeminalnih neurona i inhibira aktivaciju neurona drugog reda u kičmenoj moždini odgovornih za transmisiju bolnih signala. Antinociceptivni efekat botulinum neurotoksina A se ostvaruje aksonalnim transportom neurotoksina unutar trigeminalnih senzornih neurona i rascepom citoplazmatskog proteina SNAP-25 u spinalnom jedru trigeminusa.

PRIMENA U KLINIČNOJ PRAKSI

Praktična, klinička primenljivost nekog terapijskog sredstva u prvom redu zavisi od toga kolika se korist od njegove primene očekuje. Na osnovu dostupnih podataka, nije se dokazalo da je BoNT-A efikasan u prevenciji epizodične migrene. U profilaksi hronične migrene, međutim, dostupna, randomizirana, dvostruko slepa i placebo kontrolisana ispitivanja su pokazala da je BoNT-A efikasan. Procena efikasnosti za glavobolju tenzionog tipa nije usaglašena i nema dovoljno dokaza.

Način primene putem ubrizgavanja i odlična podnošljivost BoNT-A čini ga izuzetno privlačnom alternativom za pacijente koji pate od hronične migrene, a koji loše podnose, ili se ne pridržavaju protokola tradicionalnih oralnih profilaktika. Premda je mehanizam na osnovu kog BoNT-A ispoljava ovo svoje pozitivno dejstvo i dalje nepotpuno jasan, BoNT-A je dobrodošao dodatak dostupnim opcijama u terapiji hronične migrene, koja je vrlo onesposobljavajuće stanje i stanje koje se teško kontroliše.

Odabir odgovarajućih kandidata za preventivnu terapiju počinje preciznom dijagnozom i klasifikacijom. Ona se zasniva na sveobuhvatnoj anamnezi glavobolje da bi se, u prvom redu, isključile sekundarne glavobolje. Anamneza obavezno uključuje i pitanja u vezi sa lekovima koji su korišteni, kako kao akutna abortivna, tako i kao preventivna terapija, kao i efektima i neželjenim efektima primenjene terapije. Sveukupan cilj prevencije glavobolje je da se pomogne pacijentu, tako što se redukuje učestalost i intenzitet glavobolje, olakšaju prateće tegobe, smanji stepen onesposobljenosti i popravi kvalitet života, redukovanjem sa glavoboljom povezanih simptoma i patnji. Bitno je i smanjenje upotrebe ostalih lekova za glavobolju, kao i povećana efikasnost lekova za akutne napade glavobolje.

Pacijenti kod kojih se očekuje da će imati najviše koristi od preventivne terapije BoNT-A uključuju: pacijente sa ponovljenim migrenama koje, po pacijentovom mišljenju, značajno ometaju njegovu svakodnevnu rutinu uprkos lekovima za akutne atake; pacijente sa čestim glavoboljama; pacijente koji su zabrinuti zbog visoke cene akutnih terapija; pacijente sa postojećim neuobičajenim migrenoznim stanjima uključujući hemiplegičnu migrenu, bazilarnu migrenu, migrenu sa produženom aurom, ili migrenski infarkt; i za pacijente koji preterano koriste lekove, ne mogu da ih podnesu ili loše reaguju na akutnu terapiju. BoNT-A terapija može da bude naročito primerena za pacijente sa onesposobljavajućim primarnim glavoboljama koji loše podnose preventivnu terapiju ili je ona kod njih kontraindikovana; za one koji imaju problem da sa pridržavaju date terapije; za one koji ne reguju na druge terapije; kao i za pacijente u posebnoj populaciji ili situaciji (stariji oni koji su izloženi većem riziku od neprihvatljivih nuspojava, piloti, studentni koji se spremaju za ispite); kao i za one koji žele ovu terapiju više od drugih terapija. Pacijenti sa glavoboljama i grčanjem mišića vilice, vrata ili glave trebalo bi da se uzmu u razmatranje kao kandidati za tretman sa BoNT-A.

NAČIN PRIMENE BOTULINSKOG TOKSINA

Ne postoji ustanovljena ni standardizovana metodologija za ubrizgavanje BT za glavobolje. Neujednačenosti u načinu na koji je BoNT-A ubrizgan u raznim studijama može da doprinese varijacijama u ishodima kliničkih studija. Nekoliko studija koristilo

je pristup fiksno g mesta, dok su druge izveštavale o metodologijama koje su zavisile od anatomske lokacije i distribucije bola, ili kombinaciji ova dva pristupa. Drugi faktori kao što je zapremina po mestu ubrizgavanja, broj injekcija po oblasti, rastvor BoNT-A, i tehnika ubrizgavanja variraju od studije do studije i nije se o njima konzistentno izveštavalo. Pojedini autori u svom kritičkom pregledu upotrebe terapije BoNT-A za glavobolju, ukazuju da faktori kao što je procedura ubrizgavanja, odabir odgovarajućih mesta ubrizgavanja i BoNT-A doza imaju značaja za ishod kliničke efikasnosti.

Toksin se ubrizga na više mesta da bi se obezbedilo kompletno raspršivanje toksina ciljanom regijom. Postoje tri ubičajeno upotrebljavana protokola ubrizgavanja. Ovi protokoli mogu se opisati kao pristup „fiksno g mesta“, pristup „prati bol“, i „kombinovani pristup“.

Pristup „fiksno g mesta“ se često koristi kod pacijenata sa migrenom. Ovaj pristup baziran je na kliničkom iskustvu i podrazumeva upotrebu fiksnih simetričnih mesta ubrizgavanja i niza unapred određenih doza. Simptomi glavobolje su se značajno više ublažili kod pacijenata koji su primali injekcije BoNT-A nego kod pacijenata koji su dobijali placebo. Upotrebom modifikacije pristupa fiksno g mesta nedavno postignuta je značajna redukciju u upotrebi dodatnih peroralnih lekova za glavobolje.

Pristup „prati bol“ se najčešće koristi kod glavobolje tenzionog tipa. Mesta i doze se prilagođavaju u zavistnosti od pacijentovog profila bola i lokalizacije bola i osetljivosti.

Pacijenti često pored migrene imaju istovremeno i glavobolju tenzionog tipa. U ovakvim slučajevima koristi se kombinacija pristupa fiksno g mesta i praćenja bola. Ovi pacijenti u globalu primaju veće doze BoNT-A.

Pre primene terapije trebalo bi od pacijenata zatražiti da pokažu mesta gde se pojavljuje bol, odnosno anatomske lokacije koje su najčešće zahvaćene glavoboljom. Lekari treba da pregledaju lice i vrat da bi procenili mišićni tonus, asimetriju, položaj obrva, položaj glave i vrata, obim mišića, osetljiva mesta. Takođe, treba opipati frontalne, temporalne i posteriolateralne regije vrata i ramena da bi utvrdili oblasti koje su osetljive i anatomske oblasti koje izazivaju bol na palpaciju. Postoji teza da će BoNT-A biti mnogo korisniji u terapiji hronične migrene sa aktivnim triger tačkama.

Pacijenti se mogu postaviti u ležeći položaj (na leđa) za ubrizgavanje u frontalne i temporalne regije ili u sedeći položaj za ubrizgavanje u posteriornu regiju vrata i mišić trapezijus.

Ukupna doza BoNT-A koji se daje trebalo bi da bude individualna i morale bi da se u obzir uzmu određene karakteristike svakog pacijenta uključujući tip glavobolje, težinu simptoma i konstituciju. U celokupnu anatomsku oblast pod bolom trebalo bi da se ubrizga dovoljno toksina u adekvatnoj zapremini da bi se maksimizirao klinički efekat. Doziranje može biti titrirano kod svakog pacijenta do postizanja maksimalnog terapijskog efekta.

Mesta ubrizgavanja najčešće korišćena za BoNT-A terapiju glavobolje su glabelarne i frontalne regije, temporalni mišić, okcipitalni mišić i cervikalna paraspinalna regija.

Zbog razlike u produkciji, komercijano dostupnih preparata botulinskog toksina svaki ima različitu farmakokinetiku. Jačina jedinice je specifična za svaki proizvod i doze ne mogu biti poređene niti konvertovane sa jednog proizvoda botulinskog toksina na drugi.

Pacijentima bi trebalo reći da će možda biti potrebno nekoliko terapija pre nego što se postigne optimalan terapijski efekat. Naime, očekivano je da nakon primene BoNT-A u terapiji glavobolje, željeni efekat može da nastupi u punoj meri tek nakon nekoliko nedelja. Reakcija na ubrizgavanje može vremenom da se menja. Ponavljanjem ubrizgavanja neki pacijenti prijavljuju veći terapijski efekat.

Pacijente bi trebalo pregledati na svakih 4 do 6 nedelja nakon prve injekcije. Pacijentima će i dalje biti potrebni lekovi za akutne napade za snažne glavobolje. Trebalo bi zahtevati od pacijenata da vode dnevnik glavobolja, da bi se dokumentovala učestalost, lokalizacija i intenzitet glavobolje i količina lekova koji su uzeti, nakon punih 4 meseca od početka terapije. Dnevnici glavobolje pružaju izuzeteno značajnu objektivnu meru za određivanje efikasnosti terapije i značajni su za planiranje buduće terapije.

Potreba za ponovljenim terapijama varira od pacijenta do pacijenta, a tipično je na svaka 3 do 4 meseca. Češća ubrizgavanja se izbegavaju da bi se smanjila mogućnost pojave neutrališućih antitela, koja mogu da utiču na efikasnost botulinuskog toksina.

KONTRAINDIKACIJE I NEŽELJENI EFEKTI

Nuspojave kod primene BoNT-A su minimalne, nisu primećene nikakve sistemske reakcije u studijama BoNT-A terapije kod glavobolja. Silbestrein i saradnici su prijavili da su nepovoljne reakcije vezane za tretman prolazne prirode i da tu spadaju ptoza kapaka, diplopije i slabljenje mišića na mestu ubrizgavanja. Manje nuspojave mogu se minimizirati odgovarajućom tehnikom ubrizgavanja.

Najčešće prijavljivana nus pojava koja je vodila do prekida upotrebe injekcija BoNT-A bio je bol u vratu (0.6%), zatim slabost mišića (0.4%), glavobolja (0.4%) i migrena (0.4%).

Izvan studija registrovani su retki slučajevi udaljenog širenja BoNT-A, dalje od mesta ubrizgavanja, sa izazivanjem sistemskih efekata koji podsećaju na botulizam (disfagija, otežano disanje i opšta mišićna slabost između ostalog). Ovi simptomi prijavljeni su nekoliko sati do nekoliko nedelja nakon ubrizgavanja botulinuskog neurotoksina. Mogu se javiti čak i kod malih doza. Otežano gutanje i disanje može da bude opasno po život, a bilo je i slučajeva smrtnog ishoda. Rizik od pojave ovih simptoma je verovatno najveći kod dece koja se leče od spazama, ali simptomi mogu da se pojave i kod odraslih, naročito kod onih pacijenata koji imaju prateće oboljenje koje ih čini osjetljivim na ove simptome. Zbog ovoga je FDA zahtevala da se na svim proizvodima botulinuskog neurotoksina nađe uokvireno upozorenje.

Kontraindikacije za upotrebu botulinuskog neurotoksina su preosetljivost na toksin, neuromišićni poremećaji kao što su Myasthenia gravis ili Eaton-Lambertov sindrom. Takođe kontraindikovana je primena botulinuskog toksina kod pacijenata koji dobijaju aminoglikozide u terapiji.

Bezbednost BoNT-A kod ublažavanja migrene tokom trudnoće i dojenja nije ustanovljena. Većina randomiziranih, dvostruko slepih placebo kontrolisanih studija u kojima se koristi BoNT-A kao profilaksa migrene isključila je trudnice i dojilje. Sa izuzetkom žene koja je prestala da učestvuje u studiji 145-og dana jer je bila trudna, a kasnije je i rodila

zdravo dete, ni jedan drugi slučaj trudnoće nije prijavljen u ovim istraživanjima. Danas se BoNT-A obeležava kao C kategorija FDA rizika po trudnice (rizik ne može da se isključi) i ne preporučuje se tokom trudnoće.

REZIME

Mnogo je dostupnih preventivnih terapija za migrenu i druge primarne glavobolje. Nažalost, mnoge od aktuelnih terapija su ograničene koristi i mogu biti sa potencijalnim ozbiljnim neželjenim efektima. Zbog toga postoji velika potražnja za alternativne preventivne terapije koje su efektivne i dobro podnošljive sa ograničenim sistemskim efektima. Terapijski efekat botulinskog neurotoksina za glavobolje je otkriven slučajno. Potom su usledila brojna preklinička i klinička istraživanja. Postoje dokazi koji potvrđuju zapažanje da BoNT-A može vršiti direktni analgetski efekat pored njegovog miorelaksantnog efekta. Verovatno se korist od upotrebe BoNT-A u profilaksi hronične migrene postiže zbog njegove sposobnosti da inhibiše prekomernu aktivnost motornih neurona i hiperekscitabilnost senzornih neurona što nadalje uključuje supresiju periferne i centralne senzitivacije. Botulinski neurotoksin utiče na oslobađanje neurotransmitera koji su važni za transmisijsku bola i u patofiziologiji migrene. Podaci animalnih i kliničkih studija ukazuju da toksin može imati analgetski efekat koji je nezavistan od efekta na mišićni tonus. Rezultati kontrolisanih studija efikasnosti BoNT-A u terapiji epizodične migrene su većinom negativni. Studije pacijenata sa hroničnom migrenom su sa pozitivnim rezultatima. Tako je u SAD i UK terapija botulinskim neurotoksinom odobrena za profilaksu kod pacijenta sa hroničnom migrenom. Prema dosadašnjim istraživanjima terapija botulinskim neurotoksinom je verovatno neefikasna u terapiji hronične glavobolje tenzionog tipa. Visoka tolerabilnost i dugo trajanje dejstva ovog medikamenta čine ga preporučljivim kao potencijano profilaktičke terapije za pacijente sa glavoboljom. Izazov za buduće studije je da identifikuje one pacijente koji će imati najbolji terapijski odgovor pri primeni ovog leka.

REFERENCE

1. Aschkenazi A, Silberstein S. Is botulinum toxin useful in treating headache? Yes. *Curr Treat Options Neurol*. 2009 jan; 11(1): 18-23.
2. Durham PL, Cady R. Insights Into Mechanism of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine. *Headache* 2011; 51(10): 1573-1577 doi:10.1111/j.1526-4610.2011.02022.x.
3. Bach-Rojecky L, Relja M, Lackovic Z. Botulinum toxin type A in experimental neuropathic pain. *J Neural Transm*. 2005;112(2):215-219.
4. Robertson CE, Garza I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2012: 8 35-48.
5. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):804-814.
6. Tepper SJ. Treatment of Headache Pain with Botulinum Neurotoxins. *Pain Practic*, Vol 4, Issue 1S, 2004 S38-S46.

7. Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxin A (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache* 2009;49:1466-78.
8. Magalhaes E, Menezes C, Cardeal M, Melo A. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010;112:463-6.
9. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. UK Public Assessment Report. Botulinum toxin type A (Botox®). September 2010. www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con108643.pdf
10. Aurora SK, Winner P, Freeman MC et al. Onabotulinum toxin A for treatment of chronic migraine: Pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011 doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x
11. Turner IM, Newman SM, Entin EJ and Agrillo T. Prophylactic treatment of migraine with botulinum toxin type A: A pharmacoeconomic analysis in a community setting. *Journal of Medical Economics*, 2007,10(4):355-66.
12. Blumenfeld AM, Binder W, Silberstein SD, Blitzler A. Procedures for Administering Botulinum Toxin Type A for Migraine and tension Type Headache. *Headache* 2003;43:884-891.
13. Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. *CMAJ* 2010;182:E269-76.
14. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC ,et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793-803.
15. Diener HC, Holle D, Dodick D. Treatment of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:64-9.

SAVREMENA TERAPIJA NEUROPATSKOG BOLA

Ivana Basta

Klinika za neurologiju, Klinički Centar Srbije

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Neuropatski bol (NB) se po definiciji internacionalnog udruženja za izučavanje bola */International Association for the Study of Pain (IASP)/* definiše kao bol koji je iniciran ili uzrokovan primarnom lezijom ili disfunkcijom somatosenzornog dela perifernog (PNS) ili centralnog nervnog sistema (CNS) (1). Posmatrano sa patogenetskog stanovišta on nastaje usled aberantne obrade signala u PNS i CNS i karakteriše se odvijanjem različitih patofizioloških promena nezavisno od inicijalnog događaja koji je uzrokovao bol (2). Periferni NB se najčešće sreće kod pacijenata sa dijabetesnom neuropatijom, ali se javlja i kod neuropatija druge etiologije, kod obolelih sa postherpetičnom neuralgijom, radikulopatijom, trigeminalnom neuralgijom i drugim oboljenjima koja uzrokuju oštećenje senzitivnih vlakana perifernih nerava. Centralni NB takođe može biti posledica različitih oboljenja koja dovode do oštećenja senzitivnih struktura unutar CNS, kao npr. moždanog udara, oštećenja kičmene moždine, multiple skleroze, epilepsije, parkinsonove bolesti i drugih (1, 3).

S obzirom da u našoj sredini nedostaju epidemiološki podaci o broju pacijenata sa NB, a da je poznato da njegova učestalost u opštoj populaciji Evrope dostiže skoro 8%, procenjuje se da bi na teritoriji Srbije broj obolelih sa NB mogao iznositi oko 500 000 (4). Klinički se NB manifestuje prisustvom različitih senzitivnih simptoma i znakova i to najčešće u vidu žarenja, mravinjanja, bockanja, probadanja, osećaja hladnoće ili „strujnog udara”, osećaja „obamrlosti“ nekog dela tela ili neadekvatnog osećaja bola na draži koje normalno ne indukuju bolni doživljaj (1, 2). Ovaj tip bola je po pravilu hroničnog toka, značajnog intenziteta i izuzetno slabo reaguje na primenu standardne analgetske terapije. Pored toga, vrlo često je udružen sa različitim komorbiditetnim stanjima, kao što su poremećaj spavanja, depresija, anksioznost i/ili kognitivni poremećaji, što sve zajedno u značajnoj meri utiče na socijalno i profesionalno funkcionisanje obolelih i odražava se na njihov kvalitet života (5, 6).

Kada se uzmu u obzir sve navedene karakteristike jasno je da je lečenje pacijenata sa NB veoma kompleksno, a da je efikasnost primenjene terapije još uvek ispod zadovoljavajućeg nivoa. Naime, i pored značajnog poboljšanja u prepoznavanju i dijagnostikovanju ovog tipa bola u okviru različitih entiteta, kao i primene savremene terapije koja danas stoji na raspolaganju, pokazano je da se povoljan terapijski odgovor ostvaruje tek kod polovine lečenih pacijenata (7). Do sada je većina kliničkih studija koje su ispitivale efikasnost farmakološke terapije NB obuhvatala pacijente sa perifernim NB, kao što su oboleli od dijabetesne neuropatije (DN) i postherpetične neuralgije (PHN), nešto ređe bolesnike sa trigeminalnom neuralgijom (TN) ili radikulopatijom, a samo veoma mali broj studija se

bavio lečenjem pacijenata sa centralnim NB u okviru različitih oboljenja CNS, najčešće u stanjima posle traume kičmene moždine, cerebrovaskularnog insulta i multiple skleroze (7-12).

Na osnovu rezultata duplo slepih, randomiziranih, placebo kontrolisanih studija koje su do sada sprovedene radna grupa Evropske federacije neuroloških društava (European Federation of Neurological Societies - EFNS) dala je preporuke farmakološke terapije NB, koje su definisane u vodiču EFNS-a, a sa ciljem da se omogući lečenje većine bolnih neuropatskih stanja (9-11). Po vodiču EFNS-a predložene terapijske strategije su uglavnom usmerene ka vrlo preciznom lečenju obolelih, koje direktno zavisi od uzroka NB, sa pokušajem delovanja na njegove pretpostavljene mehanizme nastanka (9-11). Međutim, u svakodnevnoj kliničkoj praksi ovaj pristup je teško primenljiv zbog postojanja izuzetne heterogenosti ovog tipa bola, kako u pogledu njegove etiologije i različitih mehanizama nastanka, tako i njegove kliničke prezentacije i prisustva pratećih komorbiditetnih stanja.

Prema smernicama vodiča za terapiju NB, prvi korak u lečenju pacijenata sa hroničnim bolnim stanjem jeste potvrda prisustva neuropatske komponente bola, a zatim i utvrđivanje uzroka i postavljanje tačne dijagnoze bolesti koja leži u njegovoj osnovi (7-12). U cilju preciznog definisanja tipa bola i potvrde njegove neuropatske komponente, tokom poslednjih nekoliko godina konstruisani su različiti upitnici, koji su validirani i koji su brzi i jednostavni za popunjavanje (13, 14). Jedan od takvih je i Pain Detect Questionnaire (PD-Q) test koji ispituje brojne aspekte bola, uključujući njegovu prirodu, obrazac nastanka, težinu, širenje i anatomsku lokalizaciju i koji je s obzirom na izuzetnu osetljivost i preciznost našao široku primenu i u našoj sredini. On omogućava da se prisustvo neuropatske komponente bola u nekom oboljenju odredi kao "malo verovatno", "moguće" ili "verovatno". Ukupan zbir poena u ovom upitniku se kreće 0 do 38, pri čemu zbir manji od 13 isključuje postojanje NB, zbir od 13-18 ukazuje na mogući NB, a vrednosti veće od 18 jasno potvrđuju njegovo prisustvo (13).

Pored toga, u okviru evaluacije pacijenata sa NB neophodna je i kvantitativna procena intenziteta bola. U te svrhe se u svakodnevnom radu najviše koristi numerička vizuelna analogna skala bola. Pomoću ove skale bol se kvantifikuje ocenama od 0 do 10, pri čemu vrednost 0 označava potpuno odsustvo bola, a ocena 10 postojanje najjačeg mogućeg bola koga osoba može da zamisli. Merenje intenziteta bola pre i posle primenjene terapije je značajno, jer je na ovaj način moguće proceniti efikasnost primenjenog lečenja. Prihvaćeno je da redukcija bola za 2 poena ukazuje na povoljan terapijski učinak i najčešće korelira sa kliničkim oporavkom obolelih (15).

Za potvrdu neuropatske komponente bola od značaja je i detaljan klinički neurološki pregled kojim se registruje postojanje pozitivnih i/ili negativnih senzitivnih simptoma i znakova. Dopunske dijagnostičke metode, kao što su elektromioneurografija (EMNG), kvantitativno senzorno testiranje (QST) i somatosenzorni evocirani potencijali (SEP), koriste se za definitivnu potvrdu oštećenja somatosenzornog sistema, a samim tim i prisustva NB (14).

Pre započinjanja terapije NB neophodno je utvrditi i eventualno postojanje udruženih komorbiditetnih stanja, jer se pojedina od njih, kao na primer depresija, anksioznost ili insomnija mogu efikasno lečiti uporedo sa lečenjem NB primenom čak jednog pažljivo

odabranog medikamenta. Nasuprot ovome, primena terapije za NB može uticati i na pogoršanje pridruženih bolesti, kao npr. kardioloških ili bubrežnih oboljenja, usled čega je u ovim slučajevima neretko potrebno revidirati izbor i dozu leka koji se koristi u terapiji NB (7, 16).

Većina lekara koji se danas bave istraživanjem NB smatra da je prvi korak u lečenju NB upoznavanje pacijenta sa prirodom i dijagnozom njegove bolesti, kao i detaljnim terapijskim planom. Neophodno je da se na samom startu lečenja postave realna očekivanja u pogledu efikasnosti primenjene terapije i da pacijent sa ovim bude detaljno upoznat. Prilikom izbora leka prve terapijske linije u lečenju NB, posebno se ističe značaj kompleksnog sagledavanja celokupne situacije u svakom pojedinačnom slučaju, tj. razmatranje odnosa između očekivane efikasnosti planirane terapije i njene sigurnosti, kao i podnošljivosti leka u odnosu na stanje pacijenta, njegove godine i prisustvo drugih oboljenja. Prioritet pri izboru leka zavisi i od načina njegove primene, postojanja interakcija sa drugim lekovima, potencijalnih neželjenih dejstava i eventualnog rizika od predoziranja i zloupotrebe. I konačno, još jedan faktor koji nas često opredeljuje za izbor odgovarajuće terapije NB jeste i cena leka (7, 9-12).

MODALITETI LEČENJA NEUROPATSKOG BOLA

Posmatrano generalno, terapijske strategije u lečenju obolelih sa NB kreću se od neinvazivnih ka invazivnim terapijskim procedurama i podrazumevaju primenu nefarmakološke, farmakološke i interventne terapije (7-12).

Nefarmakološka terapija NB

Od nefarmakološke terapije u svakodnevnom kliničkom radu najčešće se primenjuju različite procedure fizikalne terapije, kao što su transkutana električna stimulacija nerva, primena magnetnog polja i akupunktura. U ovaj vid terapije se ubrajaju i različiti vidovi psihoterapijske podrške, kao što su kognitivna i bihejvioralna terapija, ili relaksaciona i okupaciona terapija (8, 12).

Farmakološka terapija NB

Farmakološka terapija NB podrazumeva *kausalno lečenje oboljenja* koje leži u osnovi bolnog stanja, ukoliko je ono poznato, i/ili *simptomatsku terapiju* jednim lekom ili kombinacijom medikamenata sa različitim mehanizmom dejstva (7-12).

Simptomatska farmakološka terapija

Simptomatska terapija NB se bazira na primeni lekova iz četiri osnovne grupe, a to su antidepresivi, antikonvulzivi, lokalni analgetici i opioidi (7, 9-11).

Antidepresivni lekovi

Efikasnost antidepresiva u kupiranju hroničnog NB do sada je ispitivana u velikom broju randomiziranih kontrolisanih studija koje su pretežno obuhvatale pacijente sa DN i PHN, i koje su kod ovih pacijenata jasno potvrdile pozitivan terapijski učinak (17,18). Upravo zbog

toga se antidepresivi izdvajaju kao lekovi prve terapijske linije u lečenju NB kod obolelih sa DN i PHN (7-12). Ovi lekovi su takođe pokazali i značajnu efikasnost u lečenju centralnog NB nastalog nakon moždanog udara (18).

Najčešće korišćeni lekovi iz ove grupe su **triciklični antidepresivi** - amitriptilin, nortriptilin, dezipramin, imipramin, klomipramin i doksepin. Ovi lekovi analgetski efekat ostvaruju mnogobrojnim mehanizmima dejstva, kao što su inhibicija preuzimanja noradrenalina i serotonina u nervne završetke nishodnih inhibitornih puteva za bol, modulacija holinergičke i histaminergičke aktivnosti, blokiranje natrijumovih kanala, stimulisanje endogene antinociceptivne aktivnosti i smanjenje centralne senzitivizacije. Dokazano je da triciklični antidepresivi svoj analgetski efekat ostvaruju potpuno nezavisno od antidepresivnog delovanja, što znači da podjednako efikasno utiču na smanjenje bola i kod bolesnika sa depresijom, kao i kod onih bez prisutnog depresivnog ispoljavanja (17, 18).

Najznačajniji predstavnik ove grupe lekova, koji je u našoj sredini i najčešće korišćen za lečenje različitih hroničnih bolnih stanja je amitriptilin. Lečenje amitriptilinom se započinje malim dozama leka, od 10 do 25 mg uveče, uz postepeno titriranje doze na 3-7 dana, do maksimalno efikasne doze koja najčešće iznosi 75-150 mg na dan. Prednost ove terapije je u tome što se ona može davati jednom dnevno, najčešće u večernjoj dozi i što omogućava istovremeno lečenje najčešće prisutnog komorbiditetnog stanja, depresije. Ono što nas takođe, često opredeljuje za izbor amitriplina u lečenju pacijenata sa NB jeste i njegova dostupnost kada je cena u pitanju (19). Međutim, pri davanju tricikličnih antidepresiva potrebno je voditi računa o prisustvu eventualnih kontraindikacija za njihovu primenu, a to su pre svega kardiološki poremećaji sa prisustvom blokova u srčanom sprovođenju. Pored toga, ovi lekovi imaju i značajan broj neželjenih dejstava, od kojih su najznačajniji antiholinergični efekti u smislu sedacije, konfuzije, čestih padova, poremećaja akomodacije, retencije urina, opstipacije, ortostatske hipotenzije i slično. Od izuzetnog je značaja naglasiti i postojanje povećanog rizika od iznenadne srčane smrti pri davanju većih doza amitriptilina, iznad 100 mg, i to posebno u starijoj populaciji, naročito kod obolelih sa prisutnim blokovima u srčanom sprovođenju (20).

Za lečenje perifernog NB koriste se i antidepresivi novije generacije, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina, čiji su predstavnici venlafaksin i duloksetin. Ovi lekovi svoj efekat ostvaruju inhibicijom preuzimanja serotonina i noradrenalina u nishodne inhibitorne puteve za bol i pokazano je da pored antidepresivnog imaju i jasan analgetski efekat. I pored toga što je efikasnost ovih lekova u terapiji hroničnog bola nešto manja u poređenju sa tricikličnim antidepresivima, njihova prednost je u tome što imaju znatno manje neželjenih dejstava, zbog čega se mogu bezbedno primenjivati čak i kod starijih bolesnika sa prisutnim kardiovaskularnim faktorima rizika (21-24).

U do sada sprovedenim randomiziranim kontrolisanim studijama u lečenju pacijenata sa bolnom DN venlafaksin je pokazao značajniju efikasnost od placeba. Terapija se započinje dozom 37,5-75 mg dnevno uz postepeno titriranje do terapijski efikasne doze koja iznosi 150-225 mg na dan, pri čemu je maksimalna doza leka koja se preporučuje 375 mg dnevno.

Najčešći neželjeni efekti pri primeni venlafaksina su arterijska hipertenzija, hiponatremija, uznemirenost, a nešto ređe i poremećaji gastrointestinalnog trakta (21).

U sličnim randomiziranim, klinički kontrolisanim studijama u lečenju NB kod pacijenata sa bolnom DN dokazana je i efikasnost duloksetina. Preporučene doze duloksetina su 60-120 mg na dan i za razliku od venlafaksina, primena ovog leka je potpuno bezbedna kod bolesnika sa udruženim kardiovaskularnim oboljenjima. Najčešća uočena neželjena dejstva pri primeni duloksetina su mučnina, povraćanje, a nešto ređe i porast jetrinih enzima, pospanost i nesvestica. Imajući u vidu i njihov jasan antidepresivni efekat, dokazano je da venlafaksin i duloksetin u značajnoj meri utiču i na popravljjanje raspoloženja, depresiju, nesanicu, kao i na poboljšanje kvaliteta života obolelih (22-24).

Antikonvulzivni lekovi

Iz grupe antikonvulziva, lekovi koji su u do sada sprovedenim randomiziranim kontrolisanim studijama pokazali značajnu efikasnost u otklanjanju simptoma NB su ligandi alfa-2-delta subjedinice voltažno zavisnih kalcijumovih kanala (25-27). Oni svoj mehanizam dejstva ostvaruju vezivanjem za alfa-2-delta subjedinicu voltažno zavisnih kalcijumovih kanala, dovodeći nakon depolarizacije do smanjenja influksa kalcijuma u presinaptički nervni završetak. Kao posledica ovoga nastaje smanjeno oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera (glutamata, noradrenalina, supstance P) sa smanjenjem postsinaptičke ekscitabilnosti. Oni takođe, utiču i na smanjenje centralne senzitivacije i na taj način ostvaruju analgetski, antikonvulzivni i anksiolitički efekat (26, 27).

Predstavnici ove grupe lekova su gabapentin i pregabalin. Brojne randomizirane klinički kontrolisane studije su potvrdile njihovu značajnu efikasnost u kupiranju hroničnog NB, zbog čega se preporučuju kao lekovi prve linije u terapiji pacijenata sa DN i PHN. Pored toga, pokazano je da su lekovi iz ove grupe veoma efikasni i u lečenju centralnog NB nastalog nakon oštećenja kičmene moždine (7-12).

Terapija gabapentinom se započinje dozom od 300 mg dnevno sa postepenim titriranjem do maksimalno efikasne doze koja iznosi 1200-3600 mg na dan (25, 26, 28).

Sa druge strane, lečenje pregabalinom se može odmah započeti terapijski efikasnom dozom leka od 150 mg, podeljenom u dve dnevne doze. Pri uvođenju pregabalina nema potrebe za titriranjem doze, što omogućava da se u kratkom vremenskom periodu, već unutar nedelju dana postigne značajan terapijski učinak u većine obolelih (27, 29-34).

S obzirom da je u pomenutim, do sada sprovedenim studijama pokazano da pregabalin ima dozno zavisni efekat, tj. da se njegova efikasnost u lečenju hroničnog bola upravo proporcionalno povećava sa dozom leka, u slučajevima kada se ne postigne zadovoljavajući terapijski učinak savetuje se povećanje doze leka na 300 mg dnevno u periodu od nedelju dana, a ukoliko i ova doza ne dovede do značajne redukcije bola, ona se u narednih nedelju dana može povisiti do 600 mg dnevno, što je i maksimalna preporučena doza leka (27, 29-31).

Međutim, odsustvo potrebe titiranja doze pri uvođenju terapije nije i jedina prednost pregabalina nad neurontinom u terapiji NB. Značajna prednost pregabalina je i veoma povoljna farmakokinetika koja se ogleda u brzom dostizanju potrebnog nivoa leka u plazmi,

dobrom podnošenju leka, bioraspoloživosti koja je nezavisna od doze, odsustvu interakcija sa drugim lekovima i odsustvu hepatičnih neželjenih efekata. Jedino danas poznato stanje gde su kod terapije pregabalinom neophodne mere opreza je bubrežna insuficijencija. Potrebno je istaći da je lek moguće dati čak i u ovim slučajevima, uz pridržavanje jasnih preporuka o korekciji njegove doze u odnosu na stepen bubrežne insuficijencije (30).

Pregabalin se pokazao kao efikasan i u lečenju pacijenata sa veoma refraktarnim NB, koji nije reagovao na terapiju gabapentinom, tricikličnim antidepressivima, kao i ostalim lekovima druge ili treće terapijske linije. Potvrđeno je da je kod ovih pacijenata pozitivan terapijski efekat pregabalina bio dugotrajan i da se održavao u periodu dužem od 2 godine (27, 30).

Pored ovoga pregabalin je, kao i gabapentin, pokazao značajan stepen efikasnosti i u lečenju udruženih komorbidnih stanja, kao što su anksioznost, depresija i poremećaj spavanja (27, 29-32).

Najčešći neželjeni efekti koji se javljaju u toku terapije gabapentinom i pregabalinom su slični i obuhvataju vrtoglavicu, pospanost, glavobolju, suvoću usta, pojavu perifernih edema i povećanje telesne težine. Oni su obično blagog do umerenog intenziteta i retko dostižu takav stepen da zahtevaju prekid primenjene terapije (30-32).

Na osnovu svega izloženog jasno je da i pored slične efikasnosti i sličnih neželjenih efekata terapije gabapentinom i pregabalinom, pregabalin ipak ima izvesne prednosti na osnovu kojih se po preporukama većine svetskih i evropskih vodiča danas izdvaja kao lek prve terapijske linije u lečenju NB (7-12, 30, 31).

Od drugih antikonvulziva koji su korišćeni u terapiji NB, pokazano je da su karbamazepin i okskarbazepin lekovi koji veoma efikasno utiču na otklanjanje bola kod pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom, zbog čega se preporučuju kao lekovi prve terapijske linije isključivo u ovoj indikaciji (7, 9-12, 35). Oni svoj analgetski efekat ostvaruju blokiranjem voltažno zavisnih natrijumovih kanala i inhibiranjem generisanja ektopičnih impulsa. Preporučene doze karbamazepina su 200-1200 mg dnevno, a okskarbazepina 600-1800 mg na dan. Međutim, u svakodnevnom radu primena ovih lekova je veoma ograničena postojanjem brojnih neželjenih dejstava, lošom toleracijom i lošim farmakokinetiskim profilom (35).

U lečenju pojedinih pacijenata sa bolnom DN, izvesnu efikasnost su pokazali i drugi lekovi iz grupe antikonvulziva, lamotrigin i valproična kiselina. Lamotrigin je takođe bio veoma efikasan u otklanjanju simptoma NB kod bolesnika sa neuropatijom u sklopu HIV-a, kao i kod pacijenata sa centralnim NB nastalim nakon moždanog udara (36).

Lokalni anestetici

Lokalni analgetici, lidokin i kapsaicin, se preporučuju kao terapija prvog izbora isključivo u lečenju lokalizovanog NB, najčešće kod pacijenata sa PHN i HIV neuropatijom (7, 9-12, 37, 39, 41). Prednost ove terapije je u tome što ona svoj efekat ostvaruje lokalno, direktno na mestu aplikacije na koži. Upravo zbog toga nema značajne resorpcije, niti sistemskih neželjenih efekata, pa se stoga ovi preparati preporučuju u lečenju starije

populacije obolelih sa često prisutnim i drugim sistemskim oboljenjima koja ograničavaju primenu ostalih terapijskih modaliteta. Jedini neželjeni efekat koji se može javiti pri primeni lokalnih analgetika je lokalna iritacija kože na mestu aplikacije (37-41).

U lečenju lokalizovanog NB lidokain se koristi u obliku 5% lidokainskih flastera. Za pokrivanje bolnih područja mogu se koristiti do 4 flastera dnevno sa efektom koji se održava u periodu od 18 do 24 h (37, 38).

Kapsacin svoj analgetski efekat ostvaruje delovanjem na vaniloidni receptor (VR1) i dostupan je kao krem ili gel sa 0,075% i 8% koncentracije aktivne supstance. Dokazano je da primena flastera sa visokom koncentracijom aktivne supstance (8%) redukuje NB za oko 40% nakon 60 minuta, a pozitivan terapijski učinak se održava u periodu i do tri meseca (39-41).

Opioidi

I konačno, brojnim studijama je dokazano da su opiodi lekovi koji veoma efikasno utiču ne samo na otklanjanje nociceptivnog bola, već je potvrđena i njihova značajna efikasnost u lečenju pacijenata sa akutnim NB, kao i u slučajevima epizodičnih egzacerbacija jakog hroničnog NB. Oni svoju primenu takođe nalaze i kao dodatna terapija tokom titriranja doze nekog drugog leka prvog izbora, usled čega se u lečenju NB preporučuju kao lekovi druge terapijske linije. Ovi lekovi svoj analgetski efekat ostvaruju potenciranjem endogenog antinociceptivnog tonusa aktivacijom opioidnih receptora u nishodnim inhibitornim putevima za bol (7-12, 42).

U terapiji se najčešće koriste morfin, metadon, oksikodon, levorfanol, tramadol, transdermalni fentanil i drugo. Njihova prednost u lečenju NB je u tome što veoma brzo i efikasno utiču na otklanjanje akutnog NB. Međutim, zbog velikog potencijala za izazivanje brojnih neželjenih efekata, koji su češći nego pri davanju tricikličnih antidepresiva i antikonvulziva, primena ovih lekova je u svakodnevnom kliničkom radu dosta ograničena. Neželjena dejstva koja se najčešće javljaju pri primeni opioda su opstipacija, mučnina, pospanost, centralna respiratorna depresija, hipogonadizam, opiodima indukovana hiperalgezija, pojava tolerancije, psihičke ili fizičke zavisnosti i drugo. Ono što je posebno potrebno naglasiti jeste i mogućnost njihove zloupotrebe koja se sreće čak kod oko 5-50% pacijenata lečenih ovim medikamentima (42, 43).

EFNS VODIČI ZA TERAPIJU PERIFERNOG I CENTRALNOG NB

U odnosu na poznatu efikasnost i bezbednost svih do sada pomenutih vidova lečenja NB, u skladu sa medicinom zasnovanom na dokazima, a prema rezultatima pomenutih multicentričnih, randomiziranih, kontrolisanih kliničkih studija radna grupa EFNS-a je dala preporuke za lečenje, kako perifernog, tako i centralnog NB. Navedenim preporukama je danas u potpunosti definisan terapijski pristup pacijentima sa NB različite etiologije (9-11, 44). Pregled terapijskih smernica vodiča EFNS-a za lečenje pacijenata sa perifernim i centralnim NB prikazan je u tabelama 1 i 2.

Preporučena terapija prvog izbora u lečenju perifernog NB su lekovi iz grupe anti-ikonvulziva, (gabapentin i pregabalin), triciklični antidepresivi i selektivni inhibitori

preuzimanja serotonina i noradrenalina (duloksetin i venlafaksin). Terapija prve linije u lečenju centralnog NB su pregabalin, gabapentin i amitriptilin (7-12, 44).

EFNS vodič za terapiju perifernog neuropatskog bola	
Terapija prvog reda	Pregabalin, Gabapentin, Amitriptilin, Duloksetin, Venlafaksin, Lidokainski flasteri
Terapija drugog ili trećeg reda	Oksikodon, Tramadol, Kapsaicin, Lamotrigin
Terapija sa slabim/ neusaglašenim dokazima	Meksiletin, Karbamazepin, Oksakrbazepin, Dekstrometorfan, Topiramet, Valproati

Tabela 1. Terapijske preporuke za lečenje perifernog NB

Međutim, ono što je takođe, potrebno naglasiti jeste da danas postoji jasno definisana strategija za praćenje efikasnosti primenjene terapije kod svih pacijenata sa hroničnim NB.

Ona podrazumeva česte kontrole i praćenje bolesnika nakon započinjanja terapije, sa sagledavanjem njegovog celokupnog kliničkog stanja i objektivnom procenom intenziteta bola.

Preporuke kažu da ukoliko se nakon uvođenja inicijalne terapije postigne zadovoljavajuće umanjeње bola, sa intenzitetom manjim od 3 na skali bola, uz podnošljive neželjene efekte, savetuje se nastavak započete terapije. U situacijama kada se posle uvođenja inicijalne terapije u adekvatnoj dozi postigne parcijalna kontrola bola, sa intenzitetom većim od 4 na skali bola, preporučuje se dodavanje još jednog leka iz grupe lekova prvog terapijskog izbora. Nasuprot ovome, u slučajevima kada je kontrola bola neadekvatna, sa intenzitetom koji je redukovan za manje od 30% i pored dovoljno dugog perioda lečenja optimalnom dozom inicijalno započetog leka, savetuje se obustava datog leka i prelazak na alternativni lek prvog terapijskog izbora (7-12).

Potrebno je istaći da se u svakodnevnoj kliničkoj praksi često srećemo sa situacijom da hronični NB nije moguće kupirati primenom samo jednog leka, već je racionalna politerapija često potrebna. Ona podrazumeva kombinovanje lekova sa različitim, centralnim i perifernim mehanizmom delovanja. Pokazano je takođe, da je kombinovana farmakoterapija čest i povoljan izbor u procesu titriranja doze određenog leka prvog terapijskog izbora (7, 9-12).

Iako je do sada sproveden mali broj studija u kojima je poređena efikasnost politerapije u odnosu na monoterapiju u lečenju NB, ipak je zapaženo da je u lečenju pacijenata sa bolnom DN i PHN kombinovana terapija imala veću efikasnost od monoterapije, jer je doprinela značajnijoj redukciji bola i poboljšanju njihovog kvaliteta života (45). Najveću efikasnost je pokazala kombinacija antikonvulziva iz grupe liganada voltažno zavisnih kalcijumovih kanala, pregabalina i gabapentina, sa opioidima ili lokalnim analgeticima, kao i antidepresiva sa opioidima ili lokalnim analgeticima. Međutim, pri svakoj kombinaciji lekova potrebno je imati u vidu ne samo efikasnost lekova koji se uključuju, već i njihovu bezbednost i toleranciju. Takođe, pri primeni kombinovane terapije potrebno je voditi računa i o pojavi mogućih aditivnih neželjenih dejstava, postojanju interakcija između lekova, kao i smanjenju komplijanse kod pacijenata koji uzimaju politerapiju (7, 9-12).

EFNS vodič za terapiju centralnog neuropatskog bola	
Terapija prvog reda	Pregabalin, Gabapentin, Amitriptilin
Terapija drugog ili trećeg reda	Kanabinoidi, Lamotrigin, Tramadol
Terapija sa slabim/neusaglašenim dokazima	Meksiletin, Opioidi, Valproati

Tabela 2. Terapijske preporuke za lečenje centralnog NB

I konačno, u situacijama kada monoterapija lekovima prvog izbora ili njihovom kombinacijom ne dovede do zadovoljavajućeg umanjenja bola preporučuje se uvođenje lekova drugog ili trećeg izbora, kao i razmatranje multidisciplinarnog pristupa lečenju NB sa ciljem da se pacijentima pomogne, da im se smanji ili otkloni bol i da im se poboljša kvalitet života (7-12).

Pored toga, u slučajevima postojanja refraktarnog NB koji nije povoljno odreoagovao na primenu farmakološke terapije, može se pokušati sa primenom različitih vidova interventne terapije, kao što su simpatička blokada nerva, neurolitičke procedure, stimulatorne tehnike i ugradnja medicinskih pumpi, koje su u nekih pacijenata dovele do značajnog poboljšanja stanja (46).

Naravno, iz svega gore navedenog je očigledno da je danas problem NB izuzetno aktuelan zbog čega mu se, posebno u nekoliko poslednjih godina, posvećuje izuzetna pažnja. Međutim, i pored toga što je na polju njegovog prepoznavanja, dijagnostike i terapije u ovom periodu postignut izuzetan napredak, željeni ciljevi su još uvek daleko i u tom kontekstu su neophodne sa jedne strane dodatne multicentrične, randomizirane, duplo slepe, kontrolisane kliničke studije planirane od strane eksperata za NB, a sa druge strane širenje postojećih znanja o ovoj vrsti bola i striktno pridržavanje postojećih smernica za njegovo lečenje datih od strane EFNS.

REFERENCE

1. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain - a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:95-106.
2. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennet M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assesment. *Pain* 2011;152:14-27.
3. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380-387.
4. Torrance N, Smith BH, Bennet MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;7:281-289.
5. O'Smith BH, Torrence N, Bennet MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 2007;23:143-149.
6. O'Connor AB. Neuropathic pain: a review of the quality of life impact costs and cost-effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009;27:95-112.

7. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence based recommendations. *Pain* 2007;132:237-251.
8. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
9. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153-1169.
10. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jorum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11:153-162.
11. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-1123.
12. Leon-Casasola O. New developments in the treatment algorithm for peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2011;12:100-108.
13. Jensen MP, Friedman M, Bonyo D, Richards P. The validity of the neuropathic pain scale for assessing diabetic neuropathic pain in a clinical trial. *Clin J Pain* 2006;22:97-103.
14. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-1635.
15. Farrar JT, Young JP, Lamoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-158.
16. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 2007;68:1178-1182.
17. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Ther* 2005;96:399-409.
18. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005454.
19. Jose VM, Bhansali A, Hota D, Pandhi P. Randomised double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2007;24:377-383.
20. Degner D, Grohmann R, Kropp S, Ruther E, Bender S, Engel RR, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(suppl1):S39-S45.
21. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCL on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008;22:241-245.
22. Golstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Lyengar S. Duloxetine versus placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 116:109-118.

23. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2009;9:6.
24. Gahimer J, Wernicke J, Yalcin I, Ossanna MJ, Wulster-Radcliffe M, Viktrup L. A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23983 subjects. *Curr Med Res Opin* 2007;23:175-184.
25. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005c;20:CD001133.
26. Wiffen P, McQuay H, Rees J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;20:CD005452.
27. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults 2009;3:CD007076.
28. Rice ACR, Maton S. Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2001;94:215-224.
29. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-doseregiments. *Pain* 2005;115:254-263.
30. Arezzo JC, Rosenstock J, La Moreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 2008;8:33.
31. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic medicine and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1-8.
32. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274-1283.
33. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67:1792-1800.
34. Vranken JH, Dijkgraag MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of flexible-dose regimen. *Pain* 2008;136:150-157.
35. Wiffen P, McQuay H, Moore R. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005b;20:CD005451.
36. Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD006044.
37. Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD004846.
38. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Stergelwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy:

- an open label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009;27:1663-1676.
39. Noto C, Pappagallo M, Szallasi A. NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:702-710.
 40. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Man JrB, Rauck R, et al. NGX-4010 a high concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurology* 2009;7:1106-1102.
 41. Simpson DM, Brown S, Tobias J, NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70:2305-2313.
 42. Raja SN, Haythornwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Travison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. *Neurology* 2002;59:1015-1021.
 43. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. 2006;3: CD003726.
 44. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008;15:1013-1028.
 45. Gilron I, Baley JM, Tu D, Holdern DR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled cross over trial. *Lancet* 2009;374:1252-1261.
 46. Mailis A, Taenzer P. Evidence-based guideline for neuropathic pain interventional treatments: spinal cord stimulation, intravenous infusions, epidural injections and nerve blocks. *Pain Res Manag* 2012;17(3):150-158.

NOVI ANTIAGREGACIONI I ANTIKOAGULATNI LEKOVI U RANOJ SEKUNDARNOJ PREVENCIJI MOŽDANOG UDARA

Ljiljana Beslač-Bumbaširević

Odeljenje urgentne neurologije, Klinike za neurologiju KCS

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Antiagregacioni i peroralni antikoagulatni lekovi imaju glavnu ulogu u sekundarnoj prevenciji ishemijskog moždanog udara, zajedno sa lekovima i promenama životnih navika koji koriguju poznate faktore rizika za pojavu akutnog moždanog udara (AMU).

Kada se radi o etiologiji akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU), 20% je prouzrokovano aterosklerozom velikih krvnih sudova i ovo je grupa bolesnika kod koje je primena antiagregacionih lekova u sekundarnoj prevenciji opravdana i indikovana (1-3). Kod oko 25% MU uzrok infarkta mozga je embolizacija iz srca i kod njih je apsolutno dokazana prednost primene antikoagulatnih lekova u primarnoj i sekundarnoj prevenciji (1-3). Posebno je interesantna grupa bolesnika, njih 25-30% sa ishemijskim infarktom čiji je uzrok bolest malih krvnih sudova mozga, koja je inače faktor rizika i za hemoragijski MU, a koja je (bez obzira na različit patogenetski mehanizam u odnosu na aterosklerozu) najčešće uključena u studije koje se bave ispitivanjem lekova u prevenciji MU zajedno sa bolesnicima sa aterosklerozom, i kod koje je pokazano da je antiagregaciona terapija terapija izbora i za ovu grupu bolesnika (4).

Dakle, kada govorimo o prevenciji moždanog udara u zavisnosti od etiologije primenjuje se i različita vrsta terapija, kod aterosklerotskih i lakunarnih moždanih udara u prevenciji se koriste antiagregacioni lekovi a kod kardioembolijskih antikoagulansi (1-5).

ANTIAGREGACIONI LEKOVI

Primena lekova iz ove grupe trebalo bi da smanji, uspori ili zaustavi aktivaciju i agregaciju trombocita i formiranje tromba.

Pokazano je i nalazi se u svim vodičima dobre kliničke prakse da je kod aterosklerotskog i lakunarnog infarkta u sekundarnoj prevenciji (1-5):

- aspirin uspešniji od varfarina
- aspirin jedini lek koji je efikasan i bezbedan u ranoj sekundarnoj prevenciji moždanog udara, te da ga treba primeniti u prvih 48 sati bolesti.

Kada je reč o kasnoj sekundarnoj prevenciji, tj terapiji koja se savetuje nakon otpusta bolesnika iz bolnice ili posle dve nedelje od početka bolesti onda je:

- kombinovana terapija aspirina i dipiridamola nešto efikasnija od aspirina
- ne postoji značajnija razlika u efikasnosti klopidogrela i kombinacije aspirina i dipiridamola

- odluka o primeni neke od navedenih opcija (aspirin, kombinacija aspirina i dipiridamola ili klopidogrel) zavisi od cene lečenja, neželjenih dejstava, komorbiditeta, tolerancije i sl.
- još uvek nije sasvim pozicionirano mesto kombinacije aspirina i klopidogrela

Prema mehanizmu delovanja postoje sledeće grupe antitrombocitnih lekova (6,7) :

Blokatori tromboksan A2 receptora :

- inhibitori COX-1 enzima : aspirin
 - tromboksan A2 receptor antagonist: terutroban
- ADP receptor antagonisti (P2Y₁₂ receptor antagonisti) :
- tienopiridini: tiklopidin, klopidogrel, prasugrel
 - "non"tienopiridini: ticagrelor
- Blokatori trombocitnih GP IIb/IIIa receptora:
- abciximab, tirofiban
- Blokatori trombina- trombocitnih PAR-1 receptora:
- vorapaxar

Aktivacija trombocita i uopšte celokupan proces trombogeneze se odvija uključivanjem velikog broja različitih signalnih molekula i njihovih receptora, što znači da primena jednog leka, koji deluje samo na jedan od njih nije dovoljan za sprečavanje trombogeneze. Logično je, da blokiranje trombogeneze na više nivoa tj. primena kombinacije više lekova koji deluju sinergistički preko komplementarnih ali nezavisnih mehanizama, smanjuje sklonost ka stvaranju trombotičnih masa. Tako se kombinacija aspirina i blokatora P2Y₁₂ receptora (najčešće klopidogrela) rutinski koristi u prevenciji ishemijskih događaja kod bolesnika sa akutnom koronarnom bolešću kao i kod onih koji idu na perkutanu koronarnu intervenciju .

Medjutim, u sekundarnoj prevenciji moždanog udara opasnost od moždanog krvavljenja kod upotrebe kombinacije više antiagregacionih lekova često nadmašuje efekat od sprečavanja novog ishemijskog MU. Poseban je problem što je rizik od krvavljenja naročito prisutan u ranoj fazi bolesti tj. neposredno posle AMU kada je ujedno i sklonost ka recidivu najveća, te i potreba za agresivnom sekundarnom prevencijom neophodna (8).

Interesantno je da, kada se radi o moždanom udaru, primena jednog pa i više antiagregacionih lekova ostvaruje najčešće skroman profilaktički efekat. Studije koje su pratile visoko rizične bolesnike sa AMU pokazale su da je aspirin smanjivao rizik od novog vaskularnog događaja za oko 25%, medjutim meta analiza koja se specifično bavila profilaktičnim dejstvom aspirina u poredjenju sa placeboom je pokazala da je ovaj efekat značajno manji i da je smanjenje rizika kod bolesnika sa TIA i AIMU svega oko 13%. Studije koje su se bavile ispitivanjem klopidogrela i kombinacije aspirina i dipiridamola u sekundarnoj prevenciji kod bolesnika sa AMU i TIA su pokazale da su obe ove terapijske mogućnosti superiornije u odnosu na aspirin ali da je apsolutna korist u suštini mala (5).

Razlozi za ovo su brojni i mogu da znače lošu komplijansu, farmakogenetske faktore, interakciju sa drugim lekovima, hiperreaktivnost trombocita i dr. Tako je na primer dokazano

da je smanjen odgovor na aspirin i/ili klopidogrel čest kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i to naročito onih koji imaju šećernu bolest (7,9).

Sve ovo je razlog da se u ovoj oblasti intenzivno traga za novim antiagregacionim lekovima koji bi bili efikasniji u zaustavljanju procesa trombogeneze ali i bezbedniji tj. sa manjim potencijalom ka izazivanju hemoragijskih događaja. Obzirom da se radi o lekovima koji se koriste u sekundarnoj prevenciji onda ne iznenadjuje činjenica da se veliki broj njih u fazi ispitivanja ne primenjuje kod bolesnika sa AMU ili TIA, a naročito ne u ranoj sekundarnoj prevenciji (prve dve nedelje posle AMU ili TIA), kada su bolesnici izrazito skloni intrakranijalnom krvavljenju. Izmedju ostalog ovo su verovatno i razlozi zašto se većina novih lekova ispituje na populaciji kardioloških bolesnika i za neurologe su interesantni najčešće kao lekovi koji možda smanjuju učestalost pojave moždanog udara.

Iz mnogobrojne grupe novih lekova u tekstu će biti pomenuti samo oni koji su na bilo koji način povezani sa moždanim udarom, bilo ishemijskim ili hemoragijskim.

Tromboxan A2 receptor antagonisti

Terutroban

Ovo je selektivni inhibitor tromboksana A2 receptora na trombocitima koji postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi 1-2 sata nakon peroralnog uzimanja, a poluživot mu je 6-10h (7).

PERFORM studija (The Prevention of Cerebrovascular and Cardiovascular Events of Ischemic Origin with Terutroban in Patients with a History of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack) je poredila efekat 30 mg. terutrobana sa 100 mg. aspirina u sekundarnoj prevenciji kod 19 119 bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom u prethodna 3 meseca , ili tranzitornim atakom u prethodnih 8 dana. Primarni cilj studije je bio praćenje efekta na pojavu fatalnog ili nefatalnog moždanog i srčanog udara i vaskularnu smrt (nije se računala smrt zbog krvavljenja u bilo kom obliku). Efikasnost terutrobana u sekundarnoj prevenciji je bila identična efikasnosti aspirina (11% bolesnika iz obe grupe je doživelo neki od događaja iz kombinovanog primarnog cilja) . Registrovano je blago povećanje učestalosti manjih krvavljenja sa terutrobanom ali nije bilo razlike u bezbednosti izmedju dva leka. Autori ove studije su zaključili da “aspirin ostaje zlatni standard antiagregacione terapije za sekundarnu prevenciju moždanog udara, obzirom na efikasnost, toleranciju i cenu” (10).

Blokatori ADP receptora (P2Y12 receptor antagonisti)

Najpoznatiji predstavnik ove grupe je lek klopidogrel za koji je poznato da ima relativno skroman antiagregacioni efekat, odložen početak delovanja, značajnu varijabilnost efikasnosti pri čemu čak postoje osobe kod kojih se registruje rezistencija na ovaj lek , često genetski determinisana (7,11). Sve ovo je bio potsticaj za iznalazjenjem novih lekova ove grupe, koji su efikasniji od klopidogrela.

Prasugrel

Prasugrel je peroralni tienopiridin treće generacije koji selektivno i ireverzibilno blokira P2Y12 receptor. Prednost ovog leka je brže započinjanje antiagregacionog efekta u odnosu

na klopido­grel i tiklo­pidin kao i duže i čak deset puta snažnije delovanje. Aktivan metabolit prasugrela već 15 minuta posle peroralnog uzimanja pokazuje značajnu efikasnost, a posle 30 minuta inhibira oko 20% agregacije trombocita. Posle pojedinačne doze prasugrel inhibira agregaciju trombocita značajno više nego posle pojedinačne doze klopido­grela (84% vs.49%). Veći stepen i konstantniju inhibiciju agregabilnosti trombocita prasugrel postiže i u odnosu na doze opterećenja klopido­grelom (6,7).

Oko 80% leka se neposredno nakon apsorpcije pretvara u aktivan metabolit u crevima pomoću enzima CYP3A a veoma je značajno da se metabolizam leka odvija nezavisno od enzimskog kompleksa CYP450, pa tako na dejstvo prasugrela ne utiču genski polomorfizam ili drugi lekovi (blokatori protonske pumpe, nesteroidni antiinflamatorni lekovi) kao što je to slučaj sa klopido­grelom.

Studije koje su ispitivale efikasnost ovog leka su uglavnom studije sekundarne prevencije kod kardioloških bolesnika, a samo u nekim od njih je kao ishod praćena i pojava moždanog udara. TRITON-TIMI 38 je studija koja je radjena na 13 608 bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom koji su pripremani za perkutanu koronarnu intervenciju i koji su lećeni klopido­grelom (300 mg. pa 75 mg.) ili prasugrelom (60 mg. pa 10 mg.) (7,12). Svi bolesnici su bili i na terapiji aspirinom. Prasugrel je u ovoj studiji pokazao značajno veću efikasnost i sprećavanju novog infarkta miokarda ali i znaćajno učestalija krvavljenja uključujući i ona koja su završena fatalno. Analize su pokazale da su se krvavljenja češće javljala kod osoba starijih od 75 godina, lakših od 60 kg., kao i onih koji su ranije imali akutni moždani udar ili TIA. Isključivanjem ovih grupa iz analiza, bezbednost prasugrela je bila identićna bezbednosti klopido­grela, te je to razlog što je primena prasugrela kontraindikovana u sekundarnoj prevenciji bolesnika sa moždanim udarom i TIA. Postoji ideja da se kod ovih „rizićnih“ bolesnika (sa moždanim udarom i lakši od 60 kg.) primeni duplo manja doza leka, tj. 5 mg. dnevno što bi možda smanjilo rizik od krvavljenja (12).

inaće je pokazano da je prasugrel lek koji je posebno efikasan kod bolesnika sa šećernom bolešću koji imaju pojaćanu reaktivnost trombocita i viši stepen rezistencije na klopido­grel (12).

Tikagrelor

Tikagrelor je netienopiridinski peroralni, reverzibilni, visoko selektivan i vrlo specifićan antagonist P2Y₁₂ receptora na trombocitima. Ovaj lek brzo zapoćinje antiagregaciono dejstvo i već posle 30 min. postiže inhibiciju agregacije koja odgovara dozi opterećenja od 300 ili 600 mg. klopido­grela. Maksimalno delovanje se postiže posle 2-4 sata i kratko traje. Poluživot leka je oko 12 sati te se stoga uzima 2 puta dnevno. Smatra se da je ovo znaćajna prednost jer nasuprot klopido­grelu i prasugrelu koji treba da se prekinu oko pet dana pre razlićitih hirurških intervencija (oko pet dana posle uzimanja leka se uspostavlja normalna hemostaza), tikagrelor može da se prekine 1-2 dana pre neophodne hirurške intervencije. S druge strane ovakvo delovanje leka nosi potencijalnu opasnost od trombotićnih događaja ukoliko pacijent ne uzme dozu leka na vreme. (7, 13).

PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) je klinička studija koja je ispitivala efikasnost tikagrelora u poređenju sa klopidoogrelom (svi pacijenti su bili i na aspirinu) na 18 624 bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (14). Pacijenti su na početku dobili doze opterećenja od 180 mg. tikagrelora i 300 klopidoogrela, a zatim doze održavanja od 2x90 mg. tikagrelora i 75 mg. klopidoogrela 6-12 meseci. Ova studija je pokazala da lečenje tikagrelorom u poređenju sa klopidoogrelom značajno smanjuje kardiovaskularnu smrt, učestalost infarkta miokarda ali ono što je za nas interesantno nema većeg uticaja na učestalost moždanog udara, koji se kod bolesnika lečenih tikagrelorom javio kod 1,5% a kod onih lečenih klopidoogrelom kod 1,3 % ($p=0,22$). Zapaženo je da se kod bolesnika lečenih tikagrelorom hemoragijski moždani udar javio kod 0,2% bolesnika, a kod onih lečenih klopidoogrelom kod 0,1%. Nije bilo značajnih razlika u pojavi velikih krvavljenja, ali je bilo više fatalnih intrakranijalnih krvavljenja u grupi sa tikagrelorom (0,1 tikagrelor a 0,01 klopidoogrel, $p=0,02$).

Neželjeni efekat tikagrelora pretstavlja dispneja koja je najčešće blaža i dozno zavisna, zatim asimptomatska bradikardija sa ventrikularnim pauzama i umereno povećanje nivoa urične kiseline (7,14).

Blokatori trombocitnih GP IIb/IIIa receptora

Abciximab

Ispitivanje ovog leka u trećoj fazi studije AbESTT-II je prekinuto pre vremena posle uključenih 808 bolesnika. Razlog za prekid studije je bila pojava značajno češćeg krvavljenja. Naime, u prvih pet dana nakon primene leka, kod čak 5,5% bolesnika kojima je lek dat intravenski u prvih pet sati posle početka MU javilo se simptomatsko ili fatalno intrakranijalno krvavljenje (0,5 % u placebo grupi) (15).

Tirofiban

Tirofiban je visoko selektivni antagonist glikoproteina IIb/IIIa, koji vrlo efikasno prevenira trombocitnu agregabilnost. Eksperimentalni modeli MU su pokazali da primena ovog leka smanjuje veličinu infarkta. Ovo je lek koji se daje bolesnicima sa akutnim koronarnim sindromom u prvih 48 časova bolesti. Pilot studije na malom broju bolesnika su pokazale da kod bolesnika sa MU tirofiban značajno smanjuje broj mikroembolusa kod bolesnika sa simptomatskom karotidnom lezijom i smanjuje zonu infarkta (16). U SaTIS studiji (Safety of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke) (16) 260 bolesnika je bilo na intravenskoj terapiji tirofibanom ili placeboom u prvih 3-22 časa od početka moždanog udara. Učestalost hemoragijske transformacije ili simptomatske hemoragije se nije razlikovala između dve grupe bolesnika (tirofiban vs placebo), a mortalitet posle 5 meseci je bio značajno manji u grupi lečenih tirofibanom (3 od 130 pacijenata što je 2,3%) u odnosu na lečene placeboom (11 od 126 što je 8,7%).

Blokatori trombocitnih PAR/1 receptora

Vorapaxar

Vorapaxar je peroralni selektivni antagonist PAR 1 receptora, koji je glavni receptor trombina na ljudskim trombocitima, i pokazano je da ovaj lek vrlo snažno inhibira trombinom

indukovanu agregaciju trombocita. Lek je ispitivan na 26 449 bolesnika koji su imali infarkt miokard (njih dve trećine), moždani udar (18% ispitivanih) ili bolest perifernih arterija (14%) što je dijagnostikovano u prethodnih 2 nedelje do 12 meseci. Pacijenti su dobijali 2,5 mg. Vorapaxara dnevno ili placebo, 94% pacijenata je bilo na aspirinu, najveći broj njih sa infarktomiokarda i na tienopiridinima a 0,7% je dobijalo prasugrel.

Posle 2 godine trajanja istraživanja analiza rezultata je pokazala značajnu pojavu intracerebralnih hemoragija kod bolesnika na vorapaxaru koji su prethodno imali moždani udar (ili ga dobili za vreme trajanja studije). U ovoj grupi intrakranijalnu hemoragiju je imalo 2,4% pacijenata koji su uzimali vorapaxar a 0,9% pacijenata onih koji su uzimali placebo ($p < 0,001$). Istraživanje je zatim nastavljeno i iz njega isključena grupa bolesnika sa MU. Na kraju studije je pokazano da se kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili rekurentna ishemija koja je zahtevala revaskularizaciju javljala značajno redje u grupi bolesnika koji su bili na vorapaxaru, ali da su oni takodje i u većem riziku od umerenog do teškog krvavljenja kao i od intrakranijalnog krvavljenja (17).

Zaključak (antiagregaciona terapija)

Poslednjih godina otkriveni su novi antiagregacioni lekovi koji su u prednosti u odnosu na postojeće, jer brže postižu dejstvo, neki su čak i do deset puta efikasniji (u odnosu na klopido-grel), ali su najčešće vrlo rizični, pa čak i kontraindikovani kod bolesnika sa moždanim udarom.

Svi ovi lekovi su testirani na kardiološkim bolesnicima, i redje bolesnicima sa moždanim udarom, bolesnici su istovremeno sa novim lekovima bili lečeni i konvencionalnom, opšteprihvaćenom profilaktičnom terapijom (aspirinom, ili čak kombinacijom aspirina i klopido-grela). Kako je i ranije pokazano da kombinacija antiagregacionih lekova kod bolesnika sa MU može često biti praćena intrakranijalnim krvavljenjima, to rezultati dobijeni sa novim lekovima nisu iznenađujući.

Nijedan od ovih lekova nije ispitivan u ranoj fazi moždanog udara, obzirom da je ovaj period, kao što je već naglašeno, najrizičniji za pojavu hemoragijskih komplikacija u CNSu (najčešće je prevencija novim lekom počinjala dve nedelje posle početka moždanog udara).

Dakle, možemo da zaključimo da za sada u ranoj sekundarnoj prevenciji moždanog udara ne postoje dokazi da su novi lekovi uspešniji od aspirina, jer u ovoj fazi bolesti oni nisu ni ispitivani. Kada je reč o kasnoj sekundarnoj prevenciji moždanog udara do sada je za većinu novih lekova pokazano da su značajno rizičniji u odnosu na do sada primenjivane. Međutim, obzirom da se radi o lekovima sa poboljšanim karakteristikama i najčešće snažnijim antiagregacionim dejstvom možda bi dobro dizajnirane studije koje bi se bavile samo pacijentima sa MU pokazale da su ovi lekovi značajne efikasnosti i u sekundarnoj prevenciji MU.

ANTIAGOAGULANTNI LEKOVI

Rana primena antikoagulatnih lekova u lečenju AIMU se ne preporučuje (1-3). Ne postoji studija na dovoljno velikom broju bolesnika tretiranih u prvih 12 h. bolesti koja bi opravdala primenu ove terapije u ranoj fazi AIMU. Cohrein analiza je na 24 studije sa 23

748 bolesnika koji su tretirani u prvih 48 sati heparinom, niskomolekularnim heparinima ili heparinoidima, oralnim antikoagulansima i inhibitorima trombina, je donela sledeći zaključak (18):

- ne postoje dokazi da rana primena antikoagulantnih lekova (AKL) smanjuje letalitet i stepen invaliditeta kod bolesnika sa AIMU.
- antikoagulantna terapija sprečava izvestan, manji broj rekurentnih AIMU (OR, 0.76; 95% CI, 0.65 do 0.88), ali je takodje uzrok povećanja broja simptomatskih intracerebralnih hemoragija (ICH) (OR, 2.55; 95% CI, 1.95 do 3.33).
- antikoagulantna terapija smanjuje učestalost plućne embolije, ali je ova korist manja u odnosu na povećanje učestalosti ekstrakranijalnih krvavljenja.
- analizirani podaci ne podržavaju rutinsku upotrebu ni jednog do sada dostupnog antikoagulansa u lečenju AIMU.
- nije identifikovana ni jedna grupa bolesnika koja ima jasnu korist od AK terapije u lečenju AIMU.
- aspirin je efikasan i siguran antitrombotičan lek u akutnoj fazi ishemijskog MU bilo koje etiologije.

Medjutim, postoji grupa bolesnika kod kojih se smatra da rana primena antikoagulantne terapije može biti indikovana i u ranoj fazi AIMU, da kod njih korist nadmašuje rizik i to su bolesnici sa veštačkim valvulama, trombotičnom masom u srcu, valvularnom atrijalnom fibrilacijom i teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom (19). Podrazumeva se da se kod ovih bolesnika terapija ne sme uključiti pre CT ili MR pregleda mozga kako bi se isključilo postojanje intracerebralne hemoragije, i verifikovala veličina ishemijske. Veliki MU i hipertenzija su najznačajniji faktori rizika za hemoragijsku transformaciju ili simptomatsku hemoragiju, te se smatra da je snižavanje arterijskog pritiska vrlo važno u sprečavanju krvavljenja u CNSu.

Kada je reč o prevenciji moždanog udara, onda je apsolutno dokazano da su antikoagulansi lekovi izbora kod moždanih udara kardioembolijske etiologije (1-3,5). Najčešći uzrok kardioembolijskog moždanog udara je nevalvularna atrijalna fibrilacija, obzirom da se radi o srčanoj aritmiji koja je veoma česta i javlja se kod oko 1- 1,5% opšte populacije, a značajno češće kod starijih, tako da preko 10% osoba starijih od 80 godina ima AF. Oko 5% bolesnika sa AF doživi prvi, a 12 % ponovljeni MU (20).

Meta analize studija koje su se bavile prevencijom MU kod bolesnika sa AF su pokazale da je relativno smanjenje rizika od pojave MU kod prevencije aspirinom oko 21%, a 65-70% kod prevencije vitamin K antagonistima (varfarin). Ovako dobra zaštita se postiže u primarnoj ali i u sekundarnoj prevenciji (20, 21).

Dakle, jasno je da je varfarin vrlo moćan lek u profilaksi moždanog udara, medjutim postoje brojni problemi vezani za njegovo uzimanje (19-22). Osnovni problem ovog leka je njegov relativno uzan terapijski opseg (PT INR 2-3), sa potencijalno mogućim životno ugrožavajućim stanjima kod subdoziranosti, kada se javlja ishemijski moždani udar, ili predozioranosti kada se javljaju različiti vidovi krvavljenja pa i intrakranijalna krvavljenja.

Problem sa varfarinom je i njegovo sporo započinjanje delovanja (nekoliko dana), kao i dugo zadržavanje u cirkulaciji, što može veoma da iskomplikuje eventualnu potrebu za hitnom hirurškom intervencijom. Takođe, lekovi iz ove grupe prave vrlo brojne interakcije sa drugima lekovima, ili sa hranom, što potencira ili smanjuje njihovo dejstvo. I najzad najveći problem sa varfarinom je činjenica da je tokom njegovog uzimanja neophodno redovno pratiti efikasnost leka određivanjem PT INR. Medjutim čak i kod osoba koje redovno uzimaju lek i kontrolišu INR pokazano je da njih 56 do 66 % ima INR u terapijskom opsegu.

Postavlja se pitanje kada je potrebno uključiti profilaktičnu antikoagulantnu terapiju kod bolesnika koji su doživeli kardioembolijski AMU. Jasno je da su obzirom na činjenicu da su dobili MU, (što znači da je CHADS skor najmanje 2 poena) u apsolutnom indikacionom području za primenu antikoagulantne terapije. Problem je utoliko veći što se procenjuje da je rizik od ranog rekurentnog AIMU (novi embolijski u prve dve nedelje bolesti) kod bolesnika sa AF 0.1%-1.3% dnevno (veći nego kod bilo koje druge etiologije AIMU) kada je najveći rizik i od hemoragijske transformacije infarkta. Ova transformacija može biti vrlo masivna i praćena značajnim kliničkim pogoršanjem kada je reč o simptomatskoj hemoragiji.

Meta analize (21) su pokazale da uključivanje antikoagulatne terapije rano nakon MU nesignifikantno smanjuje učestalost kardioembolijskih MU, ali povećava učestalost intrakranijalnih krvavljenja. Takođe je pokazano da u tom ranom periodu ne postoji značajna razlika u efikasnosti antikoagulatne terapije i aspirina, te se u svim vodičima savetuje rano lečenje aspirinom, a uključivanje antikoagulatne terapije dve nedelje posle početka AIMU (1-3).

Sve ovo je razlog intezivnog traganja za novim antikoagulatnim lekovima koji bi bili efikasni kao antagonisti vitamina K, ali sa manje pre svega hemoragijskih komplikacija, pa samim tim i bezbedniji za primenu i u ranoj fazi moždanog udara.

Inhibitori trombina

Dabigatran

Dabigatran je direktan peroralni kompetitivni inhibitor trombina čiji je poluživot 12 to 17 časova. Njegova farmakokinetika je predvidiva i zato se primenjuje u fiksnoj dozi, dva puta dnevno i ne zahteva monitoring. Farmakokinetika leka je vezana za funkciju bubrega i zato je pre uvođenja leka potrebna provera funkcije bubrega, što treba činiti i tokom uzimanja terapije, najmanje jednom godišnje.

Nasuprot varfarinu dabigatran se ne metaboliše preko citohrom P450 (CYP3A4) sistema pa je i interakcija sa drugim lekovima značajno manja, mada inhibitori p-glikoproteina kao što su dronedron, ketokonazol, amiodaron, verapamil i kvinidin mogu da povećaju koncentraciju dabigatrana, a rifampicin da smanji njegovo dejstvo (19,23).

Najznačajnija klinička studija koja je ispitivala dejstvo dabigatrana je RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) koja je poredila dejstvo varfarina sa dve doze dabigatrana od 110 mg. i 150 mg. 2 puta dnevno, kod bolesnika sa AF i najmanje još jednim faktorom rizika za AMU (24).

Ispitano je 18 113 bolesnika, a iz studije su isključeni oni koji su imali AMU u prethodnih 14 dana ili težak AMU u poslednjih 6 meseci, klirens kreatinina ispod 30 ml/min, povišen rizik od krvavljenja ili akutnu bolest jetre. Studija je pokazala da dabigatran u dozi od 2x110 mg. nije inferioran u odnosu na varfarin u sprečavanju pojave moždanog udara ili sistemske embolizacije, a da je doza od 2x150 mg. dabigatrana superiorna u odnosu na varfarin (RR, 0.66; 95% CI, 0.53– 0.82). Ono što je za nas posebno značajno je da je u poredjenju sa varfarinom pojava hemoragijskog MU značajno manja sa obe doze leka. Takođe postoji trend sniženja ukupnog mortaliteta u grupi sa višom dozom dabigatrana. Pojava velikih krvavljenja je redja u grupi lečenih sa 2x110 mg. dabigatrana u odnosu na varfarin, a slična kod lečenih sa 2x 150 mg. dabigatrana. Gastrointestinalna krvavljenja su češća kod lečenih sa većom dozom leka (u odnosu na varfarin) a podjednaka kod niže doze dabigatrana i varfarina.

Analiza podgrupe RE-LY studije od 3623 bolesnika sa o prethodnim AIMu ili TIA je pokazala da su efikasnost i bezbednost leka identične onoj koja je dobijena u glavnoj RE-LY studiji (25). To znači da je dabigatran efikasan kao varfarin ali sa značajno manje hemoragijskih AMU. Takođe, sa varfarinom ICH je značajno češća u sekundarnoj nego u primarnoj prevenciji, što nije slučaj sa dabigatranom a dabigatran 2x110 mg. je superiorniji od dabigatrana 2x150 mg. kada se radi o bezbednosti (sigurnosti).

Obzirom na sve navedeno preporučuje se doza od 150 mg. 2 puta dnevno u cilju primarne i sekundarne prevencije MU kod bolesnika sa AF, ali se kod osoba preko 80 godina starosti i onih sa klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min savetuje manja doza od 2x110 mg. Takođe osobe sa gastritisom i ezofagitisom treba da uzimaju manju dozu leka. Manja doza leka se daje i bolesnicima koji se istovremeno leče sa verapmilom. Osobe sa telesnom masom ispod 50 kg. mogu biti lečene većom dozom ali uz kontinuirano praćenje tokom terapije (26,27).

Kao što je već rečeno lek nije ispitivan u ranoj sekundarnoj prevenciji, ali Huisman sa saradnicima predlaže da se kod blagog MU lek uvede između 3 i 5 dana, kod umerenog od 5-7 dana, a dve nedelje posle teškog MU. (Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice (27).

Inhibitori faktora Xa

Apixaban

Apixaban je peroralni direktan, kompetitivni inhibitor faktora Xa. Ovaj lek ima poluživot od 8-15 časova, farmakokinetiku koja se može predvideti pa se i on daje u fiksnoj dozi bez potrebe za monitoringom. Apixaban se metaboliše preko CYP3A4 te njegovo dejstvo može da bude inhibirano ili indukovano sa lekovima koji se metabolišu istim putem (19,23).

Apixaban je ispitivan u poredjenju sa aspirinom u AVERROES studiji (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment). Studija je ispitivala 5599 pacijenata i zaključila da je apixaban superiorniji od aspirina za prevenciju moždanog udara (pre svega primarnu) ili sistemske embolizma, sa sličnom učestalošću velikih krvavljenja (28).

U studiji je učestvovalo svega 14% bolesnika sa prethodnim MU ili TIA (najmanje 10 dana pre uključivanje u studiju) i dobijeni su slični rezultati kao i u primarnoj prevenciji.

ARISTOTLE studija je ispitala efikasnost apixabana u poredjenju sa varfarinom u prevenciji ishemijskog ili hemoragijskog AMU ili sistemskog embolizma kod bolesnika sa AF i najmanje još jednom faktorom rizika za AMU.

Među 18201 pacijenta je pokazano da je apixaban superioran u donosu na varfarin u sprečavanju emboilijskog MU, ali pre svega hemoragijskog MU (redukcija od 49%), uz manje velikih krvavljenja i smrti. Analiza podgrupe pacijenata sa ranijim AMU ili TIA je pokazala slične rezultate (29).

Rivaroxaban

Rivaroxaban je peroralni, direktan inhibitor faktora Xa. Poluživot mu je 5-9 časova i kao i ostali novi peroralni antikoagulansi primenjuje se u fiksnoj dozi bez potrebe za monitoringom koagulacije. Kao i apixaban i on se metaboliše preko CYP3A4 sistema (19,23).

ROCKET AF studija (The Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation) je ispitala 14 264 pacijenata sa nevalvularnom AF koji su bili sa umerenim ili visokim rizikom za MU (55 % bolesnika je imalo MU, TIA ili sistemsku embolizaciju, a ostali su imali dva dodatna faktora rizika). Pacijenti su lečeni rivaroxabanom ili varfarinom, a imali su CHADS2 skor 3,5 što je više nego u studijama koje su se bavile ispitivanjem dabigatrana i apixabana. Ovom studijom je pokazano da rivaroxaban nije inerioran po efikasnosti u odnosu na varfarin, i da ne postoji razlika u pojavi velikih krvavljenja, mada je inrakranijalno i fatalno krvavljenje bilo nešto redje u grupi lečenih rivaroxabanom (30).

Dabigatran je jedini iz grupe novih antikoagulatnih lekova koji se pojavio u Srbiji za prevenciju moždanog udara kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, najviše je do sada ispitan, prvi je od strane FDA registrovan za ovu indikaciju, te je to i razlog zašto je najveći deo teksta posvećen ovom leku.

Zaključak (antikoagulantna terapija)

Za razliku od novih antiagregacionih lekova novi antikoagulatni lekovi su značajno unapredili sekundarnu prevenciju kod bolesnika sa moždanim udarom. Osim što je njihova efikasnost identična efikasnosti varfarina, pa čak i nešto veća, posebno je značajno da su ovi lekovi bezbedniji sa aspekta pojave hemoragijskih događaja. Medjutim, ni ova grupa lekova nije ispitivana u ranoj fazi moždanog udara, tako da u tom smislu ne postoje preporuke kada ih treba uvesti u terapiju.

Veoma je važno što iz brojnih studija o novim antikoagulatnim lekovima možemo da zaključimo da su definisane dve grupe pacijenata kada se radi o sekundarnoj prevenciji MU antikoagulansima (31).

Prva grupa predstavlja one bolesnike koji treba da nastave lečenje sa varfarinom i to su:

- oni koji su dobro regulisani (PT INR u terapijskom opsegu, bez embolijskih događaja)
- oni koji žele da nastave terapiju
- pacijenti sa oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens < 30ml/min)

- oni koji moraju da uzimaju lekove koji su kontraindikovani sa novim antikoagulansima (ketokonazol).
 - bolesnici sa drugom indikacijom za antikoagulatne lekove npr. sa veštačkim valvulama i
 - oni koji ne mogu da plate lek.
- Druga grupa su bolesnici koji bi trebalo da uzimaju nove antikoagulantne lekove i to su:
- pacijenti sa TIA ili AMU (kod njih su NAKL superiorni u odnosu na varfarin i apsolutna korist je veća jer je to grupa koja je u većem riziku od novog AMU).
 - pacijenti koji su u povećanom riziku od ICH: (ICH u prošlosti-sa izvesnim oprezom jer oni nisu ispitivani u randomizovanim studijama i oni koji imaju bolest malih krvnih sudova mozga)
 - pacijenti koji su loše kontrolisani na varfarinu.
 - pacijenti koji ne mogu, ne žele i neće redovno da kontrolišu PT INR.

REFERENCE

1. European Stroke Organisation Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457–507.
2. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:630S–669S
3. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attac: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:227-276.
4. Yip S, Benavente O. Antiplatelet Agents for Stroke Prevention. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 475-478.
5. Davis MS, Donnan GA. Secondary Prevention after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attac. *N Engl J Med* 2012; 366:1914-22.
6. Siller-Matula JM, Krumphuber J and Jilma B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. *British Journal of Pharmacology* 2010; 159: 502-517.
7. Weitz JI, Eikelboom JW and Samama MM. New Antithrombotic Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th.ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: e120S-e151S.
8. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F et al. Early Hemorrhagic Transformation of Brain Infarction: Rate, Predictive Factors and Influence on Clinical Outcome: Results of Prospective Multicenter Study. *Stroke* 2008;39:2249-2256.
9. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367:606-617.
10. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A et al Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011; 377: 2013 – 2022.
11. Meschia JF. Pharmacogenetics and Stroke. *Stroke*. 2009;40:3641-3645.)

12. John, J, and Koshy SG. Current Oral Antiplatelets: Focus on Prasugrel. *J Am Board Fam Med* 2012;25:343-349
13. Marczevski M, Postula M, Kosior D. Novel antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular complications- focus on Ticagrelor. *Vascular Health and Risk Management* 2010;6: 419-429.
14. Wallentin L, Becker B, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with Coronary Syndromes *NEJM* 2009;361:1045-57.
15. Diener HC, Weber R, Weimar C, Rother J. Secondary prevention in the acute and early chronic phase after ischaemic stroke and transient ischaemic attacks with antiplatelet drugs- is antiplatelet monotherapy still reasonable? *Int J Clin Pract* 2011; 65:531-535.
16. Siebler M, Hennerici G, Schneider D et al. Safety of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke: The SaTIS Trial. *Stroke* 2011; 42: 2388-2392.
17. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2012; 366: 1404-13.
18. Sandercock P, Consuell C, Kammal AK. Antikoagulants for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4.
19. Cervera A. And Chamorro A. Antithrombotic Therapy in Cardiac Embolism. *Current Cardiology Reviews* 2010;6: 227-237.
20. Lip GYH. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011; 9(suppl.1): 344-351.
21. Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;12: 857-867.
22. Font MA, Krupinski J and Arboix A. Antithrombotic Medication for Cardioembolic Stroke Prevention. *Stroke Research and Treatment* 2011; (2011) Article ID 607852.
23. Katsnelson M, Sacco R, Moscucci M. Progress for Stroke Prevention With Atrial Fibrillation-Emergence of Alternative Oral Antikoagulants. *Stroke* 2012;43:1179-1185.
24. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151
25. Diener HC, Conolly S, Ezekowitz M. Et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010;12:1157-63.
26. Furie KL, Goldstein LB, Alberts GW et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke* 2012; published online August 2.
27. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemostasis* 2012;5:838-47.
28. Diener HC, Eikelboom J, Conolly S. et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2012;3: 225-231.

29. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC. et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;6:503-511.
30. Patel MR, Mhaffey KW, Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365: 883-91.
31. Diener HC, Eikelboom J, Granger CB and Hacke W. The king is dead (warfarin): direct thrombin and factor Xa inhibitors: the next Diadochian War? *International Journal of Stroke* 2012; 7: 139–141.

MEHANIČKA REKANALIZACIJA, STENT, INTRAARTERIJSKA ILI INTRAVENSKA TROMBOLIZA U LEČENJU AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA – ŠTA JE DOKAZANO?

Dejana R. Jovanović

Urgentna neurologija, Klinika za neurologiju, KC Srbije

UVOD

Akutni moždani udar je jedan od najčećih uzroka smrtnosti u opštoj populaciji razvijenih zemalja, a procenjuje se da godišnje više od 20 miliona ljudi u svetu oboli i oko 5,7 miliona premine usled ove bolesti.[1] Prema istraživanju Framingamske studije jedna od pet sredovećnih žena i jedan od šest muškaraca će doživeti moždani udar do kraja života.[2] Najčeći razlog nastanka moždanog udara je trombotična okluzija intra ili ekstrakranijalnih segmenata arterija vrata i mozga.

Blagovremena rekanalizacija okludirane arterije je jedina efikasna terapija akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) koja može obezbediti klinički oporavak bolesnika. Cilj lećenja AIMU je da se ponovo obezbedi delimičan ili potpuni protok kroz okludiranu arteriju u što kraćem vremenskom periodu i time omogući da se saćuva moždano tkivo od preteće ishemijske u zoni penumbre. Uspešnost efekta rekanalizacije ne zavisi samo od stepena rekanalizacije već i od vremena u kome je ona postignuta i pojave hemoragijske transformacije infarkta. Tvrdnja «vreme je mozak» je osnova svih terapijskih pokušaja u poslenjih oko deceniju i po. Uspešno uvođenje intravenske trombolize (IVT) u lećenje AIMU pre 16 godina ukinulo je vekovni terapijski nihilizam koji je pratio ovu tešku bolest.[3] IVT se danas smatra standardom u terapiji AIMU, ali je daleko od idealne zbog kratkog terapijskog prozora od 4,5 sata u kome može da se primeni i znaćajno ogranićenog rekanalizacionog potencijala kada su u pitanju veliki i srednji cerebralni krvni sudovi. Potpuna ili delimićna arterijska rekanalizacija se postiže kod oko 20-40% bolesnika sa AIMU lećenih IVT i kod 50-90% bolesnika lećenih endovaskularnim tehnikama.[4] Međutim, uspostavljanje rekanalizacije ne dovodi obavezno i do reperfuzije moždanog tkiva. Odsustvo reperfuzije posle uspostavljanja rane rekanalizacije može biti posledica multiplih distalnih embolizacija razgrađenog tromba, blokade mikrocirkulacije ili ubrzanog razvoja infarkta u zoni penumbre.[5] Moguće su i neželjene «reperfuzione lezije» usled oštećenja hematoencefalne barijere, hemoragijske transformacije infarkta i masivnog edema mozga. Uprkos ovim potencijalno negativnim efektima reperfuzije, rekanalizacija ostaje preduslov povoljnog terapijskog odgovora svih rekanalizacionih tehnika koje se danas primenjuju. Meta analiza 52 studije koja je obuhvatila oko 2066 bolesnika sa AIMU lećenih trombolizom, pokazala je da su bolesnici kod kojih je postignuta uspešna rekanalizacija imali 4,4 puta veću verovatnoću da budu nezavisni i oko 4 puta manju mogućnost smrtnog ishoda u poređenju sa bolesnicima kod kojih nije postignuta rekanalizacija.[6]

U cilju postizanja brže i bolje reperfuzije istraživanja su usmerena na postizanje veće efikasnosti IVT, kombinovanje sistemske i intraarterijske trombolize (IAT), a poslednjih decenija razvijene su i brojne endovaskularne tehnike. Koja je od ovih metoda efikasnija, koji su im nedostaci i kada ih preporučiti u lečenju AIMU nije još potpuno definisano. Cilj ovog rada je da prikaže postupke i metode kojima se može postići bolja terapijska efikasnost savremenih rekanalizacionih metoda.

INTRAVENSKA TROMBOLIZA

a. Poboljšanje organizacije za efikasniju primenu IVT

Jedina dokazana i preporučena terapija AIMU je primena IVT u prvih 3 sata. Efikasnost ove terapije u periodu od 3-4,5 sata potvrđena je rezultatima ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study) studije, dok posle tog vremena primena IVT u lečenju AIMU ne samo da nije efikasna već može biti i štetna.[7,8] Ipak mora se imati u vidu da primena IVT u prvih 3 sata od nastanka AIMU poboljšava ishod 29 od 100 lečenih bolesnika, a u periodu od 3 – 4,5 sata kod samo 14 od 100 bolesnika.[4] Ovo vremensko ograničenje efikasnosti IVT u lečenju AIMU nalaže popularizaciju simptoma moždanog udara, njihovo rano prepoznavanje, što ranije obaveštavanje SHP i što brži transport u regionalnu ustanovu koja primenjuje IVT. U bolnicama je od prioritarnog značaja smanjiti vreme od ulaska u bolnicu do započinjanja terapije na ne više od 45-60 min, a postoje i ustanove u kojima je to vreme 20 min. Uvodjenje IVT u praksu nije uvek lako, jer pored sistemskih promena u organizaciji prihvatanja i lečenja bolesnika sa AIMU, potrebno je savladati otpor lekara SHP da po najvećem prioritetu transportuju bolesnika sa AIMU, otpor neurologa da hitno reaguje po dolasku bolesnika sa AIMU u bolnicu ili otpor radiologa da odmah omogući i pročita nalaz CTa. Dobrom intrahospitalnom organizacijom (obaveštavanje bolnice unapred o dolasku bolesnika i aktiviranje tima za moždani udar, brzo izvodjenje i interpretacija CT glave, upotreba specifičnih protokola za primenu IVT, ubrzana priprema leka, naknadno obaveštavanje osoblja o pozitivnim efektima terapije), razvijanjem mreža jedinica za lečenje moždanog udara i upornošću i posvećenošću timova za lečenje moždanog udara primena IVT je u nekim centrima porasla sa 1-2% na 5-20% svih bolesnika sa AIMU.[4] Smatra se da se IVT može primeniti kod 8-15% svih bolesnika sa AIMU i čak kod 30-50% onih sa umerenim do teškim neurološkim deficitom.

b. Proširenje populacije bolesnika sa AIMU za primenu IVT

Povećanja broja bolesnika kod kojih se može primeniti IVT može se postići i pronalaženjem bolesnika kod kojih ova terapija može biti efikasna i van uobičajenih indikacija za njenu primenu. Jedna mogućnost je da se primena IVT proširi i na **bolesnike sa blagim deficitom (NIHSS 2-5) ili deficitom koji se brzo oporavlja**. Naime, u jednom populacionom istraživanju čak 67% bolesnika sa AIMU je imalo deficit čiji je NIHSS < 5 poena, a u hospitalnoj populaciji bolesnika sa AIMU medijana NIHSS je bila 5-6.[9,10] U ovu grupu bolesnika spadaju i bolesnici sa izolovanom hemianopsijom ili izolovanom disfazijom koje mogu predstavljati značajan funkcionalni deficit, pa se smatra da IVT treba primeniti kod

bolesnika sa AIMU ovakve kliničke prezentacije. Takođe, multiple studije su pokazale da se kod 25-40% bolesnika sa AIMU sa blagim ili deficitom koji se brzo oporavlja, kod kojih nije primenjena IVT, naknadno razvijao težak neurološki deficit sa lošim funkcionalnim ishodom.[11] Na kraju, u prilog primene IVT u ovoj grupi bolesnika ide i činjenica da je hemoragijska transformacija infarkta kod primene IVT direktno proporcionalna volumenu infarktne lezije, pa je tako i rizik za nastanak simptomatske intracerebralne hemoragije (ICH) kod bolesnika sa blagim deficitom mali.[4]

Primena trombolize se može proširiti i na selekcionisane **bolesnike sa AIMU kod kojih su simptomi počeli pre više od 4,5 sata**. Ovo se odnosi na utvrđivanje postojanje zone penumbre i posle ovog vremena gde bi primena trombolize mogla biti efikasna. Poznato je da u prvih 3 sata od nastanka simptoma postoji kod gotovo svakog bolesnika deo penumbre koja se može sačuvati od progresije u infarktnu leziju, a da posle 12-24h gotovo nijedan bolesnik nema više zonu penumbre na koju bi se moglo delovati reperfuzionom terapijom.[4] U selekciji ovih bolesnika koriste se MR tehnike kojima se utvrđuje postojanje neusaglašenosti perfuzionog i difuzionog deficita, tj. utvrđuje se postojanje ishemijske penumbre. Dve randomizovane studije su pokazale efikasnost primene IVT kod bolesnika sa AIMU u periodu od 3-6 sati koji su imali difuziono-perfuzionu MR neusaglašenost. DEFUSE (Diffusion Weighted Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution) studija je pokazala nekoliko tipičnih MR nalaza koji određuju efikasnost primene IVT, ali i da bolesnici sa okluzijom ACM ili okluzijom ACI imaju mali procenat parcijalne ili potpune rekanalizacije posle primene IVT u periodu od 3-6 sati od nastanka simptoma.[12] EPITHET (Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial) studija je pokazala da je reperfuzija u periodu od 3-6 sati od nastanka simptoma kod bolesnika lečenih sa IVT daleko češća, kao i da ovi bolesnici imaju manji porast infarktne lezije i bolji funkcionalni ishod u poredjenju sa bolesnicima kod kojih reperfuzija nije postignuta.[13] Primena IVT u produženom terapijskom prozoru na osnovu difuziono-perfuzione neusaglašenosti se još uvek smatra eksperimentalnom i ne preporučuje za rutinsku upotrebu.

U regionima gde su bolnički centri sa kvalifikovanim kadrom udaljeni od manjih regionalnih centara kao efikasna metoda povećanja broja bolesnika sa AIMU lečenih IVT pokazala se **telemedicina**. Ovim putem moguće je regrutovati bolesnike sa AIMU iz ruralnih krajeva i u optimalnom terapijskom prozoru primeniti IVT pod nadzorom specijalizovanih neurologa i radiologa iz većih centara.[14]

U toku je utvrđivanje isplativosti uvođenja **portabilnih CT i TCD aparata** u pre-hospitalnim uslovima.

c. Farmakološko poboljšanje efikasnosti dejstva trombolitika

Farmakološke strategije za poboljšanje rekanalizacije kod primene IVT podrazumevaju primenu novih vrsta trombolitika, ultrazvučno pojačanje efekta dejstva IVT i udruženu primenu trombolitika sa antiagregacionim i antikoagulantnim preparatima.

Novi trombolitici. Ograničen rekanalizacioni potencijal alteplaze i njen rizik od krvavljenja inicirali su istraživanja novih trombolitika koji imaju veću fibrinsku specifičnost i

manje hemoragijskih komplikacija, pa time otvaraju mogućnost proširenja terapijskog prozora za njihovu primenu. Do sada je ispitivano 7 novih trombolitika, s tim da su dalja istraživanja prekinuta za alfinperazu, V10153, mikroplazmin i prourokinazu.[4] Preparati čija su klinička istraživanja u toku ili nedavno završena su tenektoplaza, dezmotoplaza i plazmin.

Tenektoplaza je genetska modifikacija alteplaze koja ima 14 puta veću fibrinsku specifičnost koja omogućava bržu i kompletniju lizu tromba i manje hemoragijskih komplikacija, jer ne dovodi do sistemske aktivacije plazminogena i stvaranja plazmina, kao što to radi alteplaza.[15] Ona ima i duži poluživot, pa je moguća njena primena u vidu pojedinačne bolus doze. Nekoliko pilot studija je pokazalo da primena tenektoplaze ima veću efikasnost i manji stepen hemoragijskih komplikacija u odnosu na alteplazu.[4,5] Poslednja koja je to potvrdila je australijska studija objavljena početkom ove godine u kojoj je 75 bolesnika randomizovano da primi alteplazu u standardnoj dozi ili tenektoplazu u dozi od 0,1 mg/kg ili dozi od 0,25 mg/kg.[16] Obe grupe lečene tenektoplazom su u poređenju sa alteplazom pokazale veći stepen reperfuzije posle prvih 24h (79% vs.55%), značajno češću parcijalnu ili potpunu arterijsku rekanalizaciju (88% vs. 68%) i veći klinički oporavak u prvih 24h. Doza tenektoplaze od 0,25 mg/kg je bila superiornija u odnosu na druge dve grupe prema svim parametrima funkcionalnog ishoda posle 90 dana i nije bilo razlike u učestalosti hemoragijskih komplikacija između sve tri ispitivane grupe.

Dezmotoplaza je jedna od 4 proteaze koja se nalazi u pljuvački slepog miša *Desmodus rotundus*. Njena katalitička uloga je isključivo zavisna od prisustva fibrina kao kofaktora i omogućava bržu i trajniju rekanalizaciju u poređenju sa alteplazom. DIAS (Desmotoplase in Acute Ischemic Stroke) I i DIAS II su studije u kojima nije pokazana veća efikasnost dezmotoplaze u poređenju sa placeboom u periodu od 3-9 sati od nastanka AIMU kod bolesnika sa perfuzionim CT deficitom ili MR difuziono-perfuzionom neusaglašenosti.[17,18] U toku je DIAS III/IV koja treba da odgovori o efikasnosti dezmotoplaze u poređenju sa alteplazom kod bolesnika sa AIMU i verifikovanom arterijskom okluzijom.[5]

Humani plazmin je preparat koji je razvijen da bi se izbegla zavisnost fibrinolitičkog efekta od raspoloživosti plazminogena od koga se pod dejstvom uobičajenih trombolitika stvara endogeni plazmin koji dovodi do lize tromba. Međutim, postojanje cirkulišućeg antiplazmina onemogućava njegovu IV primenu i pogodan je samo kao preparat za IAT. U toku je klinička studija koja treba da uporedi efikasnost tri različite doze humanog plazmina prema placebo kod okluzije ACM u prvih 8,5 sati od nastanka simptoma AIMU.[4]

Sonotromboliza. Ultrazvučno pojačanje trombolitičkog efekta alteplaze je dokazano u više randomizovanih i nerandomizovanih studija.[19]. Primena ultrazvuka u toku primene alteplaze pospešuje njen transport u tromb, potencira razlaganje fibrinskih polimera i vezivanje alteplaze za fibrin. CLOTBUST (Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia Using Transcranial Ultrasound and Systemic t-PA) je randomizovana studija koja je koristila kontinuiran ultrazvuk TCDa od 2 MHz u periodu od 2 sata tokom i posle primene trombolize, i pokazala je značajno veću učestalost potpune ili delimične rekanalizacije kod bolesnika sa AIMU lečenih kombinacijom ultrazvuka i alteplaze u odnosu na bolesnike koji su lečeni samo alteplazom (83% vs. 50%).[20] Obe grupe bolesnika su imale istu učestalost ICH kao

komplikacije. Ipak, sonotromboliza se za sada ne preporučuje za rutinsko lečenje bolesnika sa AIMU.

Ovaj povoljan efekat ultrazvuka ispitivan je i u okviru IMS II studije tako što je uz pomoć mikroinfuzionih EKOS katetera ultrazvuk primenjivan intravaskularno tokom primene IAT, kojoj je prethodila IVT.[21] Na ovaj način kompletna rekanalizacija je postignuta u čak 69% bolesnika u poredjenju sa 53% kod onih koji su lečeni kombinovanom metodom IVT i IAT bez primene ultrazvuka.

Kombinovane farmakoterapijske strategije. Kombinovana primena trombolitika sa drugim antitrombotičnim preparatima ima za cilj da postigne veću učestalost arterijske rekanalizacije, smanjenje doze trombolitika i redju pojavu reokluzija, fenomena odsustva protoka u mikrocirkulatornom koritu ili nastanka ICH. Poslednjih godina objavljeno je nekoliko pilot studija koje su ispitivale kombinacije IVT u manjoj ili standardnoj dozi sa nekim od GPIIb/IIIa trombocitnim inhibitorima (tirofiban, absiksimab, eptifibatid) ili inhibitorima trombina (argatroban).[4] Sve ove studije su pokazale visok stepen bezbednosti i veći rekanalizacioni potencijal ovih kombinacija u odnosu na standardnu IVT.

INTRAARTERIJSKA TROMBOLIZA

Intraarterijska primena trombolitika uz pomoć mikrokatetera omogućava njihovo isporučivanje proksimalno, distalno ili u sam tromb koji okludira krvni sud. Od trombolitika se koriste prourokinaza, urokinaza ili alteplaza. Potencijalne prednosti IAT u odnosu na IVT su mogućnost isporučivanja većih koncentracija trombolitika u sam tromb uz istovremenu manju sistemsku izloženost, mogućnost da se mikrokateterom obavi mehaničko razlaganje tromba, da se u istom aktu utvrdi vaskularna anatomija, lokalizacija okluzivnih promena i kolateralni protok, kao i preciziranje vremena i stepena kada je uspostavljena arterijska rekanalizacija.[4] Nedostaci IAT su mogućnost da se kateterom ošteti krvni sud, potreba da se tokom izvođenja intervencije koristi heparin i povećanja sklonosti ka hemoragijskim transformacijama infarkta, odlaganje vremena početka trombolize i mogućnost izvođenja uglavnom u tercijarnim centrima.[4,5]

Primena IAT u rutinsku praksu uvedena je preko PROACT II studije u kojoj je upoređen ishod bolesnika sa AIMU lečenih intraarterijskom primenom prourokinaze sa heparinom, prema grupi bolesnika kod kojih je intraarterijski primenjen samo heparin.[22] Bolesnici lečeni prourokinazom su imali značajno bolji ishod posle 90 dana, veći stepen arterijske rekanalizacije, ali i veću učestalost simptomatskih ICH koje nisu povećavale mortalitet bolesnika. Meta analiza 5 randomizovanih studija sa ukupno oko 395 bolesnika je pokazala da primena IAT daje dva puta veću šansu za dobar ishod bolesnika i 6 puta veću šansu za potpunu ili delimičnu rekanalizaciju.[23]

I pored ovih dobrih preliminarnih rezultata na manjem broju bolesnika, IAT nije preporučena za primenu dok se ne sprovede randomizovana studija na većem broju bolesnika. Ipak, IAT se često koristi u rutinskoj praksi u mnogim centrima širom sveta za lečenje bolesnika sa AIMU sa okluzijom distalne ACI ili proksimalnog segmenta ACM u prvih 6 sati ili u prvih 24 sata od nastanka simptoma kod bolesnika sa okluzijom AB.[24]

Kombinacija IVT i IAT. Poznato je da odlaganje primene trombolitika značajno smanjuje šansu za rekanalizaciju i dobar ishod bolesnika sa AIMU, a činjenica je i da za izvođenje IAT treba zadovoljiti više uslova zbog kojih se kasnije započinje sa njenom primenom u odnosu na IVT. Poslednjih godina u nekoliko istraživanja je testirana tzv. «terapija premošćavanja» u kojoj se započinje sa manjim dozama trombolitika intravenski, a zatim nastavlja sa IAT ukoliko nije postignuta rekanalizacija. Efikasnost ove kombinovane terapije su ispitivale IMS (Interventional Management of Stroke) I i II studije.[21,25] Inicijalno je u prvih 3 sata od nastanka AIMU primenjivana IVT sa alteplazom u dozi od 0,6 mg/kg u toku 30 minuta, a zatim je u roku od 5 sati od prvih simptoma nastavljano sa IAT ukoliko se angiografski vizuelizuje postojanje tromba. Međutim, rezultati ovih studija su pokazale samo umeren trend ka boljem ishodu bolesnika lečenih kombinovanom IVT i IAT terapijom u odnosu na standardnu IVT. Zato je naknadno pokrenuta IMS III randomizovana studija koja je inicijalno trebala da uporedi efekat kombinovane IVT i IAT u prvih 3 sata prema standardnoj IVT, ali je ona prekinuta ove godine posle oko 2/3 regrutovanih bolesnika zbog odsustva značajne razlike između ove dve terapijske strategije.[26]

AHA preporuke za IAT [27]:

1. IAT je indikovana kod selekcionisanih bolesnika sa velikim AIMU usled okluzije ACM u periodu od prvih 6 sati od nastanka simptoma (Klasa I, Nivo dokaza B)
2. IAT može biti razumna opcija za bolesnike koji imaju kontraindikacije za IVT, kao što je nedavna veća hirurška intervencija (Klasa Iia, Nivo dokaza C)
3. Mogućnost izvodjenja IAT ne treba da smanji učestalost primene IVT, kada postoje indikacije za njenu primenu (Klasa I, Nivo dokaza A)
4. Primena IAT treba da se sprovodi u centrima sa iskustvom gde postoji mogućnost brzog izvodjenja cerebralne angiografije od strane kvalifikovanog neuroradiologa (Klasa I, Nivo dokaza C)

MEHANIČKE ENDOVASKULARNE INTERVENCIJE

Mehaničke endovaskularne intervencije imaju niz prednosti nad IAT kao što su brže uspostavljanje rekanalizacije u roku od nekoliko minuta, veća efikasnost u razlaganju velikih trombotičnih masa u proksimalnim segmentima velikih arterija i manji rizik za sistemska i intrakranijalna krvavljenja.[4] U slučaju da se ne koristi trombolitik, terapijski prozor kod mehaničkih trombektomija je duži – oko 6-8 sati, a moguća je njena primena i kod bolesnika sa nedavnim hirurškim intervencijama ili sa poremećenom hemostazom.[5]

Tokom poslednje decenije ubrzano se razvijaju nove endovaskularne tehnike tako da se na svakih oko 12-18 meseci pojavljivalo neko novo rekanalizaciono mehaničko sredstvo. Sve te endovaskularne mehaničke intervencije razlaganja tromba koje se mogu koristiti u lečenju AIMU se mogu podeliti na nekoliko grupa. Prvo, tu su nove tehnike u kojima se potencira trombolitički efekat leka, zatim one u kojima se uspostavlja sukucija tromba pomoću vakuum aspiracije ili se radi o sredstvima koja povlače tromb nazad potiskujući ga sa distalne strane.

a. Endovaskularno potenciranje efekta trombolitika

Jedan od najjednostavnijih načina trombektomije je da se u toku IAT prodje mikrokaterom kroz tromb i trombolitik isporuči u sam tromb ili iza njega. Kod okluzija ACM na ovaj način se rekanalizacija postiže u 79%, a kod IAT kod koje se ne primenjuje mehanička intervencija samo u 66%. [22,28]

Savremeni sofisticirani metodi pojačanja efekta trombolitika i fragmentacije tromba su primena ultrazvuka ili lasera. EKOS sistem koristi mikrokater od 2,5 Fr sa piezoelektričnim sonografskim elementom od 2,1 MHz na vrhu katetara, koji ultrazvučnom vibracijom povećava permabilnost tromba i pojačava efekat IAT. Ovim putem se rekanalizacija postiže u 73% bolesnika. [25] EPAR sistem uz pomoć laserske tehnologije na vrhu mikrokateretera stvara vazdušne mikrokavitacije i tako potencira razlaganje tromba. Na maloj grupi od 34 bolesnika sa teškim oblikom AIMU rekanalizacija je postignuta u oko 61% bolesnika, simptomatska ICH je zabeležena u 6% bolesnika i smrtnost je iznosila 38%. [29]

Iako je kombinovana primena IAT sa mehaničkom trombektomijom efikasnija, nosi sa sobom veći rizik od simptomatskih ICH u poredjenju sa mehaničkim trombektomijama bez primene trombolitika.

b. Aspiracioni sistemi

Aspiraciona trombektomija je jednostavna, brza i jeftina tehnika vakuum aspiracije tromba kod proksimalnih okluzija velikih krvnih sudova. Aspiracioni kateter promera od oko 4-5 Fr se dovodi do proksimalnog dela tromba i zatim se uz pomoć šprica od 60 ml postiže negativan pritisak kojim se tromb fiksira. Tada se kateter povlači nazad zajedno sa trombom, s tim da se ovaj postupak ponavlja više puta dok se ne odstrani ceo tromb. Prednost ove tehnike je da nosi manji rizik od distalne embolizacije fragmentima tromba, a problem je zapušavanje vrha katetera trombnom masom. [4]

Penumbra sistem je varijacija ovog jednostavnog aspiracionog metoda trombektomije, kojim se pored aspiracije vrši i mehanička fragmentacija tromba. Kateter (0,26-0,51 inča) koji je povezan sa aspiracionom pumpom se dovodi do proksimalne površine tromba i započinje se sa kontinuiranom aspiracijom. Istovremeno se sprovodi fragmentacija aspiriranih delova tromba u separatoru koji se nalazi na distalnom kraju mikrokateretera. Na ovaj način se postiže da vrh katetera bude slobodan i da ne dodje do njegovog začepljenja, uz mogućnost postepenog napredovanja fragmentacije tromba od proksimalnog ka njegovom distalnom kraju. [30] Iako se uz pomoć ovog sistema može postići rekanalizacija kod oko 82% bolesnika, povoljan klinički ishod je postignut kod samo oko 29% ovih bolesnika, simptomatska ICH je zabeležena kod 11% i smrtnost kod 33% bolesnika. [31]

c. Distalna trombektomija

Sredstva za povlačenje i odstranjivanje tromba su inicijalno osmišljena da bi se razrešile komplikacije kod endovaskularnih intervencija u smislu odstranjivanja stranih tela koja su distalno embolizirala (npr. spiralice za aneurizme). Kasnije je ovaj metod primenjen i na tromb koji okludira krvni sud. U ovoj vrsti mehaničke trombektomije se koristi mikrokater

promera svega 0,18-0,27 inča na čijem vrhu se nalazi nitinolska spirala kojom se prolazi kroz sam tromb i potom sa njegovog distalnog kraja tromb povlači unazad. Postupak podseća na korišćenje vadičepa za otvaranje flaše vina. Zbog nedovoljno jake sile koja fiksira tromb za kateter moguća je distalna embolizacija fragmentima tromba, pa se preporučuju prethodno obezbeđivanje tromba, proksimalna balon okluzija i aspiracija vodiča katetera. [30] Prednost ove vrste mehaničkih sredstava je u tome da mogu da dosegnu i arterije veoma malog promera, a pored distalne embolizacije nedostatak je i veća učestalost vazospazma i oštećenja arterijskog zida. Najpoznatiji tip ovakvog sredstva je Merci retriever. MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral ischemia) i Multi-MERCI studije su ispitivale efekat ovakve distalne mehaničke trombektomije u prvih 8 sati od nastanka simptoma AIMU. [32,33] U zavisnosti da li su prethodno korišćeni drugi vidovi trombolize (IVT, IAT, druge mehaničke tehnike), značajan stepen rekanalizacije postignut je kod 46-69% bolesnika, dobar funkcionalni ishod je zabeležen kod 28-36% bolesnika i učestalost simptomatskih ICH bila je 8-10%. Trajanje ove mehaničke trombektomije je dosta dugo i iznosi skoro 2 sata.

AHA preporuke za mehaničku trombektomiju [27]:

1. Iako Merci sistem može biti koristan za ekstrakciju intraarterijskog tromba kod selekcionisanih bolesnika sa AIMU, njegov uticaj na poboljšanje ishoda bolesnika još nije jasan. (Klasa IIb, Nivo dokaza B)
2. Korisnost drugih endovaskularnih metoda u lečenju AIMU još nije utvrđena, ali izgleda da postoji. (Klasa IIb, Nivo dokaza C)

ENDOVASKULARNA ANGIOPLASTIKA I STENTOVANJE

Metoda perkutane balon angioplastike (PBA) omogućava povećanje površine tromba koja se izlaže trombolitiku i povećava stepen rekanalizacije kod bolesnika sa AIMU lečenih sa IAT. Kombinacija PBA sa IAT obezbeđuje dovoljnu rekanalizaciju okludiranog M1 segmenta ACM u 91% bolesnika i dobar klinički ishod u oko 73% bolesnika. [34] Ipak, u 2/3 ovih bolesnika neophodna je i naknadna IAT zbog distalne embolizacije. Upravo je to i razlog zašto se metoda PBA ne preporučuje kao metoda prvog izbora, već tek kada su druge metode ostale neefikasne.

Plasiranje stenta je još jedna veoma efikasna rekanalizaciona tehnika kada se radi o trombozama in situ na velikim krvnim sudovima. Umesto izvlačenja tromba koje dugo traje opisanim mehaničkim sredstvima, stent komprimuje tromb uz zid krvnog suda i na ovaj način se brzo uspostavlja rekanalizacija i izbegava proksimalna dislokacija tromba. Ipak, činjenice su da se sa plasiranjem stenta zatvaraju i bočne i perforantne grane velikog krvnog suda, kao i da postoji visok stepen restenoza od 32% i potreba za dvojnog antiagregacionom terapijom koja povećava rizik za simptomatske ICH. [30] Takođe, upotreba stentova koji se plasiraju uz pomoć balona je kod cerebralnih krvnih sudova rizična zbog nedostatka spoljašnje elastične lamine i mogućnosti da dodje do disekcije zida krvnog suda. [4]

Poslednjih godina pojavili su se samoekspandirajući stentovi koji imaju znatno manje komplikacija od klasičnih. Oni prave značajno manju barotraumu i bolje se prilagođavaju anatomiji krvnog suda. Upotrebom ovakvih stentova postiže se rekanalizacija u 79-100%,

a umeren klinički oporavak u 33-60% bolesnika.[30]. Ipak, i pored ovako visokog rekanalizacionog potencijala plasiranje stenta se ne smatra prvom terapijskom linijom zbog mogućih komplikacija.

Poslednji hit za lečenje bolesnika sa AIMU su samoekspandirajući stentovi sa povlačenjem tromba (stent retrieveri). Inicijalno se privremeno plasira stent koji omogućava brzu rekanalizaciju i reperfuziju, zatim se može primeniti IAT, a potom posle oko 3-10 min se stent izvlači nazad. I ovde se preporučuje proksimalna balon okluzija i aspiracija vrha katetera u toku izvlačenja stenta.[30] Tehnološki najboljim se do sada pokazao Solitaire FR stent. Retrospektivnom analizom 6 velikih evropskih studija kod bolesnika sa okluzijom ACI, ACM ili arterija VB sliva, uz pomoć ovih Soliter stent retrievera postignuta je rekanalizacija u 85% slučajeva, a dobar funkcionalni ishod kod 55% bolesnika, dok je smrtnost iznosila oko 20%.[35] Očekuju se rezultati dve velike randomizovane studije u kojima su krišćeni Soliter stent retrieveri za revaskularizaciju u AIMU (SWIFT i STAR studija).[30] Prednosti stent retrievera su brzo uspostavljanje protoka odmah po plasiranju stenta, značajno veći rekanalizacioni potencijal u odnosu na druge mehaničke tehnike, kao i mogućnost da se stent ukloni ili zadrži ukoliko se tromb ne ukloni.[4]

MULTIMODALNA REPERFUZIONA TERAPIJA

Ne može se reći koja je od ovih endovaskularnih metoda najbolja, jer sve one imaju svoje prednosti i svoje mane, pa ih treba sve tretirati kao oružje koje nam je na raspolaganju da bismo postigli rekanalizaciju krvnog suda. Prilikom procene efikasnosti svih ovih tehnika treba imati u vidu da okluzije proksimalnih segmenata velikih arterija idu sa smrtnošću koja dostiže čak 80%, pa smanjenje smrtnosti kod ovih bolesnika na oko 20-30% svakako predstavlja značajan uspeh. Većina ovih sistema je testirana u okviru multicentričnih pilot studija koje su zabeležile veoma visok stepen rekanalizacije od 51-100%, a ipak je dobar funkcionalni ishod bolesnika sa AIMU lečenih ovim metodama relativno nizak i kreće se od 25-53%. Neki od mogućih razloga za lošiji ishod od očekivanog bi mogli biti teški oblici AIMU, odloženo vreme uspostavljanja reperfuzije tkiva, kao i varijacije arterijskog pritiska tokom procedura ili upotreba opšte anestezije.[5] U toku je IMS III studija koja upoređuje rekanalizacioni efekat, uticaj na funkcionalni ishod, smrtnost i nastanak komplikacija kod primene mehaničkih sredstava za trombektomiju.[26]

Izbor vrste mehaničke rekanalizacije zavisi od mehanizma nastanka AIMU. Kod trombembolijskih vrsta moždanog udara efikasnije su aspiraciona ili retriever metode trombektomije, dok je kod tromboza in situ na plakovima bolja varijanta upotreba angioplastike sa stentnom. Takođe, upotreba mehaničkih sredstava za uklanjanje tromba omogućila je i njihovu histopatološku analizu što može voditi razvoju novih farmakoloških preparata boljih trombolitičkih efekata.

Izgleda da bi kombinovana terapija IVT sa endovaskularnom intervencijom mogla da ima najbolje efekte. Rana primena IVT bi omogućila i ranu reperfuziju, a endovaskularna intervencija potpunu arterijsku rekanalizaciju kod 100% bolesnika. S druge strane, izgleda da kombinovanom terapijom ne raste u istoj meri i rizik od hemoragijskih komplikacija.

Kombinovanje različitih reperfuzionih terapijskih pristupa u lečenju AIMU je nazvano je multimodalna reperfuziona terapija (MMRT) u kojoj se inicijalno primenjuje IVT radi što bržeg započinjanja reperfuzije, zatim se primenjuje mehanička endovaskularna tehnika da bi se odstranio proksimalan, veliki tromb, pa potom IAT da bi se odstranile rezidualne distalne trombotične partikule i embolusi, i na kraju vrši plasiranje stenta sa angioplastikom. [24] MMRT izgleda da posebno obećava kod AIMU prednjeg sliva kada se trombolizom ne postigne reperfuzija. Nedavno objavljena studije o primeni MMRT kod okluzija AB govori da se na taj način dugotrajno preživljavanje može postići kod 40%, a dobar funkcionalni ishod čak kod 75% ovih bolesnika.[36] MMRT se preporučuje kod bolesnika sa okluzijom proksimalnih delova velikih arterija, NIHSS skorom većim od 18, sa MR potvrdom postojanja penumbre, dobrim premorbidnim funkcionalnim stanjem, koji su u terapijskom prozoru od 8 sati za prednji sliv i 24 sata od početka simptoma kod zadnjeg sliva.[24] Kod bolesnika sa okluzijom distalnih delova arterija treba preporučiti sistemsku trombolizu, a ako u roku od 1 sata ne dodje do značajnog oporavka može se pokušati sa MMRT imajući u vidu godine i vrstu neurološkog deficita (hemiplegija dominantne strane, poremećen govor ili vid).

ZAKLJUČAK

IVT je od kada je uvedena 1996. do danas jedina preporučena terapija za lečenje AIMU. Iako se radi o dokazano efikasnoj terapiji, izvesno je da ona ima i niz ograničenja kako u pogledu indikacija, tako i efekata koje postiže. Endovaskularna terapija ima više teoretskih prednosti nad IVT kao što su mogućnost direktnog pristupa trombu, duži terapijski prozor i visok stepen rekanalizacije. Ipak, i pored toga studije mehaničke trombektomije su pokazale značajno nižu učestalost dobrog ishoda u poredjenju sa IVT i/ili IAT. U terapijskom pristupu AIMU izgleda da se najbolji efekat može postići kombinovanjem IVT sa endovaskularnim rekanalizacionim procedurama gde se tromb eliminiše uz pomoć angioplastike sa plasiranjem stenta kod aterotrombotičnih vrsta ili upotrebom različitih sredstava mehaničke trombektomije kod embolijskih okluzija. Odluku o vrsti terapije treba doneti brzo i što pre započeti sa terapijom «premošćavanja» kako bi se minimalizovalo odlaganje početka njene primene imajući stalno u vidu da se najbolji efekti postižu upravo u prvim satima od nastanka simptoma AIMU.

REFERENCE

1. WHO report: The global burden of disease, 2004 update. Geneve, Switzerland, 2008.
2. Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study. *Lancet Neurol* 2007; 6:1106–1114.
3. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1581–1587.
4. Saver JL. Improving reperfusion therapy for acute ischaemic stroke. *J Thromb Haemostasis* 2011; 9(Suppl 1):333-343.

5. Molina CA. Reperfusion therapies for acute ischemic stroke, Current pharmacological and mechanical approaches. *Stroke* 2011; 42(suppl 1):S16-S18.
6. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967–973.
7. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317–29.
8. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375:1695–1703.
9. Khatri P, Khoury JC, Alwell K, et al. The public health impact of an effective acute treatment for mild ischemic strokes (abstract). *Stroke* 2011; 42:e66.
10. Weimar C, Mieck T, Buchthal J, et al. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62:393–397.
11. Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology* 2006; 67:980–4.
12. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508–517.
13. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:570–571
14. Switzer JA, Hall C, Gross H, et al. A web-based telestroke system facilitates rapid treatment of acute ischemic stroke patients in rural emergency departments. *J Emerg Med* 2009; 36:12–18.
15. Davydov L, Cheng JW. Tenecteplase: a review. *Clin Ther* 2001;23:982–997.
16. Parsons M, Spratt N, Bivard A et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012;366:1099-1107.
17. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
18. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009; 8:141-150.
19. Tsvigoulis G, Eggers J, Ribo M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Stroke* 2010; 41:280–287.
20. Alexandrov AV. Ultrasound enhancement of fibrinolysis. *Stroke* 2009;40(Suppl 3):S107-110.

21. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, et al; Interventional Management of Stroke II Investigators. Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. *Am J Neuroradiol.* 2008;29:582-587.
22. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism.* *JAMA* 1999;282:2003–2011.
23. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2010; 41:932–937.
24. Cohen JE, Itshayek E, Moskovic S, et al. State-of-the-art reperfusion strategies for acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2011;18:319-323.
25. IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
26. Zaidat OO, Lazzaro MA, Gupta R et al. Interventional Management of Stroke III Trial: establishing the foundation. *J NeuroIntervent Surg* 2012;4:235-237.
27. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, et al. AHA scientific statement: Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures. *Circulation* 2009; 119:2235-2249.
28. Arnold M, Schroth G, Nedeltchev K, et al. Intra-arterial thrombolysis in 100 patients with acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002;33:1828 –1833.
29. Berlis A, Lutsep H, Barnwell S, et al. Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization. *Stroke* 2004;35:1112–1116.
30. Gralla J, Brekenfeld C, Mordasini P, Schroth G. Mechanical thrombolysis and stenting in acute ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43:280-285.
31. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40:2761–2768.
32. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36:1432–1438.
33. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008;39:1205–1212.
34. Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, et al. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2002; 33:2872–2876.
35. Davalos A, Mendes Pereira V, Chapot R et al. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 2012;43: [Ehead of print, July 31st]
36. Ottomeyer C, Zeller J, Fesl G, et al. Multimodal recanalization therapy in acute basilar artery occlusion long-term functional outcome and quality of life. *Stroke* 2012; 43:2130-2135.

TRANZITORNI ISHEMIJSKI ATAK - NOVINE U URGENTNOM ZBRINJAVANJU

Marija Žarkov, Željko Živanović

Klinika za neurologiju, Klinički centar Vojvodine, Medicinski fakultet, Novi Sad

DEFINICIJA

Novi koncept tranzitornog ishemijskog ataka (TIA) koji proizilazi iz činjenica o njegovom značaju kao prediktora ishemijskog moždanog udara, podrazumeva koncept urgentnog zbrinjavanja pacijenata sa TIA.

Koncept definicije TIA se kretao od tzv. "time-based" do "tissue-based" definicije. Naime, nova predložena definicija uzima u obzir da je TIA patofiziološki entitet sa prolaznim simptomima i bez trajnog oštećenja moždanog tkiva u smislu infarkta mozga: TIA je prolazna epizoda neurološke disfunkcije uzrokovana fokalnom ishemijom mozga, kičmene moždine ili retine, bez akutne infarkcije. (1) Osnovna činjenica koja ide u prilog ovoj definiciji jeste činjenica da ne postoji definisano vreme koje može sa dovoljnom sigurnošću da odvoji simptomatski incident sa i bez tkivnog oštećenja odn. infarkta mozga. Međutim, osnovni problem ove definicije je činjenica da će njena pouzdanost zavisiti od vremena i obima evaluacije ataka tegoba kod svakog pojedinačnog pacijenta.

EPIDEMIOLOGIJA

Procene o incidenci i prevalenci TIA su okvirne. Naime, koriste se različite definicije TIA- u SAD je procenjeno da je nova definicija TIA zasnovana na odsustvu oštećenja moždanog tkiva, dovela do smanjenja procenjene incidence za oko trećinu, i iznosi 43 na 100 000 stanovnika godišnje. (2) Potom, neprepoznavanje simptoma TIA je činjenica koja važi kako za laike, odn. stanovništvo, tako i za zdravstvene radnike u celom svetu. Još uvek je uvreženo shvatanje da prolazne tegobe ne zahtevaju medicinsku pomoć, a ako ikakvu- svakako ne hitnu. S druge stanje, pacijenti se često ne sećaju detalja svojih tegoba, naročito njihovog trajanja. Procenjuje se da su 7-40% pacijenata koji su dobili moždani udar imali prethodnu epizodu TIA. (3) Pri tome, pacijenti sa aterotromboznim definitivnim moždanim udarom su u čak 50% slučajeva imali prethodnu TIA. (4)

Nova saznanja ukazuju na rani rizik od moždanog udara nakon TIA. Rizik je najveći unutar 24-48h od incidenta i iznosi do 5% (5,6) unutar 7 dana do 10%, a unutar 30 dana do 14%. Ove brojke se razlikuju kod pacijenata sa moždanim udarom-između 4-8% pacijenata sa moždanim udarom dožive novi moždani udar unutar prvih 90 dana (7). Pacijenti sa TIA imaju rizik od 13,7% da unutar 90 dana dožive ponovljenu TIA, kao i značajan rizik od kardiovaskularnih incidenata od 2,6% unutar 90 dana. (8) U periodu od 5 godina pacijenti sa TIA imaju približno isti rizik od infarkta miokarda i nagle kardijalne smrti, kao i od moždanog udara.

TIA i ishemijski moždani udar imaju iste patofiziološke mehanizme nastanka, te je i etiološka klasifikacija TIA ista, odn. koristi se TOAST klasifikacija koja se koristi i za ishemijski moždani udar. U novije vreme počelo je razmatranje klasifikacije TIA sa željom da se uporede i druge postojeće etiološke klasifikacije, a sve u cilju da što manji broj TIA bude "neodređene etiologije" (9).

DIJAGNOSTIČKA RAZMATRANJA

Klinička dijagnoza TIA počiva na nekoliko ključnih činjenica: nagao početak tegoba, fokalni neurološki nalaz i odsustvo simptoma za stanja koja podsećaju na TIA, tzv. TIA mimics. TIA mimics su tranzitorni fokalni neurološki simptomi koji nisu nastali zbog fokalnih vaskularnih poremećaja. Njihova učestalost iznosi 10-48%, a osnovne razlike u odnosu na TIA jesu postojanje ranije poznatih bolesti kod tog pacijenta (migrena, epilepsija). Ovi poremećaji se naravno i leče različito od TIA, a najvažnije je da u odnosu na prognozu ove bolesti predstavljaju heterogenu grupu bolesti sa, po pravilu, boljom kratkoročnom prognozom od TIA. U prospektivnom ispitivanju u jednom urgentnom centru tokom 2 godine, od 303 pacijenta 18,2% je imalo TIA mimics, od kojih su većina bila epileptički napadi, a potom migrenski ataci. Ono što je značajno razlikovalo ovu grupu pacijenata od grupe sa tranzitornim ishemijskim poremećajem su bile: godine života (pacijenti sa TIA su bili 6 godina stariji), u kliničkoj slici su imali češće hemiparezu, dok su pacijenti sa TIA mimics češće imali poremećaj pamćenja, glavobolju i zamagljen vid, a u odnosu na prognozu, TIA pacijenti su doživeli ponovljeni vaskularni incident (TIA ili moždani udar) u 14,5% slučajeva unutar 30 dana, što nije bio slučaj ni kod jednog pacijenta sa TIA mimics (10)

Najvažnije kliničke karakteristike TIA su njihov broj, trajanje i klinička prezentacija. Ponovljene, multiple TIA mogu biti stereotipne prezentacije, ili krešendo tipa sa ponavljanjem unutar par dana uz povećanje težine i dužine trajanja simptoma. TIA sa stereotipnom prezentacijom po pravilu prethode lakunarnom moždanom udaru, kao u "capsular warning syndrom"-u. Čak 47,5% pacijenata sa ovakvim TIA-ama dožive definitivni lakunarni moždani udar. Utvrđeno je da TIA koje traju kraće od 10 min predstavljaju nezavisan faktor rizika za novu TIA (a ne moždani udar). (11) Takodje, TIA sa senzornim simptomima predstavlja nezavisan faktor rizika za ponovljene TIA (a ne moždani udar). U ispitivanju obavljenom na Klinici za neurologiju u Novom Sadu utvrdili smo da dve trećine pacijenata sa lakunarnim moždanim udarom kojem je prethodila TIA imaju ponavljane epizode TIA, najčešće po tipu klastera, odn. sa stereotipnom prezentacijom. TIA-e koje prethode nelakunarnom moždanom udaru su ili pojedinačne, ili se javljaju u manjem broju ponavljanih epizoda. Takodje smo utvrdili da je 80% pacijenata sa definitivnim moždanim udarom imalo prethodeće TIA-e koje su trajale duže od 10 min (12).

Do sada najbolje potvrđen u praksi ABCD2 skor (0-7), je prognostički skor baziran na kliničkim podacima napravljen u cilju procene rizika od moždanog udara unutar 7 dana nakon TIA. Na osnovu njega svi pacijenti mogu biti podeljeni u tri grupe: skor 0-3 su pacijenti sa malim rizikom od moždanog udara, skor 4-5 su oni sa umerenim rizikom, a skor 6-7 čine oni sa visokim rizikom od moždanog udara (8 puta veći unutar 48h od onih sa malim rizikom).

Nedostaci ovog skora su sledeći: nepostojanje podataka iz dijagnostike-neuro odn. karotidnog imidžinga, potom nemogućnost pouzdanog razlikovanja TIA od TIA mimics, kao i činjenica da je mnogo manje pouzdan kod pacijenata koji su imali TIA pre više od 7 dana.(13)

MRI mozga sa metodom DWI, kojom se prikazuje akutno ishemijsko oštećenje već nakon 10-15 min. od nastanka, je metoda koja je pružila novi uvid u dijagnozu i prognozu pacijenata sa TIA (14). MRI (DWI) ima veliku senzitivnost i specifičnost u dijagnozi ishemijskog moždanog udara odn. TIA; omogućava razlikovanje akutne i hronične ishemijske lezije; ukazuje na postojanje ranijih ishemijskih lezija, odn. postojanje cerebrovaskularne bolesti kod određenog pacijenta. Meta analiza više studija je pokazala da nešto više od trećine pacijenata sa TIA (39%) ima pozitivnu leziju na DWI. (1) DWI lezije pozitivno koreliraju sa: višim kliničkim ABCD2 skorom (motornim deficitom, afazijom), dužim trajanjem simptoma, postojanjem atrijske fibrilacije i ipsilateralne karotidne stenozе (15, 16) Smatra se da su DWI pozitivne lezije nezavisni prediktori rizika od moždanog udara nakon TIA (17)

Više studija je pokazalo da karotidna stenozа $\geq 50\%$ uz hemisferalnu ipsilateralnu TIA nosi rizik za moždani udar unutar 90 dana čak do 20%, pri čemu je rizik najviši u periodu unutar 20 dana od indeksne TIA. (18) Fokusirajući se na vrlo rani rizik od ponovljenog vaskularnog incidenta nakon TIA i moždanog udara, više studija je utvrdilo da je simptomatska karotidna stenozа nezavisan faktor rizika za moždani udar unutar prvih nekoliko dana, a visokostepena stenozа ($\geq 70\%$) je kod više od trećine pacijenata uslovlila ponovljeni vaskularni incident. (19) U skorašnjoj studiji na Klinici za neurologiju u Novom Sadu u kojoj smo ispitivali da li postoji povezanost između vrednosti ABCD2 skora i stepena stenozе unutrašnje karotidne arterije, dobijeni su rezultati koji potvrđuju nalaze drugih studija. Naime, utvrđena je statistički značajna korelacija između vrednosti ABCD2 skora i stepena stenozе unutrašnje karotidne arterije, a bolesnici sa visokostepenom stenozom karotidne arterije imali su veće vrednosti ABCD2 skora odn. veći rizik od nastanka ishemijskog moždanog udara. (20) U utvrđivanju vertebrobazilarne stenozе veći značaj od UZ krvnih sudova imaju CTA i MRA sa kontrastom. Zna se da i VB okluzivna bolest sa stenozom krvnih sudova $\geq 50\%$ nosi povećan rizik od ponovljenog vaskularnog incidenta. Jedna skorašnja studija je utvrdila da stenozа $\geq 50\%$ nosi rizik od 33% od ponovljenog incidenta nakon TIA ili inzulta unutar prvog meseca, a naročito unutar 2 nedelje od indeksnog događaja. (21) Utvrđeno je da pacijenti sa TIA koji imaju okluziju intrakranijalnog krvnog suda i DWI + leziju, imaju 90-dnevni rizik od moždanog udara od 32,6%, u poredjenju sa rizikom od 10,8% kod onih sa DWI+ lezijom ali bez okluzije krvnog suda, i 4,3% kod onih koji nemaju ni parenhimatoznu, ni vaskularnu leziju. (22)

Procena kardijalnog statusa je sledeće što treba uraditi u elaboraciji pacijenata sa TIA. Poznato je da pacijenti sa TIA koji nemaju istoriju kardiološkog oboljenja, patološki nalaz na EKG-u (na prijemu) ili prilikom fizikalnog pregleda, imaju mali rizik od kardioembolizacije (1) Prema tome, fizikalni pregled i EKG su obavezni prilikom pregleda pacijenta sa TIA. Dalja elaboracija, u smislu prvenstveno ehokardiografije, potrebna je pacijentima kod kojih nismo otkrili drugi verovatni mehanizam nastanka TIA, jer se zna da oni u do 60% slučajeva mogu imati patološki nalaz na transezofagealnoj ehokardiografiji- prvenstveno abnormalnost

intraatrijalnog septuma ili aterom aortnog luka.(1) Holter-EKG je nekad potreban u otkrivanju paroksizmalnih atrijalnih fibrilacija.

U novije vreme je predložen novi skor za evaluaciju rizika od moždanog udara nakon TIA koji u sebi inkorporira klinički ABCD2 skor uz rezultate dopunskih dijagnostičkih pretraga. To je ABCD3I skor:

- A-age >60 god - 1 poen
- B - blood pressure sistolni > 140 i/ili dijastolni > 90 - 1 poen
- C - clinical features hemipareza/plegija-2 poena, smetnje govora bez pareze - 1 poen
- D - duration of symptoms > 60 min - 2 poena, 10-59 min - 1 poen
- ABCD2 - D dijabetes
- ABCD3 - Dual TIA, unutar 7 dana, prisutna - 2 poena
- Imaging (US/DWI)- 50% i više karotidne stenoze - 2 poena
- DWI abnormalnost - 2 poena
- UKUPNO: 13 POENA

Ideja da krvni biomarker posluži u dijagnostici ishemijskog moždanog udara je stara ali uvek aktuelna- čini se primamljivim da jednostavno vadjanje krvi pored kreveta bolesnika i pristupačna analiza u laboratoriji budu deo dijagnostičkog protokola. U brzom dijagnostici TIA bilo bi moguće pravovremeno započinjanje eventualne trombolitičke terapije. Razne teškoće, međutim, postoje: moždani udar je kompleksan i heterogeni entitet u čijoj osnovi je oštećenje moždanog tkiva odn. ishemija, inflamacija, tromboza, a brojni biomarkeri su pokazatelji ovih procesa. S druge strane, oni nisu specifični samo za moždani udar već i za stanja nalik moždanom udaru (stroke mimics), a krvno- moždana barijera usporava oslobađanje proteina moždanog tkiva. (23) Danas je opšteprihvaćena činjenica da ne postoji nijedan biomarker koji bi mogao da značajno popravi specifičnost i senzitivnost usvojenog dijagnostičkog algoritma za ishemijski moždani udar, odn. njegove podtipove, kao i za TIA. (24,25) Pojedini biomarkeri mogu značajno poslužiti u predikciji ishoda ishemijskog moždanog udara- predstavljaju pokazatelj lošeg ishoda.

Ipak, tri biomarkera se izdvajaju kao obećavajući u dijagnostici TIA- C- reaktivni protein (CRP), N-terminalni pro-brain natriurezni peptid (NT-proBNP) i fosfolipaza A2 vezana za lipoprotein (Lp-PLA2).

NT-proBNP je neurohormon većinom kardijalnog porekla (ventrikularnih odn. atrijalnih miocita) koji se međutim stvara i u regionima mozga, prvenstveno hipotalamusu. Od ranije je poznat njegov značaj kao indikatora kongestivne srčane bolesti, a zna se da je povećan i u akutnom infarktu miokarda, atrijalnoj fibrilaciji, esencijalnoj hipertenziji (26,27). Takođe, nivo BNP je povećan u cerebralnoj ishemiji, kao i u subarahnoidalnoj hemoragiji (26). U kardijalno-cerebralnoj osovini, BNP je jedan od značajnih igrača, a pitanje da li je njegovo povećanje u akutnoj ishemiji mozga sekundarno u sklopu kardijalne disfunkcije, ili cerebralna ishemija preko povišene simpatičke aktivnosti posredno povećava BNP, ostaje i dalje otvoreno (26,27). Po dosadašnjim saznanjima, povećani nivoi BNP u akutnom ishemijskom moždanom udaru i TIA mogu pomoći u diferenciranju kardioembolijskog uzroka ishemije, posebno u sklopu atrijalne fibrilacije i disfunkcije levog atrijuma (28,29).

Jedna studija je pokazala da povišeni nivo BNP na prijemu kod bolesnika u sinusnom ritmu mogu da ukažu na kasniju pojavu atrijalne fibrilacije kod tog pacijenta.(30). Povećan nivo BNP ukazuje na povećan mortalitet u akutnom ishemijskom moždanom udaru kao marker kardijalne disfunkcije, ali i zbog pozitivne korelacije sa veličinom infarkta mozga odn. težinom neurološkog deficita (31,32). Povišeni nivoi BNP se mogu videti već prvog dana ishemijskog incidenta, što je posebno važno za pacijente sa TIA. U jednom skorašnjem radu, kod pacijenata sa AF i TIA utvrđeno je povećanje nivoa BNP, koje je međutim bilo manje nego ono kod pacijenata sa AF i ishemijskim moždanim udarom. (33).

Lipoproteinska fosfolipaza A2 (Lp-PLA2) je skoro otkriven enzim leukocita prvenstveno makrofaga, vezan u cirkulaciji najviše za česticu LDL holesterola. Ovaj enzim je odgovaran za nastanak proinformatornih medijatora koji dovode do endotelijalne disfunkcije i inflamacije plaka. Od 2000.god. kada je započeto njegovo sistematsko proučavanje, on je proglašen markerom vaskularne inflamatorne aktivnosti (34,35) Skorašnja velika meta analiza 32 studije sa skoro 80 000 učesnika pokazala je linearnu asocijaciju između nivoa Lp-PLA2 sa rizikom za koronarnu ishemijsku bolest, ukupan mortalitet od vaskularnih bolesti, kao i ishemijskog moždanog udara.(34) Izvestan broj studija se bavio značajem Lp-PLA2 u predikciji ponovnog ishemijskog moždanog udara, te je utvrđeno da je on jasan indikator za ponovljeni inzult, nezavisno od težine prvog inzulta, za razliku od nivoa CRP-a koji je bio povezan sa težinom moždanog udara, i u značajnijoj meri bio indikator mortaliteta a ne ponovnog inzulta (35). Neki radovi govore o značaju apsolutnih vrednosti povećanja Lp-PLA2 nakon prvog moždanog udara-pacijenti sa najvišim povećanjem Lp-PLA2 u odnosu na one sa najnižim, imali su 2,5 puta veći rizik od ponovnog inzulta (36). Kao marker aterosklerotske bolesti i, preciznije, biomarker nestabilnog aterosklerotskog plaka, u novije vreme Lp-PLA2 počinje uspešno da se koristi u predikciji ranog i kasnog rizika od moždanog udara nakon TIA. Naime, utvrđeno je da su njegove vrednosti veće kod bolesnika sa aterotromboznim moždanim udarom u odnosu na ostale podtipove ishemijskog moždanog udara. U jednoj studiji vrednosti Lp-PLA2 su značajno doprinele stratifikaciji ranog rizika za moždani udar nakon TIA. Kod pacijenata koji su imali aterotrombozni mehanizam nastanka TIA utvrđene su veće vrednosti Lp-PLA2, a u poredjenju sa njihovim ABCD2 skorom vrednosti Lp-PLA2 su bile signifikantno povišene upravo kod grupe pacijenata sa umerenim rizikom od moždanog udara. To čini ovu studiju značajnom jer ukazuje da jedan biomarker povećava mogućnost stratifikacije rizika od moždanog udara u odnosu na već postojeće skale procene (37). U drugoj studiji na 166 pacijenata sa TIA, nivoi Lp-PLA2 i ateroskleroza velikih krvnih sudova su bili nezavisni prediktori moždanog udara ili TIA, a najveći rizik su imali pacijenti sa oba faktora (38). Povišeni nivoi Lp-PLA2 kod bolesnika sa TIA i intrakranijalnom stenozom omogućavaju identifikovanje onih sa povišenim rizikom od novog vaskularnog incidenta (39). Dalje studije su usmerene na utvđivanje relacije nivoa Lp-PLA2 i LDL holesterola u akutnom i subakutnom periodu nakon vaskularnog incidenta, i, još više, na terapijsku mogućnost da statini i možda direktni inhibitori Lp-PLA2 smanje rizik od ponovnog inzulta. Dosadašnja saznanja ukazuju da statini, fibrati i omega-3 masne kiseline mogu da redukuju nivoe Lp-PLA2 za 30-40%.

C reaktivni protein (CRP) je reaktant akutne faze, odn. periferni marker inflamacije, ali i nestabilnog plaka odn. komplikovane ateroskleroze, i kao takav odavno poznat kao prediktor vaskularnih događaja kod asimptomatskih bolesti, prvenstveno koronarne ishemijske bolesti srca. U poznatom ispitivanju utvrđeno je da statini (rosuvastatin) preveniraju vaskularne događaje delujući ne samo snižavanjem LDL holesterola, već i snižavanjem CRP-a (40). Nekoliko studija je utvrdilo da kod pacijenata sa TIA povišene vrednosti CRP-a ukazuju na povišen kasni rizik od moždanog udara (41,42)

Ove činjenice o biomarkerima su uvrštene i u aktuelne vodiče Američke asocijacije za moždani udar u primarnoj prevenciji moždanog udara: utvrđivanje CRP-a i Lp-PLA2 kod asimptomatskih pacijenata može da identifikuje pacijente koji bi mogli imati povišen rizik od moždanog udara (43)

TERAPIJSKA RAZMATRANJA

Pacijenti sa ponovljenim TIA atacima unutar 24h od početka tegoba predstavljaju posebno važnu grupu, s obzirom na značajan rizik od definitivnog moždanog udara. Čak do 15% pacijenata sa TIA može imati fluktuaciju neurološkog deficita, odn. ponavljane TIA unutar 24h. Pojava ponavljanih, stereotipnih TIA u sklopu ‘capsular warning syndrom’-a koje prethode kapsularnom lakunarnom infarktu je poznata još od prvog opisa 1993.god. Ovi pacijenti imaju veću šansu da dožive definitivni moždani udar, po jednoj studiji u 42% slučajeva (44). U tom kontekstu, ovi pacijenti mogu imati korist od trombolitičke terapije, a bez posebne bojazni od komplikacija same terapije. U prvoj opisanoj, maloj seriji takvih bolesnika koji su trombolizirani, tri od četiri bolesnika su se potpuno oporavili bez novih epizoda, uz normalan nalaz na DWI (45). Da pacijenti sa prethodnom TIA i trombolitičkom terapijom datom zbog ishemijskog moždanog udara unutar 7 dana nemaju veću opasnost od intracerebralne hemoragije, pokazala je skorašnja studija (46). Ovi pacijenti, od kojih je čak polovina mogla imati svežu DWI leziju mozga pre trombolitičke terapije, su imali isti procenat simptomatske intracerebralne hemoragije nakon intravenske trombolize, kao i oni bez prethodne TIA.

TIA je pokazatelj nestabilnog neurovaskularnog statusa. Budući da je tako, terapija TIA treba da bude ne samo urgentna nego i efikasna. Još uvek, međutim, ne postoje jasno izdvojene preporuke za terapiju TIA, odn. preporuke koje važe za ishemijski moždani udar primenjuju se i kod pacijenata sa TIA. Dva osnovna razloga, koja proizilaze iz patofizioloških činjenica, ukazuju da terapija TIA može da bude agresivnija- pacijenti sa TIA nemaju oštećenje parenhima mozga te je opasnost od hemoragijske transformacije minimalna, a s druge strane, rizik od definitivnog moždanog udara je značajan. Zbog toga je veliki broj studija testirao dvojni antiagregacionu terapiju-aspirin i klopidogrel- kod ovih pacijenata. (47).U nekim od studija indikator uspešnosti dvojne terapije bilo je odsustvo mikroembolusnih signala (MES) u 2. i 7. danu terapije, a nakon TIA sa ekstra odn. endokranijalnom stenozom (CLAIR i CARESS studija) (48,49) Zajedničkom analizom obe studije dobijeni su rezultati koje govore za redukciju broja novih moždanih udara nakon primene dvojne terapije u poredjenju sa monoterapijom. U skorašnjoj meta-analizi 20 završenih studija sa blizu 4000

pacijenata koje su poredile dvojni u odnosu na monoantiagregacionu terapiju kod pacijenata sa moždanim udarom ili TIA primenjenom unutar 3 dana od incidenta, utvrđeno je značajno smanjenje incidence moždanog udara kod pacijenata na dvojnjoj terapiji (aspirin+dipiridamol, aspirin+klopidogrel). Istovremeno, zabeleženo je povećanje pojave krvavljenja, ali bez statističke značajnosti. (50) Očekuju se, međutim, studije sa većim brojem preveniranih incidenata koje bi omogućile relevantne zaključke na nivou preporuka. Takodje se očekuje finalizacija studije sa pacijentima koji su imali isključivo TIA sa ranim, unutar 12h, uvodjenjem terapije.(POINT studija). U toku je i studija sa 3 antiagregaciona leka (ADC-aspirin, dipiridamol, klopidogrel) kod pacijenata sa moždanim udarom i TIA, u poredjenju sa dvojnjom (AD) terapijom, u trajanju od 1 meseca (TARDIS studija). Za sada, ne postoji preporuka za primenu kombinovane antiagregacione terapije u vidu rutinske sekundarne profilakse nakon TIA. (51)

ZAKLJUČAK

I na kraju, kao zaključak, mogli bismo reći da je suština tretmana pacijenta sa TIA da bude urgentan, sveobuhvatan i zasnovan na dokazima. Osnovni zahtev je utvrditi stepen rizika od moždanog udara medju TIA pacijentima, na osnovu toga utvrditi da li hospitalizovati pacijenta ili predložiti ambulantne pretrage, i započeti ranu adekvatnu terapiju.

REFERENCE

1. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A Scientific Statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2009;40:2276-2293
2. Ovbiagele B, Kidwell ChS, Saver J. Epidemiological impact in the United States of a tissue-based definition of transient ischemic attack. *Stroke* 2003, 34:919-924
3. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry:analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*,1988;19:1083-1092
4. Mohr JP,Caplan LR, Melshi JW, Goldstein RJ et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry:a prospective registry. *Neurology*,1978;28:754-762
5. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short term prognosis after emergency department diagnosis of transient ischemic attack. *JAMA*,2000;184:2901-2906
6. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, Bamford J et al. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke*, 2003;34:e138-e140
7. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM for the Oxforf vascular study. Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke.implications for public education and organisation of services. *BMJ*,2004;328:326-328
8. Elkins JS, Sidney S, Gress DR, Go AS et al. Electrocardiographic findings predict short-term cardiac morbidity after transient ischemic attack. *ArchNeurol*, 2002;59:1437-1441
9. Amort M,Fluri F, Weisskopf F et al. Etiological classifications of transient ischemic attacks:subtype classification by TOAST, CCS and ASCO- a pilot study, *Cebrovasc Dis* 2012; 33: 508-516)

10. Amort M, Fluri F, Schafer J et al. Transient ischemic attack versus transient ischemic attack mimics: frequency, clinical characteristics and outcome. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:57-64
11. Johnston S.C, et al. *Neurology*, 2003
12. Stojiljković O. Karakteristike tranzitornih ishemijskih ataka koji prethode ishemijskom moždanom udaru, završni rad, 2010
13. Giles M, Rothwell P, *Stroke* 2010
14. Messe SR, Jauch EC. Transient ischemic attack: diagnostic evaluation. *Ann Emerg Med*, 2008;52:517-526
15. Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P et al. Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke*, 2004;35:2313-2319
16. Redgrave JN, Coutts SB, Schultz UG, Briley D, Rothwell PM. Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke*, 2007;38:1482-1488
17. Cucchiara B, Ross M. Transient ischemic attack: Risk stratification and treatment. *Ann Emerg Med*, 2008;52:s27-s39
18. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD et al. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ*, 2004; 170:1105-1109
19. Ois A, Cuadrado-Godia E, Rodriguez-Campello A et al. High risk of early neurological recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke*, 2009;40:2727-2731
20. Milošević M. Tranzitorni ishemijski atak i karotidna okluzivna bolest-korelacija kliničkog skora i stepena stenoze, diplomski rad, 2012
21. Gulli G, Khan S, Markus HJ. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. *Stroke*, 2009;40:2732-2737
22. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M et al. Triaging transient ischemia attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 2005; 57:848-854
23. Whiteley W, Tseng M-Ch and Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2008;39:2902-2909
24. Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, Lowe G et al. Blood biomarkers for the diagnosis of acute cerebrovascular diseases: a prospective cohort study. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:141-147
25. Whiteley W, Lowe GD, Rumley N, Wardlaw J et al. Blood markers and the diagnosis of stroke or transient ischemic attack in the emergency department: a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:28-29
26. Iltumur K, Karabulut A, Apak A et al. Elevated plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. *Am Heart J* 2006; 151:1115-22
27. Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M et al. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:157-164
28. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke* 2008; 39:2280-2287

29. Di Anelantonio E, De Castro S, Toni D et al. Determinants of plasma levels of brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke or TIA. *Journal of the Neurological Sciences* 260(2007):139-142
30. Okada Y, Shibazaki K, Kimura K et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of delayed atrial fibrillation after ischemic stroke and transient ischemic attack. *European Journal of Neurology* 2010;17:326-331
31. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* 2005;36:1016-1020
32. Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y et al. Plasma brain natriuretic peptide predicts death during hospitalization in acute ischemic stroke and transient ischemic attack patients with atrial fibrillation. *European Journal of Neurology* 2011;18:165-169
33. Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y et al. Differences in brains natriuretic peptide value between tranisient ischemic attack and stroke patients with atrial fibrillation. *Eur Neurol*,2011;66(5);271-6
34. The LP-PLA2 Studies Collaboration. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies, *Lancet* 2010;375:1536-44
35. Elkind M.S.V, Tai W, Coates K, Paik M.et al. High-sensitivity C-reactive protein, Lipoprotein-associated phospholipase A2 and outcome after ischemic stroke. *Arch Intern Med.* 2006;166:2073-2080
36. Elkind M.S.V, Tai W, Coates K, Paik M.et al. Lipoprotein- associated phospholipase A2 activity and risk of recurrent stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:42-50
37. Cucchiara B, Messe S.R, Sansing L, MacKenzie L, Taylor R.A,et al. Lipoprotein-associated phospholipaseA2 and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA. *Stroke* 2009;40:2332-2336
38. Delgado P, Chacon P, Penalba A et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 activity is associated with large-artery atherosclerotic etiology and recurrent stroke in TIA patients. *Cerebrovasc Dis* 2011;33(2):150-158
39. Massot A,Pelegri D, Penalba A et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 testing usefulness among patients with symptomatic intracranial atherosclerotic disease. *Atherosclerosis* 2011;218(1):181-187
40. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in med and women with elevated C-reactive protein, *N Eng J Med* 359;21
41. Purroy F, Montaner J,Molina CA, Delgado P et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in TIA patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 2007;115:60-66
42. Corso G,Bottacchi E, Brusa A, Lia Ch et al. Blood C- reactive protein concentration with ABCD2 is better prognostic tool than ABCD2 alone. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:97-105
43. Goldstein LB, Bushnell CD Adams RJ et al. AHA/ASA Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: aA Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association, *Stroke* 2011;42:517-584

44. Chatzikonstantinou A, Willman O, Jager T et al. Transient ischemic attack patients with fluctuations are at highest risk for early stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:594-598.
45. Vivanco-Hidalgo RM, Rodriguez-Campello A, Ois A et al. Thrombolysis in capsular warning syndrome, *Cerebrovasc Dis* 2008;25:508-510
46. McKinney JS, Masjuan J, Purroy F et al. Safety of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke after transient ischemic attack, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2011; pp 1-4
47. Balucani C, Barlino K, Zivanovic Z, Parnetti L et al. Dual antiplatelet therapy in secondary prevention of ischemic stroke: a ghost from the past or a new frontier? *Stroke research and treatment*. Vol 2010, article ID 427418, 8 pages
48. Wang KSL, Chen Ch, Fu J et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:489-97
49. Markus HS, Droste DW, Kaps M et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005; 111:2233-40
50. Geeganage Ch, Diener HCh, Algra A et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack, *Stroke* 2012
51. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW et al. Guidelines for the prevention of stroke patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke*, 2011; 42:227-276

SINDROM INTRAKRANIJALNE HEMORAGIJE - NOVE TERAPIJSKE PREPORUKE

Pukovnik prof dr Ranko Raičević

Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd

U mirnodopskim uslovima cerebrovaskularna oboljenja, odnosno vaskularne bolesti mozga predstavljaju treći vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta stanovništva u velikoj većini zemalja svijeta nezavisno od stepena naučnotehnoškog i socio-kulturološkog nivoa. U najvećem broju slučajeva ovih bolesti se u kratkom vremenu razvijaju znaci deranžmana moždanih funkcija, a nerijetko su po svom toku i patofiziološkim procesima koji ih prate i urgentni klinički entiteti. Ovako visoku poziciju ova oboljenja zadržavaju i pored značajnog napretka u razumijevanju etiologije, patogeneze, patofizioloških procesa, prije, tokom i nakon razvoja ovih oboljenja što daje i realne pretpostavke za pomake u terapiji ovog značajnog kliničkog entiteta.

Međutim, po našem mišljenju, vaskularne bolesti mozga u najširem smislu obuhvataju veliki broj kliničkih sindroma, odnosno oboljenja sa potpuno različitim mehanizmima nastanka, kliničkom toku, a posebno terapijskim programima. Bez namjere da se detaljno upuštamo u mnogobrojne rijetke kliničke sindrome koji bi mogli biti svrstani u ovu kategoriju, mišljenja smo da najveći značaj imaju ona stanja, odnosno oboljenja sa najvećom učestalošću, najozbiljnijim kliničkim tokom, a takođe zbog značajne funkcionalne osujećenosti i troškova liječenja imaju prolongirani socio-ekonomski za svaku društvenu zajednicu.

Svakako upada u oči insistiranje na izdvajanju kliničkih entiteta prije svega po etiopatogenetskom principu, uz različitost patofizioloških procesa u toku nastanka i razvoja svakog od njih. Nadalje će se diskutovati osnovne činjenice etiologije, patogeneze, dijagnostike i terapije sindroma intrakranijalne hemoragije.

SINDROM INTRAKRANIJALNE HEMORAGIJE

Istorijski gledano, znanja o vaskularnim oboljenjima centralnog nervnog sistema su prethodila onima o bolestima srca. Prvi terapijski pokušaji liječenja vaskularnih oboljenja mozga vezana su za 19 vijek, uz korišćenje purgativa koji su uključivali ordiniranje solucija žive, arsena, kalijuma ili joda. Ovakav način liječenja je bio nerijetko opasniji od samog oboljenja. Tek u posljednjih pedesetak godina nastupa period razložnijeg razmišljanja o mogućim patogenetskim mehanizmima nastanka i razvoja vaskularnih oboljenja mozga.

Prema rezultatima brojnih epidemioloških studija, učestalost vaskularnih oboljenja mozga se kreće oko 300 na 100.000 stanovnika za dob između 35-64 godine, a dostiže 3000 na 100.000 kod stanovništva preko 85 godina.

Sindrom intrakranijalne hemoragije obuhvata više kliničkih entiteta, među kojima se po značaju, učestalosti i potrebi brzog prepoznavanja i terapijskog reagovanja izdvajaju subarahnoidalna i intracerebralna hemoragija (SAH i IH). Ova dva klinička entiteta su po pravilu praćena brzim razvojem teškog neurološkog deficita uz stvaranje uslova za nastanak brojnih sistemskih komplikacija što sve njihovu prognozu čini veoma ozbiljnom. U ne tako davnoj prošlosti za subarahnoidalnu hemoragiju se mislilo da je mortalitet stoprocentan, pa se i liječenje ovog sindroma svodilo na simptomatsku terapiju i mjere opšte njege bolesnika. Međutim, pored brzog i značajnog napretka kako u dijagnostici, značajnog pomaka u razumijevanju složenih patofizioloških procesa tokom nastanka i razvoja SAH i IH, pa samim tim i napretka u liječenju, mora se istaći da danas ova dva sindroma spadaju u najteže kliničke entitete sa visokom stopom morbiditeta, mortaliteta i značajne invalidnosti preživjelih. Ovo nameće ozbiljnost pristupa ovom problemu, a zahtijeva multidisciplinarni pristup različitih medicinskih profila i specijalnosti.

Tokom nastanka i razvoja SAH i IH brzo se razvijaju znaci ozbiljnog deranžmana moždanih funkcija, sa progresijom kliničkog neurološkog deficita, uz aktiviranje zamršene mreže patoloških krugova i poremećaja kao posljedice snažnog odgovora organizma na stres sa vodećom ulogom hemodinamskih poremećaja koji su u najvećem broju slučajeva i osnovni etiopatogenetski faktor. Međutim, sem ovoga, dešavaju se poremećaji na nivou mikrocirkulacije, promjene u autoregulaciji moždanog protoka, uz izmjene u homeostazi kalcijuma kao glavnog prenosnika prvog i drugog reda u interneuronskim komunikacijama, kako u fiziološkim tako i patološkim stanjima i događajima. Ovo posljednje može biti, a rezultatima brojnih istraživanja je potvrđeno, poremećaj koji ima glavnu ulogu u razvoju cerebralnog vazospazma kod bolesnika sa SAH i IH, a što je osnovni uzrok ponovljenih epizoda krvavljenja, razvoja komplikacija i lošijeg ishoda kod ova dva klinička sindroma.

Subarahnoidalna i intracerebralna hemoragija spadaju u grupu intrakranijalnih krvavljenja, a koje se karakterišu stvaranjem kolekcije krvi u nestišljivom intrakranijalnom prostoru, zbog čega se u veoma kratkom vremenu razvijaju znaci povećanja intrakranijalnog pritiska sa posljedičnim znacima oštećenja moždane funkcije teškog stepena. Ovakav brzi i dramatičan tok daje posebnu dimenziju ovim kliničkim entitetima, jer se pravovremena i adekvatna dijagnostika, a potom i terapijska korekcija postavljaju kao imperativ. Zbog različitih mehanizama nastanka, odnosno uzroka SAH, ili IH, uobičajeno je da se govori o traumatskoj i spontanoj SAH ili IH. U daljem tekstu pažnja je potpuno fokusirana na spontane IH.

U najvećem broju slučajeva, što se posebno odnosi na SAH, ona je posljedica ruptуре arterijskih aneurizmi krvnih sudova mozga (preme nekim izvještajima preko 75%), dok su arterio-venske ili AV malformacije prisutne u oko 5% bolesnika. Mora se međutim istaći, da u rasponu od 7-25% urok SAH i IH ostaje nepoznat. Za IH sem ovih etioloških entiteta, odlučujuću ulogu ima postojanje arterijske hipertenzije kao vodećeg faktora rizika, uz takođe veoma značajnu ulogu postojanja metaboličkih poremećaja i zloupotrebu alkohola. Tako je procenat IH u snažnoj pozitivnoj korelaciji sa životnim dobom, postojanjem šećerne bolesti, ali i zloupotrebom alkohola.

Ukratko, učestalost SAH i IH se prema podacima iz literature kreće od 6,5-24 na 100.000 stanovnika u svim dobnim grupama, ali se u najviše izvora ovaj broj kreće od 10-15 na sto hiljada stanovnika. Navode se rasne, geografske ali i subpopulacione razlike. Tako, ima izvještaja da je procenat SAH veći kod osoba koje žive u velikim gradovima. Polna zastupljenost je približna, ali se vjerovatno zbog javljanja SAH i IH u vezi sa trudnoćom i puerperijumom, ali i sa uzimanjem kontraceptiva, ipak u većini izvještaja potvrđuje veća učestalost ovih entiteta kod osoba ženskog pola.

Ovdje treba istaći značaj postojanja faktora rizika za nastanak i razvoj SAH i IH. Tako, pored opštih, komentarisanih faktora rizika (godine, pol, rasa), najveći značaj se pridaje postojanju neregulisane arterijske hipertenzije, iako su o ovome rezultati kontradiktorni. Isto se odnosi na postojanje šećerne bolesti, pušenje cigareta i zloupotrebu alkohola. Međutim, ako se ovi faktori rizika pažljivo analiziraju, postoje jasno pozitivna korelacija u njihovom postojanju i stvaranja uslova za nastanak i razvoj SAH i IH. Ovo je posebno uočljivo kod postojanja udruženih faktora rizika.

Ranije studije su ukazivale na povećani rizik razvoja SAH i IH kod upotrebe oralnih kontraceptiva, ali se u poslednjih par godina izvještava o manjoj povezanosti ovih entiteta, što je vjerovatno o vezi sa promjenom farmakoloških supstanci u sredstvima za kontracepciju.

Posebnu podgrupu sa povećanim rizikom za nastanak SAH, ali i IH predstavljaju bolesnici sa kongenitalnim oboljenjima tipa policističnih bubrega, Marfanovim sindromom i Ehlers-Danlosovim sindromom. Povećani rizik je utvrđen kod javljanja SAH ili IH u jednoj familiji, pa se izvještava o povećanoj učestalosti do 3-7 puta u prvoj sljedećoj generaciji. U vezi sa ovim se preporučuje panangiografija kod članova ovih porodica već kod osoba sa navršениh 35 godina starosti.

Međutim, recidivantna hemoragija ostaje najozbiljniji problem sindroma IH, posebno kod aneurizmatске prirode uzroka krvavljenja. Rekravljenje se javlja kod 4% slučajeva već tokom prvog dana, zatim u sljedećih 2-3% slučajeva svakodnevno, unutar prvih mjesec dana (što daje skoro 40-45% za prvih mjesec dana).

U patogenetskom razmatranju ovih kliničkih entiteta, a posebno u vezi sa razvojem poremećaja odnosno patofizioloških procesa nakon razvoja oboljenja vodeću ulogu imaju:

- *hemodinamski poremećaji;*
- *poremećaji u mikrocirkulaciji sa vodećom ulogom hemoreoloških poremećaja uključujući koagulaciono-antikoagulacioni sistem;*
- *sлом mehanizma autoregulacije moždanog krvotoka;*
- *promjene u homeostazi i ulozi jona kalcijuma, a u manjoj mjeri i drugih elektrolita;*
- *energetska insuficijencija.*

Bez namjere da na ovom mjestu detaljno obrazložimo značaj ovih poremećaja, ili njihove mnogobrojne interakcije sa međusobnom propagacijom i amplifikacijom, veći prostor ćemo posvetiti poremećaju homeostaze jona kalcijuma, posebno u vezi sa ulogom u nastanku vazospazma. S tim u vezi ćemo diskutovati i mjesto primjene selektivnih antagonista kalcijumovih kanala kao što je to Nimodipin.

Dakle, nakon razvoja SAH i IH, poslije određenog perioda nastaje fokalni ili generalizovani spazam arterijskih krvnih sudova mozga, što ima za posljedicu reaktivnu ishemiju moždanog tkiva. Ova promjena je rezultat multitopnih i međusobno isprepletanih patofizioloških procesa i događaja, gdje centralnu ulogu ima poremećaj homeostaze jona kalcijuma kao osnovne poluge mnogobrojnih neurotransmiterskih, metaboličkih i regulativnih procesa u fiziološkim, a posebno u patološkim stanjima i događajima. Ovi procesi, a samim tim i mogućnost njihove kontrole predstavljaju i odlučujuće činioce za stepen i prognozu oštećenja moždane funkcije nakon SAH i IH.

U najkraćem nakon nastanka vazospazma kao posljedica SAH, odnosno IH stvaraju se uslovi za razvoj reaktivne ishemije, uz oštećenje celularnih membrana, aktivaciju transmembranskih voltažno zavisnih kalcijumovih kanala uz povećani ulaz jona kalcijuma u intracelularni prostor. Ovo izaziva aktiviranje enzimskih sistema zavisnih od jona kalcijuma, uz posebno nepovoljno dejstvo na respiratorni lanac, uz strukturnu dezintegraciju ćelijskih struktura, i stvaranje uslova za produženje vazospazma. Kao što se vidi, tokom ovog procesa stvara se začarani krug patoloških događaja, u kojem je faktor vremena odlučujući za prekidanje lanca patoloških događaja sa međusobnom amplifikacijom i napredovanjem oštećenja funkcije i strukture neuralnih elemenata.

Postaje jasno da je izmijenjena homeostaza kalcijuma glavni medijator, ali i propagator ćelijskih oštećenja u uslovima ishemije. S tim u vezi, terapijska korekcija ovog poremećaja ima najviše izgleda da djelujući na politopan način ostvari uslove za djelimičnu kontrolu ovih procesa. Ne bi bilo razumno očekivati, da bi se ovaj poremećaj mogao kontrolisati, odnosno liječiti jednim terapijskim sredstvom. Naprotiv, potrebno je djelovati na različita mjesta, i različite nivoe ovog zamršenog lavirinta da bi se mogao očekivati povoljan i fiziološki zasnovan odgovor na promijenjene uslove homeostaze organizma. Mjesto blokatora kalcijumovih kanala, je uz poznavanje ključnih poremećaja, veoma značajno i potpuno opravdano.

Kao što se iz prethodnog teksta vidi, sindrom intrakranijalne hemoragije predstavlja urgentno kliničko stanje, pa se dijagnostičko-terapijski algoritam zbrinjavanja predstavlja kao najvažniji segment prognoze ovih bolesnika.

Dva su glavna parametra ovog algoritma- stanje svijesti i interval od ispoljavanja kliničke fenomenologije ovog sindroma do dolaska bolesnika u ustanovu za hospitalizaciju.

Stanje svijesti, odnosno poremećaj ovog stanja u kvantitativnom i/ili kvalitativnom smislu predstavlja središnji patološki događaj ovog sindroma, a zavisi od lokalizacije cerebralne aneurizme, lokalizacije i intenziteta hemoragije, prisustva hematoma, lokalizacije i izraženosti vazospazma, intraventrikularnog prodora krvi, postojanja pratećeg edema ili ishemijske infarktne lezije, i povećanja intrakranijalnog pritiska kao posljedice manifestacije svih ovih događaja.

Poremećaj svijesti se može kretati od somnolentnog i/ili konfuznog stanja do sopora ili duboke kome. Dodatna neurološka fenomenologija se može kretati od nadražajnih kortiko-subkortikalnih fenomena do lokalizacionih destruktivnih fenomena sa različitim kliničkim ispoljavanjem.

Vrijeme hospitalizacije igra važnu ulogu iz razloga planiranja dijagnostičkih procedura za potvrdu i zbrinjavanje ovog sindroma. Naime, da li je bolesnik stigao u optimalnom periodu, prije razvoja vazospazma, pošto vazospazam i stanje svijesti imaju odlučujući značaj u planiranju dijagnostičko-terapijskog algoritma.

U ovom pogledu je potrebno egzaktno procijeniti neuromnjestičko stanje bolesnika. Postoje mnogobrojne klasifikacije, ali je u kliničkoj praksi najviše prisutna klasifikacija Hunt-a i Hess-a. Po ovoj klasifikaciji su svi bolesnici podijeljeni u pet kategorija. U kategorijama I do III su bolesnici sa manje izraženom kliničkom slikom poremećaja svijesti i fokalnim neurološkim simptomima. Kategorije IV i V obuhvataju bolesnike sa soporom, poremećajem vegetativnih funkcija i izraženom kliničkom neurološkom fenomenologijom.

Osnovni dijagnostički postupak dijagnostičkog algoritma sindroma intrakranijalne hemoragije obuhvata pregled očnog dna, a potom lumbalnu punkciju. Na očnom dnu se nerijetko vide tačkaste i mrljaste hemoragije krvnih sudova, uz prisustvo zastoje papile različitog stepena izraženosti. Lumbalnom punkcijom se kod prodora krvi u komorski sistem dobija hemoragičan likvor koji je oslobođen od fibrina .

Kod bolesnika sa povoljnim stanjem svijesti (grupa I do III po prethodno citiranoj skali) poslije hospitalizacije, u prvih 24 sata treba sprovesti cjelokupan dijagnostički postupak. Inicijalni pregled je kompjuterizovana tomografija mozga koji nam daje sve relevantne podatke o prisustvu i lokalizaciji krvi u moždanom parenhimu, prodoru u komorski sistem. Međutim za samu potvrdu i lokalizaciju aneurizme ovaj pregled nije dovoljno senzitivan i specifičan. U ovom pogledu je superiorniji pregled mozga magnetnom rezonancijom, a posebno ako postoje tehničke mogućnosti za angiografske sekvence tokom ovog pregleda.

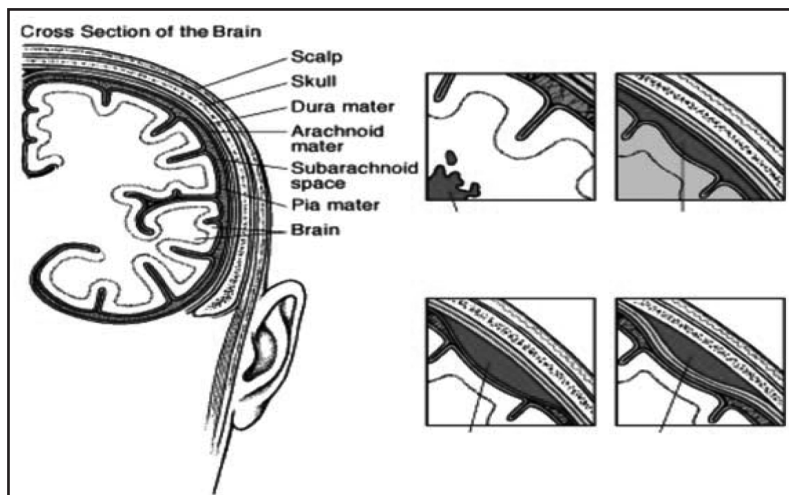
Međutim, pored razvoja savremenih dijagnostičkih procedura, za potvrdu aneurizmi cerebralnih krvnih sudova i danas je zlatni standard arteriografija krvnih sudova mozga. Umjesto klasične arteriografije, superiorniji je pregled tzv. digitalnom suptrakcionom angiografijom (DSA). Raniji stavovi da se arteriografija ne smije raditi u prvih 14 dana od ispoljavanja kliničke fenomenologije su napušteni, a danas znamo da je baš rani period (prvih 48 sati) optimalno vrijeme za ovu proceduru, a daje najviše izgleda za optimalni terapijski zahvat, odnosno prevenciju vazospazma i ponovljenog krvavljenja. U slučajevima kada se ovaj pregled ne uradi u ovom vremenu, treba ga uraditi nakon dvije nedjelje od ispoljavanja kliničke fenomenologije sindroma intrakranijalne hemoragije.

Dalji terapijski postupak će zavisiti od kliničke slike, a posebno od rezultata učinjenih dijagnostičkih procedura prije svega kompjuterizovane tomografije, a posebno arteriografije, MR i KT angiografije, a obuhvataće konzervativni ili hiruški tretman.

U daljem tekstu ćemo taksativno prikazati novine u terapijskom programu sindroma intacerebralne hemoragije uz podsjećanje na neke neizmijenjene postulate ovog algoritma.

NOVINE U PREPORUKAMA

Prije samih činjenica vezanih za ovaj problem podsjećnje na antomsku podlogu sindroma intrakranijalne hemoragije. (slika 1)



Slika 1.

Kao i AIMU, i IH u terapijskom programu ima:

- Mjere primarne prevencije
- Liječenje AHMU
- Mjere sekundarne prevencije

Hipertenzivna IH ima sledeće karakteristike:

Hipertenzija je vodeći i često jedini uzrok kod 70-90 slučajeva spontane IH a,

- najčešće pogađa osobe preko 55 godina, ali jedna trećina slučajeva su osobe ispod 45 godina
- Incidenca je veća za populaciju crnaca
- Intoksikacija simpatomimeticima (kokain, amfetamin) je važan uzrok IH kod mladih
- Hemoragija se javlja :
 - a. Bazalne ganglije- 60%
 - b. Duboka cerebelarna jedra 10-15%
 - c. Ostalo-20-30%

Mjere koje su nezaobilazni dio terapijskog algoritma su:

- Konzervativni tretman (posebno značajan kod starih osoba):
- Pokušaj zaustavljanja rasta ICH
- Primjenu opštih terapijskih mjera (regulacija povećanog IKP, obezbjeđivanje disanja, regulisanje TA, korekcija stanja koji izazivaju poremećaj koagulacije, regulisanje temperature, ishrane),
- Liječenje komplikacije od strane CNS (moždani edem, epileptični napadi, uznemirenost)
- Sprečavanje komplikacija od strane drugih organskih sistema (urinarne infekcije, plućnih komplikacija, dekubitusa).

I na kraju taksativno će biti nabrojane nove (n), revidirane (r) i zadržane preporuke u terapijskom algoritmu IH:

- hitan neuroimidžing sa CT ili MR za razliku IMU od ICH, klasa I, nivo A (z);
- za pacijente sa ozbiljnim poremećajem koagulacije mora se obezbijediti korekcija poremećaja-nadoknada deficijentnih faktora, nadoknada trombocita; klasa I, nivo C (n);
- pacijenti sa ICH koji imaju povišen INR zbog oralne AK terapije moraju primiti terapiju nadoknade vitamina K zavisnih faktora, kao i sam vitamin K iv putem; klasa I, nivo C (dr);
- pacijenti sa ICH treba da imaju intermitentnu pneumatsku kompresiju za prevenciju dubolih venskih tromboza u dodatku sa elastičnim čarapama; klasa I, nivo B (z);
- posle dokumentovanog prestanka krvarenja preporučuju se male doze nisko molekularnog heparina ili nefrakcionisanog heparina za prevenciju DVT i tromboembolizma, posebno kod onih sa manjim deficitom posle 1 do 4 dana od početka, klasa II b, nivo B (r);
- mora se korigovati povišeni krvni pritisak na bazi jasno dokumentovane neadekvatne kontrole (monitoring); akutno snižavanje sistolnog pritiska ispod 140 mm Hg je preporučeno; klasa IIa, nivo B (n);
- nivo glukoze mora biti praćen, a normoglikemija se preporučuje; klasa I, nivo A (n);
- epileptički napadi treba tretirati sa AE; klasa I, nivo A, (r);
- kontinuirani EEG monitoring se može preporučiti kod pacijenata sa ICH i poremećajem mentalnog statusa nezavisno od stepena moždanog oštećenja, klasa II, nivo B; pacijenti koji imaju epileptogeni zapis u EEG-u trebalo bi tretirati AE (r), (n);
- pacijenti sa Glazgov koma skalom nižom od 8, oni sa transtentorijalnom hernijacijom, ili oni sa IVH ili hidrocefalusom moraju biti kontinuirano praćeni u pogledu intrakranijalnog pritiska; cilj je da se obezbijedi cerebralni perfuzioni pritisak od 50 do 70 mm Hg stuba zavisno od statusa autoregulacije; klasa IIb, nivo C (n);
- ventrikularna drenaža ili tretmant hidrocefalusa je razumna opcija kod pacijenata sa produbljivanjem poremećaja stanja svijesti; klasa IIa, nivo B (n);
- generalno gledano uspješnost hirurgije za pacijente sa ICH je nedovoljno utvrđena klasa IIb, nivo C, ali u specifičnim okolnostima se preporučuje;
- pacijenti sa cerebelarnom hemoragijom koji pogoršavaju neurološki status, ili razvijaju kompresiju moždanog stabla i-ili hidrocefalus zbog ventrikularne opstrukcije trebali bi biti podvrgnuti hirurškom tretmanu što je prije moguće, klasa I, nivo B (r);, inicijalni tretman ovih pacijenata bilo ventrikularnom drenažom samostalno ili hirurškom evakuacijom se ne preporučuje, klasa III, nivo C (n);
- za pacijente sa lobarnim hematomima većim od 30 ml i unutar 1 cm od površine evakuacija supratentorijalnih ICH sa standardnom kraniotomijom može biti značajna, klasa II b, nivo B; (r);
- efikasnost minimalno invazivnih klot evakuacionih procedura sa korišćenjem stereotaktičnih ili endoskopskih metoda sa ili bez trombolitika je nedovoljno poznata i zahtijeva dalja ispitivanja ; klasa IIb, nivo B (n);

- nema jasnih indikatora da ultra rano uklanjanje hematoma kod supratentorijalnih ICH obezbjeđuje bolji funkcionalni oporavak ili stopu umiranja; vrlo rana kraniotomija naprotiv može uticati na povećanu učestalost rekurentnog krvarenja; klasa III, nivo B (r);
- sledeći faktori rizika za rekurentno krvarenje su: lobarna lokalizacija ICH, starija životna dob, AK terapija, prisustvo apolipoprotein E alela, i veliki broj mikrokrvarenja na MRI pregledu; klasa IIa, nivo B (n);
- posle akutnog perioda i u odsustvu kontraindikacija krvni pritisak treba biti dobro kontrolisan, posebno kod onih pacijenata sa ICH lokalizacijom tipičnom za hipertenzivnu vaskulopatiju; klasa I, nivo A (n);
- cilj je da krvni pritisak bude niži od 140 sa 90 mm Hg stuba, odnosno 130 sa 80 ako imaju dijabetes ili bubrežnu bolest; klasa IIa, nivo B (n);
- svi pacijenti sa ICH treba da imaju multidisciplinarnu rehabilitaciju što je prije moguće; klasa IIa, nivo B. (z)

ZAKLJUČAK

Sindrom intrakranijalne hemoragije netraumatskog porijekla, a posebno intracerebralna hemoragija predstavlja veoma ozbiljno kliničko stanje čija se blagovremena dijagnostika, a potom adekvatna terapija postavljaju kao imperativ.

Boljim poznavanjem etiopatogeneze ovih poremećaja, napretkom u razumijevanju ključnih patofizioloških procesa koji ih prate sve do nivoa molekularnih interakcija, jonskih struja i neurotransmiterskih izmjena, uz značajni prodor u dijagnostičkom zbrinjavanju daju realne pretpostavke za planiranje širokoznačnog preventivnog terapijskog programa sa jedne, odnosno planiranje adekvatnih terapijskih postupaka kod već ispoljenog sindroma s druge strane.

Sve ovo mora imati neposredne povoljne reperkusije na smanjenje učestalosti ovih poremećaja, a kod bolesnika sa već ispoljenom fenomenologijom ovog sindroma treba da obezbijedi povoljan ishod.

REFERENCE

1. Adams HP Jr, Putnam SF, Kassel NF, Torner JC. Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 1984; 41:1033-35.
2. Alkayed NJ, Narayanan J, Gebremedhin D, McDhora M, Roman RJ, Harder DR. Molecular characterization of an arachnidonic acid epoxigenase in rat brain astrocytes. *Stroke* 1996;27:971-79.
3. Bajtajić V, Tadić R. Arteriovenske malformacije mozga. *Vojnosanit Pregl* 1987; 44:45-50.
4. Barker FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage : a metaanalysis. *J Neurosurg* 1996; 84:405-14.
5. Berg HW, Dippel DW, Limburg M. Familiar intracranial aneurysms: a review. *Stroke* 1992;23:1024-30.

6. Cote R, Hachinski VC, Shurvell BL, Norris JW, Waltson C. The Canadian neurological scale in acute stroke. *Stroke* 1986; 17:731-37.
7. Drake CG. Management of cerebral aneurysm. *Stroke* 1981; 12:273-83.
8. Drayer BP. Diseases of the cerebral vascular system. In : *The Clinical Neurosciences .Vol 4: Neuroradiology* .New York, Churchill Livingstone,1984. Pp.247-360.
9. Đorđević D. Rana prognoza ishoda ishemijske bolesti mozga. (Magistarski rad). Beograd: Vojnomedicinska akademija,1996.
10. Felgenhamer K. The blood-brain barrier redefined. *J Neurol* 1986; 233:193-94.
11. Foegelholm R. Subarachnoid hemorrhage in middle Finland : Incidence, early prognosis and indications for neurosurgical treatment. *Stroke* 1981; 12:296-301.
12. Forsman M, Tubylevicz Olsnes B, Semb G, Steen PA. Effects of nimodipine on cerebral blood flow and neuropsychological outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesthesia* 1990; 65:514-20.
13. Friedman AH. Subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds). *Neurosurgery Update II*. McGraw-Hill, New York 1990.pp 73-77.
14. Greenberg DA. Calcium channels and calcium channel antagonists. *Ann Neurol* 1987; 21:317-30.
15. Heiss WD. Cerebral blood flow: physiology, pathophysiology and pharmacological effects. *Arh Oto Rhino Laring* 1981; 27:26-29.
16. Heuberger J, Rasmussen G, Gjeris F. The effect of nimodipine on autoregulation of cerebral blod flow after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 132:98-103.
17. Ingall TJ, Wiebers DO. Natural history of subarachnoid hemorrhage. In: Whisnant JP (ed). *Stroke, population, cohorts and clinical trials*. Boston, Mass: Butterworth-Heineman Ltd.1993.
18. Jane JA, Kassel NF, Torner JC, Winn HR. The natural history of aneurisms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1985; 62:321-23.
19. Jovičić A, Đorđević D, Jovanović M. Mehanizam ekscitoneurotoksičnosti i perspektive terapije antagonistima ekscitatornih aminokiselina. *Vojnosanit Pregl* 1996; 53:45-52.
20. Jovičić A, Ivanišević V, Magdić B. Primena antagonista kalcijuma u neurologiji. *Vojnosanit Pregl* 1988; 45:202-04.
21. Jovičić A, Ivanišević V, Tadić R, Vujičić M. Spontana subarahnoidalna hemoragija. *Vojnosanit Pregl* 1987; 44:287-92.
22. Jovičić A. Patofiziologija ishemijske bolesti mozga. In: A.Jovičić, M.Krgović, D.Tavčiovski, R.Raičević. *Cerebrokardijalni i kardiocerebralni sindromi*. Beograd,JP PTT Srbija,1998. pp.101-118.
23. Jovičić A. Prilog medikamentoznoj terapiji infarkta mozga u akutnoj fazi. (Doktorska disertacija). Beograd: Vojnomedicinska akademija,1981.
24. Jovičić A. Slobodni radikali, lipidni peroksidi i nervni sistem. *Vojnosanit Pregl* 1991; 48:61-67.

25. Jovičić A. Značaj moždanog krvotoka u cerebrovaskularnim bolestima. In: Mršulja BB, Kostić V, urednici. Biološki osnovi terapije cerebrovaskularne bolesti. Beograd: Medicinski fakultet, 1992, pp 5-30.
26. Kassel NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysmal Study. *Neurosurgery* 1983;13:479-81.
27. Kassel NF, Torner JC. Size of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1983; 12:291-97.
28. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalisations. *Stroke* 1989; 20:741-46.
29. Ledić S, Jovičić A, Vujičić M, Sekulović S, Ćirković S. Dijagnostičko-terapijski postupak kod cerebralnih aneurizmi i subarahnoidalnog krvarenja. *Vojnosanit Pregl* 1993; 615-24.
30. Ledić S, Vujičić M, Sekulović S. Savremeni pristup ishemijskoj cerebrovaskularnoj bolesti-s posebnim osvrtom na algoritam neuroradiološke obrade bolesnika. *Vojnosanit Pregl* 1993; 50:179-86.
31. Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985; 16:377-85.
32. Mas JL, Lamy C. Stroke in pregnancy and the puerperium. *J Neurol* 1998; 245:305-13.
33. Milenković Z, Radenković S, Babić M. Spontana subarahnoidna hemoragija, vazospazam i nimodipin. *Grafika-Pirot*. 1998.
34. Ohman J, Servo A, Heiskanen O. Long-term effects of nimodipin on cerebral infarcts and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *J Neurosurgery* 1991; 74:8-13.
35. Ojeman RG. Management of the ruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1981; 304:725-26.
36. Radberg JA, Olsson JE, Radberg ST. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant therapy. *Stroke* 1991; 22:571-76.
37. Raičević R. Promjene u koagulaciono-antikoagulacionom sistemu kod bolesnika sa ishemijskom bolešću mozga. (Doktorska disertacija). Beograd: Vojnomedicinska akademija, 1998.
38. Raičević R. Urednik Neurotrauma-konzervativni aspekt. Beograd: NIC Vojska; 2004.
39. Kostić VS, Raičević R. Urednici. Karotidna bolest. Beograd: Pangraf; 2004.
40. Raičević R, Petković S, Lepić T. Urednici. Osnovi vojne neurologije. Beograd: Vojna knjiga; 2004.
41. Raičević R, Kostić VS, urednici. Klasifikacije i kriterijumi u neurologiji. Beograd: Inpres; 2006.
42. Raičević R, Kostić VS, urednici. Hemoragijski moždani udar. Inpres Beograd 2005.
43. Raičević R urednik. 75 godina vojne neurologije. Gornji Milanovac: Grafoprint; 2008.
44. Raičević R. Značaj pojedinih promjena u EKG-u kod bolesnika sa akutnom ishemijskom bolešću mozga. (Magistarski rad). Beograd: Vojnomedicinska akademija, 1997.
45. Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K. Unruptured intracranial aneurysms: an assessment of the annual risk of rupture based on epidemiological and clinical data. *Br J Neurosurg* 1988; 2:369-77.

46. Schmidley WY. Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 1990; 21:1086-90.
47. Sharshar T, Lamy C, Mas JL. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. *Stroke* 1995; 26:930-36.
48. Siesjo BK, Wieloch T (eds). *Advances in Neurology*. V 71. Philadelphia-New York: Lippincot-Raven 1996.
49. Siesjo KB. Calcium in the brain under physiological and pathological conditions. *Eur Neurol* 1990; 30 (Suppl):3-9.
50. Stroke –1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. Report of the WHO task force on stroke and other cerebrovascular disorders. *Stroke* 1989; 20:1107-143.
51. Turnbull IW. Computed tomographic pointers to the prognosis of subarachnoid hemorrhage. *Br J Radiol* 1980; 53:416-20.
52. Woetsch B, Kase CS. Management of spontaneous intracerebral hemorrhage. In: Biller J, Ferro JM eds. *Evidence based management of stroke*. Castle Hill Barns, UK 2011; pp 175-204.
53. Wade DT, Hewer RL. Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:177-82.
54. Warley PF, Barban JM, Snyder SH. Beyond receptors: multiple second messenger system in brain. *Ann Neurol* 1987; 21:217-29.
55. Winn HR, Richardson AE, Jane JA. The long term prognosis in untreated cerebral aneurysms : the incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysms: a 10 year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol* 1977; 1:358-70.
56. Wolf A. An overview of the epidemiology of stroke. *Stroke* 1990; 21(Suppl):4-6.
57. Yamatsu D, Greenberg JH. In vivo measurement of cytosolic free calcium during cerebral ischemia and reperfusion. *Ann Neurol* 1988; 24:420-28.

LEČENJE NEMOTORNIH MANIFESTACIJA PARKINSONOVE BOLESTI

Marina Svetel

Klinika za neurologiju, Klinički Centar Srbije

Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu

U svom originalnom opisu James Parkinson se, iako fokusiran na motorne tegobe, osvrnuo i na elemente nemotornog naglašavajući problem sa hipersalivacijom, konstipacijom, snom, verovatno opisujući poremećaj ponašanja u REM spavanju (1). Danas je poznato da nemotorni simptomi zahvataju mnoge funkcije i beleže se u raznim domenima (Tabela 1).

1.	Depresija, poremećaj raspoloženja, anksioznost, apatija i umor
2.	Kognitivni poremećaji i demencija
3.	Psihoza
4.	Za lekove vezan poremećaj kontrole impulsa i druga kompulzivna ponašanja
5.	Autonomna disfunkcija (ortostatska hipotenzija, seksualna disfunkcija, gastrointestinalna disfunkcija, sijaloreja, znojenje)
6.	Poremećaj ciklusa budnosti i spavanja (RBD, fragmentacija spavanja i insomnija)
7.	Dnevna pospanost i ataci spavanja

Tabela 1. Najčešći nemotorni simptomi u Parkinsonovoj bolesti

Smatra se da je patologija van dopaminergičkog sistema odgovorna za pojavu većine nemotornih problema (2).

Tvrđi se da gotovo svi bolesnici imaju neke nemotorne smetnje, a autori tvrde da je njihova učestalost čak 88% (3). Sidnejska multicentrična studija (The Sydney Multicenter Study) uočava da posle 15 godina bolovanja većina ima jedan ili više nemotornih tegoba (4). U multicentričnoj Italijanskoj studiji na 1072 bolesnika pokazano je da je 98.6% bolesnika prijavilo u proseku 7.8 (0–32) nemotornih simptoma (5).

Nemotorne tegobe se često javljaju udruženo, komplikovane su za lečenje i glavna su determinanta kvaliteta života (4). U svojim brojnim manifestacijama čine veliki izazov za neurologa.

Njihova terapija pokušava da se bazira na pretpostavljenom transmitterskom događaju, na iskustvima u lečenju istih simptoma u okviru drugih bolesti, a pojedini predstavljaju iskustvene zaključke. Evidenced based medicina za mnoge od pokušaja nema sluha, pa će zbog toga pojedini od lekova biti naizgled “bez pokrića”. Odsustvo adekvatnih studija, međutim, ipak ne negira pozitivne efekte, te u odsustvu dokaza, a sa dobrim bezbednosnim profilom oni treba da ostanu prihvatljiva opcija.

I. NEUROPSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI U PB

Kod obolelih sa PB mogu se uočiti različiti neuropsihijatrijski poremećaji (Tabela 2).

1. Depresija

Veoma je teško jasno definisati depresiju u PB s obzirom da se bolesnici uobičajeno na nju ne žale, a mnogi elementi motorne ekspresije koji uočavamo (izraz lica, usporen govor, monoton glas...) smetaju u razumevanju pravog emotivnog odgovora na događaje iz okoline (6). Gubitak interesovanja i anhedonija glavne su komponentne koje uočavamo kod bolesnika, dok su insomnija, gubitak apetita i zamor često prisutni. Apatija, gubitak inicijative i problemi u donošenju odluka su gotovo univerzalni čak i u najranijim fazama Parkinsonove bolesti uz sniženje kapaciteta da se oseti radost u aktivnostima koje su ranije pričinjavale zadovoljstvo pacijentu. Osećaj samoptuživanja, krivice, osećaj promašenosti i samodestruktivne misli, suicid i suicidalne misli retko se uočavaju (7).

Iako se depresija može posmatrati i kao posledica suočavanja sa potencijalnom onesposobljavajućom bolesti, verovatno da simptomi koji se javljaju imaju i svoje transmittersko objašnjenje vezano za samu bolest. Smatra se da u nastanku depresije učestvuju multipli transmitterski deficiti u mesokortikalnim monoaminergičkim sistemima (mezokortikolimbicke dopaminergičke projekcije, kao i mezokortikalne noradrenergičke i serotonergičke projekcije).

Poremećaj raspoloženja	Anhedonija, apatija
Ansioznost	
Depresija	
Kognitivni poremećaji	Dizegzekutivni sindrom
Vizuospacijalna disfunkcija	
Demencija	
Psihoza	
Kompleksni poremećaji ponašanja	Poremećaj kontrole impulsa
Punding	
Poremećaj kontrole impulsa	

Tabela 2. Neuropsihijatrijske smetnje u PB

Terapija depresije se zasniva na nefarmakološkim merama (psihosocijalnoj podršci, savetovanju i psihoterapiji), ali osnovu čini primena medikamenata (dopaminergici, anti-depresivi). Za većinu lekova postoji mali broj adekvatnih kliničkih studija koje bi vodile ka terapijskoj odluci. U mnogim ispitivanjima placebo efekat je vrlo jak (8). Iz studija koje su izvedene od 2002 do 2010 (Evidenced based madecine) Seppi i sar., 2011 (9) izdvajaju zaključke prikazane na Tabeli 3.

Dopaminergička terapija: Seppi i sar. (2011) (9) tvrde se da su od 2002 do 2010 godine publikovani rezultati tri studije koje su zaključile da je pramipexol efikasan u lečenju

depresivnih simptoma. Od drugih dopaminomimetika jedina nadjena studija ispitivala je antidepresivni efekat pergolida, ali prema zaključku nije bilo dovoljno podataka da bi se kvalifikovao kao antidepresiv. Sigurnost prvog nije zahtevala specijalizovani monitoring, dok se za drugi lek preporučivala kardiološka kontrola zbog rizika od valvularne fibroze (Tabela 3).

	Efikasnost	Sigurnost	Preporuke
Dopaminski agonisti			
Pramipexol	Efikasan	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Klinički koristan
Pergolid	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Nije koristan
Triciklični antidepresivi			
Nortriptilin	Verovatno efikasan	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Moguće koristan
Dezimipramin	Verovatno efikasan	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Moguće koristan
Amitriptilin	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
Blokatori preuzimanja serotonina			
Citalopram	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
Sertralin	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
Paroksetin	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
Fluoksetin	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
MAO B inhibitori			
Moklobemid	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Selegilin	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
Novi antidepresivi			
Atomoksetin	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
Nefazodon	Nedovoljno podataka	Neprihvatljiv rizik	Nije koristan
Alternativna terapija			
Omega-3-masne kiseline	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
Nefarmakološke mere			
rTMS	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
ECT	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje

Tabela 3. Lekovi za lečenje depresije u PB (Seppi i sasr., 2011)

Suboptimalna motorna kontrola	
<i>Optimizacija dopaminerگیčke terapije</i>	
i.	Proveriti dozu levodope, frekvencu terapije
ii.	Dodati ili povećati DA
iii.	Dodati MAO B inhibitore
Sa off periodima vezana depresija, anksioznost ili panika	
<i>Smanjiti fluktuacije</i>	
i.	COMT inhibitori
ii.	Dopaminski agonisti
Perzistentna depresija	
<i>Agitacija, insomnija TCA</i>	
i.	Imipramin (50-150 mg)
ii.	Desimipramin (-100 mg)
iii.	Amytritilin (25-75mg)
iv.	Nortriptilin do 150 mg Ili
i.	Mirtazapin (15-30 mg) uveče
<i>Anksioznost, panični ataci</i>	
i.	SSRI
ii.	Fluvoxamin (100mg)
iii.	Fluksetin (20 mg)
iv.	Paroxetin (20-40mg)
v.	Sertralin (50mg)
<i>Anhedonija, apatija</i>	
i.	SSRI ili
i.	NA/serotonergički
ii.	Venlafaxin (75-150 mg)
iii.	Nefazodon (100-300 mg) ili
i.	NA: reboxetine (do 12 mg)

Tabela 4. Pragmatična terapija depresije u PB

Triciklični antidepresivi: Raniji zaključci (studije do 2002. godine) govorili su da su triciklici verovatno efikasni. Oni su drugi po učestalosti propisivani lekovi za depresiju (10). Kada je u pitanju nortriptilin i desimipramin stav je da je on verovatno efikasan. Studije sa amitriptilinom, zbog odsustva placeba, nisu pružile dovoljno dokaza da bi se rangirao kao antidepresiv u PB. Njihova neželjena dejstva uglavnom su se odnosila na antimuskarinske efekte (suva usta, glaukom, retencija, kardiovaskulni problemi) i zahtevala su kardiološki monitoring (Tabela 3).

SSRI: Ova grupa lekova predstavlja najčešće korišćene prema analizi PSG (10). Novije analize pokazale su da nema dovoljno podataka o efikasnosti citaloprama, sertralina, paroksetina i fluksetina, te je savetovano dalje ispitivanje (Tabela 3).

Novi antidepresivi: nije bilo dovoljno dokaza o efikasnosti atomoksetina i nefazodona, ali je rizik koji je dovodio u pitanje primenu nefazodona bio neprihvatljiv (hepatotoksičnost) (Tabela 3).

1.1. Pragmatično lečenje depresije

Pre pristupanja lečenju depresije potrebna je dobra kontrola motornih simptoma, posle čega sledi uključivanje antidepresiva (Tabela 4).

Lekovi sa antimuskarinskim delovanjem su dobri zbog svog antiholinergičkog efekta sa potencijalnim dejstvom na tremor i druge parkinsonsone simptome, a takodje je dobar i njihov sedativni efekat kod agitirane depresije. Sa druge strane antiholinergički efekat neželjen je zbog uticaja na kardiovaskulni sistem (aritmije, ortostatska hipotenzija), ali i kognitivne disfunkcije i delirijuma kada se koriste u bolesnika sa demencijom. Primena triciklika može uticati na pojavu psihoze, sedaciju i dnevnu pospanosti, a važno je ne isključivati ih naglo zbog dizautonomije, anksioznosti i panike.

SSRI mogu popraviti anhedoniju i gubitak interesovanja i smanjiti aksioznost i atake panike. Oni imaju manju učestalost antiholinergičkih neželjenih efekata u smislu aritmije, ali mogu pogoršati parkinsonizam u nekih bolesnika (4-5 %) (11). U kombinaciji sa MAO B inhibitorima mogu da izazovu serotoninški sindrom (hiperpireksija, tremor, agitacija i druge mentalne promene). Javlja se u 0.24% lečenih parkinsoničara (10).

Lekovi sa kombinovanim noradrenergičkim i serotonergičkim dejstvom mogu biti od pomoći zbog očekivanog transmitterskog profila (deficita). Venlafaksin može biti koristan kod apatičnih bolesnika, ali ih treba izbegavati kod agitiranih. Zbog antihistaminskog efekta mirtazapina treba ga davati u večernjim satima jer možda redukuje ansioznost i insomniju u nekih bolesnika (12). Nema dokaza da ECT i rTMS imaju efekta na depresiju.

Redosled izbora koje moramo napraviti prikazan je na Tabeli 4 (17).

II. DEMENCIJA I PSIHOZA

1. Demencija

Razvoj demencije značajno pogoršava prognozu PB. Ona, sa ili bez konfuznosti, je najčešći razlog trajnog smeštaja u Domove za stare i skraćanje očekivane dužine života (13). Dijagnoza demencije postavlja se kod osoba koje imaju smanjeno globalno funkcionisanje (MMS manji od 26), kognitivni deficit koji narušava svakodnevni život, kao i oštećenje više od jednog kognitivnog domena (pažnja, egzekutivne funkcije, vizuo-konstruktivne sposobnosti i pamćenje) (14).

PD demencija (PDD) se dijagnostikuje u onih bolesnika kod kojih je simptomatologija vezana za PB počela barem 1 godinu pre pojave demencije. Govorimo o demenciji Lewyjevih tela (DLB) ukoliko se demencija javila pre simptoma i znaka PB (15).

Kod svake demencije, bez obzira na njenu udruženost sa PB moraju biti ispitani razlozi koji do nje dovode. U tom smislu prvo treba ispitati da li se ne radi o nekoj od lečivih demencija. Posebno treba insistirati na mogućnosti da je u pitanju pseudodemencija izazvana depresijom. Ukoliko je bolesnik na antiholinergičkoj terapiji treba je isključiti jer je

poznato da antiholinergici utiču na kognitivno funkcionisanje (16). Rani problem sa govorom, praksijom i orijentacijom u prostoru sugerišu Alzeihmerovu bolest, dok fluktuacija stanja uz ranu pojavu halucinacija može da uputi na LBD.

U terapijskom smislu nije lako održati mobilnost a ne oštetiti kognitivno i mentalno funkcionisanje. Za ove bolesnike često je potrebna velika pažnja okoline. Lekove je potrebno do krajnje granice simplifikovati. Iz terapije treba isključiti selegilin, antiholinergike, amantadin i dopaminske agoniste; uvesti antidepresive ali izbegavati one sa antiholinergičkim dejstvom. Često je potrebna noćna sedacija (nekada je dobar izbor quetiapin koji obezbeđuje i sedaciju i antihalucinatorni efekat). Slično možemo obezbediti i klopazinom, čije korišćenje jedino ograničava potreba za kontrolom leukocita u nedeljnim intervalima u prvim mesecima lečenja (18 nedelja). Večernja doza benzodijazepina ili zolpidema može biti od koristi.

Donepezil (Aricept) može biti efikasan u poboljšanju kognicije bez efekta na motorne simptome. Rivastigmin obezbeđuje i poboljšanje apatije, anksioznosti, paranoidne interpretativnosti i halucinacija kako u DLB tako i u PDD (17).

Evidenced based medicina tvrdi da za donepezil i galantamin nema dovoljno podataka o efikasnosti, dok je za rivastigmin zaključak drugačiji i govori o efikasnosti leka u lečenju demencije u PB. Oprez nalaže holinergički efekat ovih lekova (kontrola kardiovaskulnog sistema). Za memantin, lek koji je antagonist NMDA recetora nema zaključaka o efikasnosti (Tabela 5).

	Efikasnost	Sigurnost	Preporuke
Acetilholinesterazni inhibitori			
Donepezil	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
Rivastigmin	Efikasan	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Klinički koristan
Galantamin	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
Antagonisti NMDA receptora			
Memantin	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje

Tabela 5. Lekovi za lečenje demencije (Seppi i sasr., 2011)

Postupci koje treba primeniti pošto je demencija dijagnostikovana prikazani su na Tabeli 6 (17).

Isključiti druge uzrok demencije
Pregledati i isključiti druge lekove koji mogu da trigeruju ili pogoršaju kognitivne funkcije: selegilin, antiholinergike, amantadin i dopaminske agoniste.
Ukoliko postoji kognitivni poremećaj i dalje
Rivastigmin 3-12 mg, Donepezil 5-10 mg, Galantamin 8-16 mg

Tabela 6. Pragmatična terapija demencije

2. Psihoza

Halucinacije i psihoza predstavljaju najozbiljniji problem koji se javlja u toku lečenja PB. Termin psihoza podrazumeva brojne ispade u funkcionisanju kakva je konfuznost, iluzije, halucinacije i paranoidna interpretativnost. U parkinsoničara, prema sada prihvaćenim kriterijuma za dijagnozu psihoze u PB mogu biti njena jedina manifestacija (18) (Tabela 7).

Karakteristični simptomi
Prisustvo barem jednog od sledećih simptoma:
Iluzije
Lažni doživljaj prisutnosti
Halucinacije
Sumanutosti
Primarna dijagnoza
UK Brain Bank kriterijumi za PB
Hronologija početka simptoma psihoze
Simptomi kriterijuma A nastaju posle početka PB
Trajanje
Simptomi kriterijuma A su rekurentni ili kontinuirani mesec dana
Isključivanje drugih uzroka
Simptomi kriterijuma A se ne mogu objasniti drugim uzrokom parkinsonizma, kao što je demencija Levijevih tela, psihijatrijskim poremećajima kao što je shizofrenija, shizoafektivni poremećaj, sumanutost, ili poremećajem raspoloženja sa psihotičnim karaktersitikama ili opštim medicinskim stanjem uključujući i delirijum
Udruženi poremećaji: (specifikovati ih ako postoje)
Sa/bez uvida
Sa/bez demencije
Sa/bez lečenja za PB (specifikovati lekove, hirurški tretman i sl.)

Tabela 7. Dijagnostički kriterijumi za dijagnozu psihoze u PB

Najčešće su izolovane vizuelne halucinacije. Blage forme mogu se pogoršati do značajnih halucinacija (19). Nekada halucinacije napreduju do paranoidnih interpretacija i konfuznog stanja.

Važno je u početku rešiti problem interkurentnih bolesti (infekcije, upala pluća, febrilnost, moždani udari, anemija, hepatička i uremična disfunkcija). Psihoza se uobičajeno leči atipičnim antipsihoticima koji uglavnom rešavaju problem psihoze.

Quetiapin nije pokazao dobar efekat na tešku psihozu (20), ali je u drugima bio jednako efikasan. Važno je u početku primenjivati niže doze lekova zbog neželjenog sedativnog efekta.

Clozapin se pokazao efikasnijim uz ranije navedenu potrebu za monitoringom leukocita (21). Interesantno je da oba leka imaju dobar antidiskinetički efekat.

Olanzapine može biti efikasan ali brzo pogoršava parkinsonizam (22). Alternativa atipičnim antipsihoticima su centralno delujućim holinesterazni inhibitori koji se koriste u

lečenju demencija Za njih je pokazano da imaju sličan efekat na pshozu kao i quetiapin (17). Evidenced based medicina govori u prilog navedenog (Tabela 8).

Terapijski vodiči obaveštavaju da ukoliko nema adekvatnog efekta treba isključivati lekove koji su “manje potrebni” (selegiline, antiholinergike i amantadin). Nekada je vraćanje ove ravnoteže važno kako ne bismo imali konfuznog a pokretnog, niti adekvatnog ali nepokretnog bolesnika.

	Efikasnost	Sigurnost	Preporuke
Clozapine	Efikasan	Prihvatljiv rizik sa posebnim monitoringom	Klinički koristan
Olanzapine	Verovatno neefikasan	Neprihvatljiv rizikbnog monitoringa	Nije koristan
Quetiapine	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje

Tabela 8. Lekovi u lečenju parkinsone psihoze (Seppi i sasr., 2011)

Predlog i redosled terapijskih procedura koje treba primeniti zabeležen je na Tabeli 9 (17).

1.	Isključiti druge faktore rizika (nemedikanetozne): infekcija, dehidracija, elektrolitni disbalans
2.	Isključiti lekove koji neće ugroziti motornu kontrolu Parkinsonove bolesti
i.	Antiholinergike, deprenil, amantadin
ii.	Sniziti dozu i isključiti dopaminske agoniste
iii.	Sniziti nivo levodope kao poslednju meru (isključiti COMT inhibitore)
3.	Ukoliko i dalje postoji perzistentna psihoza:
i.	Ukoliko postoji i PD demencija dodati holinesterazne inhibitore

Tabela 9. Pragmatična terapija psihoze

Ukoliko nema demencije onda dodati quetiapin 0.25 mg uz povećanje doze do 200 mg ako treba ili clozapin 6.25 mg uz povećanje doze za po 6.25 mg do normalizacije stanja ili do pojave neželjenih efekata terapije

III. POREMEĆAJ KONTROLE IMPULSA

Poremećaj kontrole impulsa se odlikuje nemogućnošću osobe da se odupre impulsu ili nagonu da izvrši neku radnju koja je štetna za osobu i njenu okolinu. Ovo ponašanje uključuje patološko kockanje, hiperseksualnost, jedenje, kupovinu, a ukoliko se radi o neumerenom uzimanju lekova onda se govori o dopamin disregulacionom sindromu. Punding je nesvrishodna, besciljna navika ili interes, koji je u skladu sa pacijentovom premorbidnom strukturom ili hobiem (sortiranje papira, rastavljanje tehničke robe...). Velika multicentrična studija na preko 3000 obolelih (23) zaključila je da je prevalenca poremećaja kontrole impulsa sledeća: patološko kockanje 5%, hiperseksualnost 3.5%, kompulzivna

kupovina 5.7% i kompulzivno jedenje 4.3%. Predpostavka je da važnu ulogu u nastanku ICD igra dopaminergička terapija dopaminskim agonistima. Veći rizik od kockanja imaju mlađe osobe na početku bolesti, osobe sa specifičnom strukturom ličnosti („novelty seeking”), porodičnom anamnezom o alkoholizmu (24).

	Efikasnost	Sigurnost	Preporuke
Ortostatska hipotenzija			
Fludrokortizon	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Domperidon	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Midodrin	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Dihidroergotamin	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Etilefrin hidrohlorid	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Indometacij	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Yohimbin	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
L-treo-DOPS	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Seksualne disfunkcije			
Sildenafil	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Problemi GIT-a (konstipacija)			
Macrogol	Verovatno efikasan	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Verovatno koristan
Problemi GIT-a (anoreksija, mučnina, povraćanje)			
Domperidon	Verovatno efikasan	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Verovatno koristan
Metoklopramid	Nedovoljno podataka	Neprihvatljiv rizik	Nekoristan
Sijaloreja			
Ipratropium bromid sprej	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Glikopiroilat	Efikasan	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Verovatno koristan
Botulinski toksin A	Efikasan	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Klinički koristan
Botulinski toksin B	Efikasan	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Klinički koristan
Učestalo mokrenje, urgencije i inkontinencija			
Oksibutirin	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Tolteradin	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Flavoksat	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Propiverin	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Prazosin	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Dezmopresin	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje

Tabela 10. Lekovi u lečenju autonomnih poremećaja (Seppi i sasr., 2011)

Ovakvo repetitivno ponašanje nije se moglo kontrolisati antidepresivima, ali je efekat postignut atipičnim neurolepticima(25). U jednoj maloj studiji pokazan je efekat amantadina u patološkom kockanju (26), mada ima obrnuto dokaza da se problem češće javlja u osoba na amantadinu (27).

Preporuka za lečenje odnosi se na smanjenje dopaminomimetske terapije, uz kasnije uvodjenje atipičnih neuroleptika i pomoć psihijatra.

IV. AUTONOMNI POREMEĆAJI

Ortostatska hipotenzija, urogenitalni i problemi sa pražnjenjem creva predstavljaju najčešće autonomne poremećaje.

Tvrdimo da posotoji ortostatska hipotenzija ako posle ležanja u trajanju od 20 minuta, a potom stajanja 1, 3 5 minuta dodje do pada sistolnog pritiska za više od 20mm i dijastolnog više od 10 mmHg. Pacijent uobičajeno u tom periodu ima zamagljenje pred očima, ali ne mora nužno da ima bilo kakve žalbe. U lečenju autonomnih poremećaja evidenced based medicina ne daje mnogo nade. Efikasnost je potvrđena u lečenju sijaloreje botulinskim toksinom, kao i glikopirilatolom. Pretpostavljen je efekat domperidona na mučninu (Tabela 10).

Kada je u pitanju urinarna disfunkcija onda se uobičajeno radi o urgenciji, nepotpuno pražnjenju debelog creva i dr.

U pokušaju da se oslonimo na neke lekove pokazano je da je potrebno uraditi tilt test i primeniti fludrokortizon ili midodrin. Za potpuni efekat fludrokortizona potreban je adekvatan unos vode i soli. Nekada je potrebna i primena antihipertenziva jer se u večernjim satima u ležećem položaju može konstatovati hipertenzija. Praktična pravila koja se mogu primeniti u lečenju prikazana su na Tabeli 11 (17).

Nefarmakološke mere	
1.	spavanje sa uspravnim uzglavljem
2.	manji obroci a češće
3.	savijanje put napred i prekrštene noge u slučaju da se oseti vrtoglavica i stanje pred gubljenje svesti
4.	izbegavati obroke sa malo soli i šećera
5.	unositi više soli (više od 8 gr) i vode (2-2.5 litara na dan)
6.	elastične čarape
Farmakološke mere	
1.	Fludrokortizon 0.1-0.4 mg na dan
2.	Midodrine 2.5 do 10 mg na dan
3.	Etilefrin 7.5 do 15 mg na dan.

Tabela 11. Praktična pravila za lečenje hipertenzije

Za rešavanje problema noćne poliurije preporučje se redukcija unošenja tečnosti i kafe u večernjim satima kao i dezmpresin sprej (10-40 mcgr uveče).

Ukoliko bolesnik ima učestalo mokrenje potrebno je proveriti eventualnu infekciju, dodati antiholinergike (oksibutirin 5-15 mg na dan, tolterodin 2-4 mg na dan, trospiumhlorid 20-40 mg na dan), a u slučajevima postojanja rezidualnog urina povremeno je potrebna samokateterizacija, a ako nema drugih rešenja savetuje se plasiranje urinarnog katetera.

Za rešavanje problema erektilne disfunkcije oralni PDE5 inhibitor (Sildenafil 50 mg, Vardenafil 10 mg, tadalafil 20 mg) ili neposredna primena 3 mg apomorfina sublingvalno.

U slučaju postojanja konstipacije potrebno je prestati sa unošenjem antiholinergika, a primena nefarmakoloških mera podrazumeva unos dosta tečnosti, korišćenje sredstava za razmekšavanje stolice, uzimanje vlaknaste hrane; farmakološke mere odnose se na primenu laktuloza 20-60 mg i laksativa kakvi su sodiumpikosulfat 5-10 mg ili macrogol 13.125-39.375 g na dan; prokinetici kakav je domperidon 30-60 mg ili mosaprid 15-45 mg na dan mogu biti od koristi; BTX u puborektalne mišiće za obstruktivnu opstipaciju može biti od koristi (17).

V. POREMEĆAJI SPAVANJA

Oboleli sa PB mogu imati različite poremećaje budnosti i spavanja od koji se neki odnose na *primarnu disregulaciju budnosti i spavanja* (izmenjena mikrostruktura spavanja, fragmentacija spavanja, RBD, ekscitativna dnevna pospanost); *sekundarne efekte parkinsonskih simptoma* (nožna akinezija, tremor, noćna distonija, bol, nokturija, noćna konfuzija i halucinacije, depresija); *efekte antiparkinsonske terapije* (lekovima indukovana insomnija, lekovima izazvana dnevna pospanost, lekovima uzrokovan delirijum) i *efekte komorbiditetnih stanja*.

	Efikasnost	Sigurnost	Preporuke
Insomnija			
CR levodopa	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
Pergolid	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Nekoristan
Eszopiclone	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
Melatonin 3-5mg	Nedovoljno podataka	Prihvatljiv rizik bez posebnog monitoringa	Potrebno ispitivanje
Melatonin 50mg	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje
Ekscitativna dnevna pospanost			
Modafinil	Nedovoljno podataka	Nedovoljno podataka	Potrebno ispitivanje

Tabela 12. Lekovi u lečenju insomnije i ataka spavanja

Evidenced based medicina ne nudi mnogo terapijskih strategija (Tabela 12).

Prikaz predviđenih terapijskih strategija predložen je u formi algoritma (17) (Tabela 13).

1 Noćni motorni problemi (imobilnost, off distonija, tremor)	
<i>i Optimalizovati noćnu motornu kontrolu</i>	
1	Večernji DA
2	Transdermalni DA
3	Dodati MAO B inhibitor
4	Večernja CR levodopa ili sa COMT inhibitorom
5	Jeujnalna levodopa
6	DBS
2 Nokturija	
<i>i Lečenje detrusorske hiperaktivnosti</i>	
3 Noćna konfuzija, halucinacije	
<i>i Lečenje psihoze</i>	
1	Clozapin:0,5-5 mg
2	Quetiapin 75-250 mg
3	Dodati holinesterazni inhibitor
4 RBD	
<i>i Clonazepam 0,5 mg uveče</i>	
5 Komorbiditeti	
<i>i RLS</i>	
1	Večernji DA
2	Pramipexol 0,125-0,5 mg
3	Ropiniriol 1,0-4,0 mg
4	Večernja doza levodope
<i>ii Sleep-apnea</i>	
1	PSG
2	CPAP
<i>iii Depresija</i>	
1	Noćni antidepressiv
2	Amitriptilin 25-75 mg
3	Mirtazapin 15-30 mg uveče

Tabela 13. Algoritam za lečenje noćnih problema u PB

REFERENCE

1. Parkinson, J., 1817. An Essay on the Shaking Palsy. Sherwood, Neely and Jones, London.
2. Djaldetti, R., Lev, N., Melamed, E. Lesions outside the CNS in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24, 793 – 800.
3. Simuni, T., Sethi, K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 64 (Suppl 2), 65 – 80.

4. Hely, M.A., Morris, J.G.L., Reid, W.G.J., Traffi cante, R. Sydney multicenter study of Parkinson' s disease: non-L-doparesponsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20 (2), 190 – 199.
5. Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., et al., PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson' s disease. *Mov Disord* 2009; 24 (11), 1641 – 1649.
6. Barone P., Leonardo Scarzella, Roberto Marconi, Angelo Antonini, Letterio Morgante, Fulvio Bracco, Mario Zappia, Bruno Musch and the Depression/Parkinson Italian Study Group Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease A national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006; 253 : 601–607.
7. Mayeux R. Depression in the patient with Parkinson's disease. *The Journal of clinical psychiatry*, 1990; 51 (suppl): 20-23.
8. Daniel Weintraub, Knashawn H. Morales, Paul J. Moberg, Warren B. Bilker, Catherine Balderston, John E. Duda, Ira R. Katz, Matthew B. Stern. Antidepressant Studies in Parkinson's Disease: A Review and Meta-Analysis. *Movement Disorders* 2005; 20 (9): 1161–1169.
9. Klaus Seppi, Daniel Weintraub, Miguel Coelho, Santiago Perez-Lloret, Susan H. Fox, Regina Katzenschlager, Eva-Maria Hametner, Werner Poewe, Olivier Rascol, Christopher G. Goetz, Cristina Sampaio,. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review. Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease *Movement Disorders* 2011. 26: 3
10. Irene Hegeman Richard, Roger Kurlan, and Parkinson Study Group. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49, 1168-1170.
11. Ceravolo R., A. Nuti, A. Piccinni, G. Dell' Agnello, G. Bellini, G. Gambaccini, L. Dell' Osso, L. Murri, MD, U. Bonuccelli. Paroxetine in Parkinson's disease: Effects on motor and depressive symptoms. *Neurology* 2000; 55 (8): 1216-1218.
12. Okun, Ray L. Watts. Depression associated with Parkinson's disease Clinical features and treatment. *Neurology* 2002; 58 (1): 63-70.
13. Goetz, C.G., Stebbins, G.T. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson' s disease. *Neurology* 1993; 43, 2227 – 2229.
14. Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson' s disease. *Mov Disord* 2007; 22 (12), 1689 – 1707.
15. Lippa, C.F., Duda, J.E., Grossman, M., et al., DLB/PDD Working Group. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007; 68 (11), 812 – 819.
16. Ehrt, U., Broich, K., Larsen, J.P., et al. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson' s disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81 (2), 160 – 165.
17. Poewe W, Seppi K. Managing of non-motor symptoms of Parkinson s disease. In: *Therapeutics of Parkinson s disease and other movement disorders*. In: Hallet and Poewe, eds. John Wiley and Sons 2008: 91-120.

18. Ravina, B., Marder, K., Fernandez, H.H., et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007; 22 (8), 1061 – 1068.
19. Goetz, C.G., Fan, W., Leurgans, S., et al. The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63 (5), 713 – 716.
20. Ondo, W.G., Tintner, R., Dat Voun, K., et al. Doubleblind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20, 958 – 963.
21. Pollak, P., Tison, F., Rascol, O., et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (5), 689 – 695.
22. Goetz, C.G., Blasucci, L.M., Leurgans, S., Pappert, E.J. Olanzapine and clozapine – comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000; 55, 789 – 794.
23. Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M.N., et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67 (5), 589 – 595.
24. Voon, V., Thomsen, T., Miyasaki, J.M., et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64 (2), 212 – 216.
25. Kurlan, R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19 (4), 433 – 437.
26. Thomas, A., Bonanni, L., Gambi, F. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol* 2010; 68 (3), 400 – 404.
27. Weintraub, D., Sohr, M., Potenza, M.N., et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol* 2010; 68 (6), 963 – 968.

NOVE TERAPIJE KOJE MODIFIKUJU PRIRODNI TOK MULTIPLE SKLEROZE

Prof. Dr Slobodan Vojinović

Klinika za neurologiju, Klinički Centar Niš

Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Posle tri decenije od uvođenja u terapiju prvih lekova koji imaju za cilj da spreče i odlože neurološko oštećenje, interferona- β i glatiramer acetata, sada smo u prilici da se susrećemo sa čitavim nizom agenasa koji modifikuju prirodan tok bolesti, i koji ulaze u spektar terapijskih opcija u lečenju relapsno-remitentne multiple skleroze.

Poreklo ovih terapija je različito. Neke su posledica trenutnog razumevanja imunopatogeneze MS, druge su proizašle iz poznavanja mehanizama koji učestvuju u nastanku i razvoju animalnoig modela EAE (eksperimentalnog autoimunskog enecfalomijelitisa), dok su treće preuzete nakon njihove uspešne primene u tretmanu autoimunskih poremećaja van CNS-a ili oblasti trasplantacije organa.

MONOKLONSKA ANTITELA

Natalizumab

Natalizumab (Tysabri®) je monoklonsko humanizovano antitelo na $\alpha 4$ subjedinicu $\alpha 4\beta 1$ integrina (VLA-4 integrin). Ovi integrini su nadjeni na površini svih leukocita osim neutrofila i predstavljaju bidirekzione signalne molekule. Ulazak limfocita u centralni nervni sistem regulisan je interakcijom adhezionih molekula na površini aktiviranih limfocita i njihovih liganda na površini endotelijalnih ćelija krvnih sudova. Natalizumab blokira vezivanje adhezionih molekula na površini aktiviranih limfocita i monocita (VLA-4) sa njihovim endotelijalnim ligandima (VCAM-1), inhibirajući prolazak limfocita preko krvno-moždane barijere i redukujući na taj način stepen inflamacije u centralnom nervnom sistemu (1,2).

Kliničke studije faze II (3,4,5) i III su obebedile dokaze za primenu natalizumaba u MS. U AFFIRM studiji, randomizovanoj, duplo slepoj, placebo kontrolisanoj, kod pacijenata koji su primali 300mg natalizumaba jednom mesečno je pokazana redukcija godišnje učestalosti relapsa za 68%, redukcija održive progresije onesposobljenosti za 42%, redukcija akumulacije novih ili povećanih T2 lezija tokom dve godine od 83%, a lezija koje se boje gadolinijumom od 92%. Najčešći neželjeni efekti bili su zamor i alergijske reakcije (6). SENTINEL studija je analizirala efekte kombinovane primene 300mg natalizumaba jednom mesečno zajedno sa IFNB-1a u odnosu na pacijente na monoterapiji sa IFNB-1a. Kombinovana terapija rezultovala je u 24% redukcije održive progresije onesposobljenosti, sniženjem godišnje učestalosti relapsa za 53% kao i smanjenjem broja novih ili uvećanih T2 lezija na MRI. Od neželjenih efekata evidentirani su anksioznost, faringitis, periferni edemi ali i dva slučaja progresivne multifokalne enecfalopatije (PML) od kojih je jedan bio fatalan (7).

Najozbiljniji neželjeni efekat primene natalizumaba je mogućnost pojave PML. Na osnovu podataka dobijenih tokom dosadašnje primene natalizumaba, rizik od pojave PML je nizak u prvoj godini terapije a raste u drugoj godini tretmana, ali zavisi i od statusa anti-JCV antitela i prethodne primene imunosupresivne terapije. Ukoliko su anti-JCV AT negativna rizik za razvoj PML-a je 0,11/1000, dok ukoliko su AT pozitivna rizik zavisi od prethodne primene imunosupresivne terapije i dužine terapije.

dužina terapije	Bez prethodne primene imunosupresiva	Sa prethodnom primenom imunosupresiva
1-24 meseca	<1/1,000	2/1,000
25-48 meseci	4/1,000	11/1,000

Tabela 1. Neželjeni efekti primene Natalizumab-a

PML se završila letalnim ishodom kod oko 20% bolesnika (8).

Natalizumab se daje intravenskom infuzijom jednom mesečno u dozi 3-6mg/kg telesne težine. Natalizumab (Tysabri®) je odobren od strane FDA i EMA za tretman RRMS kod pacijenata koji imaju neadekvatan odgovor na IFN- β sa ≥ 1 relapsa tokom prethodne godine na terapiji i ≥ 9 T2 lezija ili >1 lezija koja se boji gadolinijumom, kao i kod pacijenata sa rapidnim razvojem MS sa ≥ 2 onesposobljavajuća relapsa u prethodnoj godini i >1 Gd+ lezije ili povećanja zapremine T2 lezija.

Alemtuzumab

Alemtuzumab je od 2001.g. odobren kao monoterapija za tretman hronične limfocitne leukemije. To je humanizovano monoklonsko antitelo usmereno na CD52 glikoprotein eksprimiran na površini zrelih limfocita, natural killer (NK) ćelija, dendritičnih ćelija, monocita i makrofaga, koje dovodi do ćelijske lize putem antitelo zavisne, ćelijski posredovane lize u prisustvu humanog komplementa. Takodje je primenjivan i kod sprečavanja odbacivanja transplantata i tretmanu drugih autoimunskih bolesti (9).

Alemtuzumab je u studiji faze II (CAMMS223), 12 ili 24/mg dnevno 3-5 dana, 1, 12 i 24 meseca, u poredjenju sa interferonom- β 1a 44 μ g tri puta nedeljno subkutano, pokazao redukciju godišnje učestalosti relapsa za 74% i redukciju rizika od progresije održive akumulacije nesposobnosti za 71% (10). Nakon svakog ciklusa dovodio je do brze pojave limfocitne deplecije, nakon čega se broj B ćelija normalizovao između trećeg i šestog meseca a T ćelijski porast napredovao je sporo i održavao se ispod normalnih vrednosti tokom trajanja studije. Alemtuzumabom uzrokovani neželjeni efekti bili su: reakcije udružene sa infuzionom primenom, imunski posredovana trombocitopenijska purpura (2,8% kod alemtuzumab grupe, 0,9% kod IFNB-1a), poremećaji funkcije štitne žlezde - Gravesova bolest, hipertireoidizam, hipotireoidizam (23% prema 3%) i blage do umerene infekcije uglavnom respiratornog trakta (66% prema 47%). Studija je septembra 2005.g. bila suspendovana zbog razvoja imunološke trombocitopenijske purpore kod tri pacijenata od kojih je jedan preminuo.

Nakon kompletiranja studije faze II, efikasnost alemtuzumaba (Lemtrada®) je ispitivana u dve kliničke studije faze III-CARE-MS I i CARE-MS II sa ciljem potvrđivanja inicijalnih rezultata. U CARE-MS I je upoređivan tretman alemtuzumab-om u 2 ciklusa, 12 mg/dnevno i.v. u toku 5 dana, nakon koga je sledio drugi ciklus od 12 mg/dnevno u toku 3 dana nakon 12 meseci, u odnosu na interferon-β 1a 44 mcg tri puta nedeljno s.c (Rebif®). Rezultati su pokazali da je tretman alemtuzumab-om uzrokovao redukciju godišnje stope relapsa za 55% u odnosu na interferon-β 1a. 78% pacijenata tretiranih alemtuzumab-om nije imalo relapse u odnosu na 59% pacijenata koji su primali interferon-β 1a. Međutim, nije bilo statistički značajne razlike između terapijskih grupa pacijenata u odnosu na održivu progresiju nesposobnosti nakon 2 godine (8% alemtuzumab:11% interferon-β 1a). Alemtuzumab je blago (nesignifikantno) redukovao zapreminu T2 lezija na MR, ali je značajno redukovao broj novih ili povećanih T2 lezija, novih lezija koje se boje gadolinijumom i novih T1 hipointenznih lezija, a uzrokovao je i manje promena u moždanoj atrofiji.

Neželjeni efekti u ovoj studiji su blaga do umerena reakcija tokom trajanja infuzije, veća učestalost infekcija, dominantno gornjih respiratornih i urinarnih puteva, kao i oralni Herpes. 18,1% pacijenata tretiranih alemtuzumabom je razvilo autoimune poremećaje štitne žlezde, a 0,8% pacijenat imunsku trombocitopenijsku purpuru. Nije bilo slučajeva Goodpasture-ovog sindroma (11, 12).

U drugu studiju faze III, CARE-MS II, su uključeni pacijenti koji su imali imali 1 ili više relapsa, a bili su na terapiji interferonom-β ili GA u toku 6 meseci do 10 godina. Upoređivano se dve doze alemtuzumaba (12 mg i 24mg/dnevno i.v.) u toku 5 dana, nakon koga je sledio drugi ciklus od u toku 3 dana nakon 12 meseci, u odnosu na interferon-β 1a 44 mcg tri puta nedeljno s.c (Rebif®). Rezultati su pokazali 49% redukcije u godišnjoj stopi relapsa i 42% redukcije rizika za održivu akumulaciju neurološke onesposobljenosti kod pacijenata tretiranih alemtuzumab-om (13).

Objavljeni rezultati 5-godišnjeg praćenja pacijenata koji su učestovali u studiji faze II, CAMMS223, pokazuju da je alemtuzumab smanjio rizik od održive akumulacije nesposobnosti za 72%, a učestalost relapsa za 69% u odnosu na interferon-β 1a. Ozbiljnih infekcija je bilo 7% kod pacijenata tretiranih alemtuzumabom u odnosu na 3% kod interferona-β 1a, a poremećaja tiroidne žlezde 30% u odnosu na 4%. Nije bilo novih slučajeva imunske trombocitopenijske purpure, a zabeležen je jedan slučaj pojave Goodpasture-ovog sindroma 39 meseci od drugog godišnjeg ciklusa alemtuzumaba (14).

Daclizumab

Daclizumab je humanizovano monoklonsko antitelo koje je od 1997.g. odobreno za primenu u prevenciji i terapiji odbacivanja transplantanta (bubreg). Daclizumab se vezuje za alfa lanac IL-2 receptora (CD25) što dovodi do redukcije T ćelijske stimulacije i proliferacije a potvrđeno je da dovodi i do povećanja broja CD56bright NK ćelija koje in vitro mogu uništavati autoreaktivne T ćelije (15, 16). Daclizumab ne dovodi do brze deplecije CD25+ ćelija što čini njegov mehanizam dejstva još komplikovanim.

U studiji faze II CHOICE (17) pacijenti su primali 1mg/kg ili 2 mg/kg daclizumaba subkutano na svake dve nedelje tokom 24 nedelje uz ranije primenjivanu terapiju IFNB-1a. Rezultati studije pokazali su značajnu redukciju od 72% ukupnog broja novih ili uvećanih aktivnih lezija na magnetnoj rezonanci u 2mg/kg dvonedeljno daclizumab grupi u kombinaciji sa IFNB-1a u odnosu na pacijente koji su primali samo IFNB-1a, ali nije bilo značajne redukcije u godišnjoj stopi relapsa. Od neželjenih efekata evidentirano je nesigifikantno povećanje pojave urinarnih infekcija u donosu na placebo grupu i dva slučaja reaktivne limfadenopatije.

Studija faze III, SELECT (18) je randomizovana, duplo slepa, placebo-kontrolisana studija, u kojoj je primenjivan daclizumab s.c., jednom mesečno, 150 ili 300mg u toku 52 nedelje. Rezultati su pokazali 50-54% redukcije godišnje stope relapsa u odnosu na placebo, 80% pacijenata tretiranih daclizumab-om nije imalo relapse u poređenju sa 64% pacijenata na placebo, redukciju održive tromesečne EDSS progresije-57% u grupi od 150 mg i 43% u grupi od 300mg. Takođe je pokazano da postoji 79-86% redukcije broja novih aktivnih lezija, odnosno 70-79% redukcije novih ili uvećanih T2 lezija kod pacijenata koji su primali daclizumab u odnosu na placebo grupu. Najčešći neželjeni efekti su bili nazofaringitis, infekcije gornjih respiratornih puteva, glavobolja, povećanje jetrinih enzima. Bilo je 4 maligniteta, 1 u placebo i grupi od 150 mg a 2 u grupi od 300 mg.

U toku je klinička studija faze III, DECIDE, koja upoređuje efikasnost i bezbednost 150mg daclizumab-a s.c, svake 4 nedelje, u odnosu na interferon- β 1a, 30 mcg i.m. 1 puta nedeljno.

Rituximab i Ocrelizumab

Rituximab je himeričko monoklonsko antitelo koje, vezivanjem za CD20 protein eksprimiran na zrelih B limfocitima i pre B limfocitima ali ne i na antitelo produkujućim ćelijama, dovodi do izražene B ćelijske deplecije nakon intravenske primene u prosečnom trajanju od šest meseci. U likvoru smanjuje broj i B i T ćelija što govori o značajnoj ulozi B ćelija u imunopatogenezi MS. Deplecija zrelih B limfocita ne redukuje produkciju antitela od strane aktivisanih plazma ćelija i ne dovodi do iščezavanja oligoklonalnih traka (19). Od 1997.g. odobren je za terapijsku primenu kod bolesnika sa non-Hodgkin limfomom.

U kliničkoj studiji faze II (20) primena rituximaba u tretmanu RRMS intravenskom primenom 1000 mg u nultoj nedelji i drugoj nedelji studije, potvrdila je klinički i radiološki benefit. Rizik pojave oportunističkih infekcija je prisutan pa su opisivani i slučajevi PML kod pacijenata sa sistemskim lupus eritematodesom i reumatoidnim artritismom tretiranim rituximabom, ali u trajalima sa MS nisu identifikovani pacijenti sa PML. Ipak, ozbiljne infekcije dešavale su se u 4,5% rituximab tretiranih pacijenata prema manje od 1% u placebo grupi. Ozbiljna upozorenja pri primenu rituximaba odnose se na PML, fatalne infuzione reakcije, ozbiljne mukokutane sindrome.

Ocrelizumab je humanizovano monoklonsko antitelo usmereno na CD20 koje je ispitivano u kliničkoj studiji faze II sa IFNB-1a kao aktivnim komparatorom. Pacijenti su primali 600mg ili 2000mg u dve doze prvog i petnaestog dana ili IFNB-1a 30 μ g i.m. jednom

nedeljno. Nakon 24 nedelje studije, broj aktivnih lezija na MR redukovan je za 89% u grupi koja je primala 600mg i 96% u grupi koja je primala 2000mg ocrelizumaba a obe grupe su pokazale superiornost u odnosu na IFNB-1a. Incidenca ozbiljnih neželjenih efekata se nije bitno razlikovala izmedju kompariranih grupa (21). Klinička studija faze III koja ispituje efikasnost i bezbednost 600 mg ocrelizumaba u odnosu na interferon-β 1a s.c 44 mcg 3 puta nedeljno je u toku.

ORALNI LEKOVI

Fingolimod

Fingolimod (Gilenya®) je agonist receptora sfingozin-1-fosfata (S1P) i predstavlja hemijski derivat mioricina, metabolita gljive *Isaria sinclairii* (22). Od pet poznatih S1P receptora-G protein receptor superfamilija, fingolimod se, nakon in vivo fosforilacije (reverzibilno), vezuje za četiri: S1P1, S1P3, S1P4 i S1P5. Inicijalna doza deluje agonistički sa pokretanjem signala preko S1P receptora. Kontinuiranim doziranjem nastaje funkcionalni antagonizam usled internalizacije i degradacije receptora sa smanjenjem broja na površini ćelije. Kako je ovaj receptor, koji je eksprimiran na većem broju ćelija (endotelne ćelije, limfociti, srčane ćelije), neophodan limfocitima za izlazak iz sekundarnih limfoidnih organa (limfne žlezde, slezina) u cirkulaciju (reguliše i proliferaciju i preživljavanje ćelija), oni ostaju zarobljeni u njima sa posledičnom limfopenijom. Limfociti perzistiraju u limfnim ćvorovima čime nije umanjena sposobnost aktivacije T ćelija niti aktivnost memorijskih T i B limfocita, a čime je očuvana reaktivnost u sistemskim infekcijama i nema generalizovanog imunosupresivnog efekta.

Rezultati placebo kontrolisanih kliničkih studija faze I i II primenom 1,25 ili 5mg fingolimoda jednom dnevno pokazali su značajnu redukciju inflamatorne aktivnosti na MR i godišnje stope relapsa kod pacijenata sa RRMS u odnosu na placebo (23). U kliničkim studijama faze III, FREEDOMS i FREEDOMS II (24) je poredjen efekat fingolimoda-0,5 mg i 1,25 mg i placeba, a u TRANSFORMS studiji (25) efekat fingolimoda-0,5 mg i 1,25 mg i IFNB-1a 30 mcg i.m. 1 nedeljno. Rezultati FREEDOMS studije su pokazali da fingolimod smanjuje godišnju učestalost relapsa za 54%-60% u odnosu na placebo, kumulativnu mogućnost progresije nesposobnosti posle 3 meseca-16.6%-17.7%:24.1%, rizik od progresije nesposobnosti tokom 24 meseca-HR 0.70 i 0.68. Gd+ lezije, zapremina lezija, atrofija mozga su takodje signifikantno redukovane u toku 24 meseca. U TRANSFORMS studiji evidentirano je da fingolimod u odnosu na IFNβ-1a smanjuje godišnju učestalost relapsa za 38%-52%, da više pacijenata nije imalo relaps u toku 12 meseci 80%-83%:69%. Nije bilo razlike u procentu pacijenata sa progresijom nesposobnosti u odnosu na tretman-fingolimod 5.9%-6.7%:IFNβ-1a 7.9% Gd+ lezije, zapremina lezija i atrofija mozga su signifikantno redukovane u toku 12 meseci u odnosu na IFNβ-1a. U toku je INFORMS studija koja testira primenu fingolimoda kod pacijenata sa PPMS, a završena je IIB faza kliničke studije ACT-128800 koja ispituje primenu selektivnog S1P1 agoniste kod pacijenata sa RRMS.

Procenat pacijenata sa neželjenim efektima je bio sličan u sve tri grupe 93%-94%-u 77%-82% blagog do umerenog stepena (FREEDOMS), odnosno 86%-91%:92% (TRANSFORMS).

Najčešći neželjeni efekti-glavobolja, nazofaringitis, infekcije donjih respiratornih puteva-9.6%-11.4%:6.0%, povećanje jetrinih enzima 3X-8.5%-12.5%:1.7%, makularni edem (povlači se posle obustave fingolimoda)-1.6% pacijenata u 1.25mg/d; prolazno usporenje pulsa, blago povišenje krvnog pritiska. Ozbiljni neželjeni efekti-10.1%-11.9%:13.4%. Najčešći ozbiljni neželjeni efekti su bili-bradikardija 0.7%-0.9%:0.2%, Ca bazalnih ćelija 0.2%-0.9%:0.7%. 2 pacijenta koja su primala fingolimod su umrla od infekcije herpes zosterom

Fingolimod (GILENYA®) je registrovan u septembru 2010 u USA i martu 2010 u EU.

INDIKACIJA: odrasli pacijenti sa RRMS koji su imali 1 relaps u toku godinu dana, a na terapiji su IFN β ili pacijenti koji su imali dva onesposobljavajuća relapsa u toku godine dana nezavisno od terapije koju primaju, uz preporuke za detaljno kardiološko, oftalmološko i laboratorijsko praćenje ovih bolesnika nakon primene leka.

Cladribine

Cladribin je sintetski analog adenzina-purinskog nukleozida, inicijalno licenciran za hemoterapiju limfoma i leukemije vlasastih ćelija. Oštećenje limfocita je posledica specifične enzimske degradacije deoksinukleotida. Limfociti sadrže visoke nivoe deoksicitidin kinaze koja fosforiliše cladribin u trifosfat deoksinukleotid, a niske nivoe 5'-nukleotidaze koja ga metaboliše. Cladribin je rezistentan i na degradaciju adenzin deaminazom. Mnogi drugi tipovi ćelija uključujući germinativne ćelije, imaju dovoljne nivoe deoksinukleotidaze, čime su zaštićene od toksičnih efekata. Selektivno oštećenje limfocita nastaje kao posledica nagomilavanja cladribin trifosfata koji se inkorporira u DNA i inhibira sintezu i oporavak. Efektom su obuhvaćeni B, CD4 i CD8 T limfociti, minimalno NK, Th0 i naivne imune ćelije. Cladribin takodje smanjuje migratorni kapacitet CD4 i CD8 T limfocita u CNS preko HEB, kao i unutar CNS-a, kao i u manjem stepenu CD14 monocita, i redukuje produkciju IL-2 i hemokina (26).

Efikasnost parenteralne primene u progresivnoj i relapsnoj MS je procenjivana u tri randomizovane, duplo-slepe, placebo kontrolisane studije. U svetlu rezultata dizajnirane su tri studije za procenu efikasnosti oralnog cladribina u MS-CLARITY, ONWARD, ORACLE

U CLARITY studiji III faze (27,28,29) poredjeni su efekti 3,5mg/kg i 5,25mg/kg cladribina sa placebom kod pacijenata sa RRMS. Prve godine doziranje je sprovedeno tokom 2 ili 4 ciklusa i to u toku 4 ili 5 dana, a druge godine u 2 ciklusa u toku 4 ili 5 dana. Rezultati nakon 96 nedelje su pokazali da postoji relativna redukcija godišnje učestalosti relapsa 57.6% i 54.5%, duži period bez relapsa, duže vreme do prvog relapsa, manji rizik za tromesečnu održivu progresiju nesposobnosti (31-33%), relativna redukcija Gd+ lezija-85.7% i 87.9% i aktivnih T2 lezija-73.4% i 76.9%.

Najčešći neželjeni efekat bila je limfocitopenija, a evidentirani su glavobolja, infekcije gornjeg respiratornog trakta, dvadeset pacijenata sa herpes zoster infekcijom i deset pacijenata sa pojavom neoplazme (leiomiom uterusa, cervikalni karcinom, maligni melanom, mijelodisplastični sindrom, ovarijalni i karcinom pankreasa).

Cladribin je bio registrovan u Australiji i Rusiji za lečenje MS 2010, ali je odbijena registracija od strane FDA i EMA, tako da je 22 juna 2011 Merck-Serono doneo odluku da

zaustavi studije koje su u toku-ONWARD, ORACLE, da povuče sa tržišta Australije i Rusije tablete cladribina i da prekine dalja ulaganja u cladribin u MS.

Laquinimod

Laquinimod je sintetski imunoregulator dobijen iz linomida (roquinomex), koji je pokazao povoljne efekte u različitim autoimunskim bolestima, a od koga je 20 puta potentniji u EAE. Roquinimex je ispitan i kod pacijenata sa MS ali je pokazao ozbiljne kardiopulmonalne toksičnosti (perikarditis, pleuralne efuzije, infarkt miokarda i druge). Mehanizam dejstva nije u potpunosti jasan. Laquinimod favorizuje produkciju Th2/Th3 citokina, IL-4, IL-10 i TGF β , a smanjuje produkciju IL-12, IL-17, TNF- α , inhibira razvoj bolesti i infiltraciju inflamatornih CD4 T ćelija i makrofaga unutar CNS-a, suprimira antigenu prezentaciju od strane MHC-II klase kao i širenje epitopa, redukuje hemotaksu i adhezione molekule preko supresije NF κ B (apoptoza imunokompetentnih ćelija). Neuroprotektivni efekat ostvaruje preko povećanja BDNF (30,31)

U dve kliničke studije faze II (32,33) ispitivana je efikasnost laquinimoda u dozama 0,1 i 0,3mg dnevno odnosno 0,3 i 0,6mg dnevno upoređivanjem sa placebo grupom. U studiji Polman i sar. (32) je pokazano 44% redukcije kumulativnog broja aktivnih lezija u grupi koja je primala 0,3mg dnevno u odnosu na placebo a studija Comi i sar. (33) 44% redukcije kumulativnog broja T2 lezija i 51% redukcije broja T1 hipointenznih lezija u grupi koja je primala 0,6mg dnevno. Laquinimod je bio dobro tolerisan a najčešći sporedni efekti bili su kašalj, dispneja, herpesne infekcije, povećanje jetrinih enzima, hiperfibrinogenemija.

Kliničke studije faze III sa laquinimod-om, ALLEGRO i BRAVO su završene. ALLEGRO studija je poredila efekte 0,6mg laquinimoda jednom dnevno i placeba u redukciji broja relapsa tokom dve godine. Evidentirano je smanjenje godišnje učestalosti relapsa za 23%, rizika za progresiju nesposobnosti za 36%. Nadjeno je smanjenje ukupnog broja aktivnih lezija na MR mozga za 37%, novih T2 lezija za 30% a atrofije moždanog tkiva 32,8% u prvoj i 50% u drugoj godini (34). U BRAVO studiji upoređivana je primena laquinimoda 0,6 mg i placeba, dok je IFN β -1a 30 mcg i.m. 1/ nedeljno služio kao referenca. Evidentirano je smanjenje godišnje učestalosti relapsa za 21,3%, rizika za održivu progresiju nesposobnosti za 33,5% , atrofije moždanog tkiva za 27,5%, Gd+ lezija za 22% a novih T2 lezija za 19%. Neželjeni efekti su bili jednako zastupljeni po grupama, a obuhvatali su povišenje jetrinih enzima, bolove u leđima, kao i pojavu 4 karcinoma-po jedan tiroidni karcinom u laquinimod i IFN β grupi, 1 kožni karcinom skvamoznih ćelija u laquinimod a 1 karcinom kolona u IFN β grupi (18).

Teriflunomide (Aubagio®)

Teriflunomid je aktivni metabolit leflunomida, preparata koji je registrovan za tretman reumatoidnog artritisa od 1998.g., koji deluje putem inhibicije dihidroorotat dehidrogenaze, ključnog enzima u de novo sintezi pirimidina, što rezultira citotoksičnim efektom na brzo deleće ćelijske populacije kao što su T i B limfociti. Ne utiče na proliferaciju hematopoeznih stem ćelija. Smatra se i da ima druge imunomodulatorne efekte nezavisne od sinteze

pirimidina: prevencija interakcije između T ćelijskih receptora i antigen prezentujućih ćelija; inhibicija produkcije IL-2 i ekspresije IL-2R na T ćelijama; smanjenje produkcije IFN gama a povećanje IL-10. Osim toga inhibira i aktivaciju iNOS u astrocitima (35).

U studiji faze II (36) pacijenti sa RRMS i sekundarno progresivnom MS randomizovani su da primaju placebo, 7mg dnevno ili 14mg dnevno teriflunomida tokom 36 nedelja. Obe teriflunomid grupe pokazale su statistički značajnu redukciju aktivnosti bolesti na MR. Tretman teriflunomidom pokazao je trend snižavanja godišnje stope relapsa (samo u grupi koja je primala 14mg dnevno). Opisano je 19 ozbiljnih neželjenih efekata (10,6%) među kojima hepatična disfunkcija, neutropenija, rabdomioliza i trigeminalna neuralgija, ali ni jedan nije doveo do permanentnog morbiditeta.

Klinička studija faze III TEMSO ispitivala je efekte primene teriflunomida 7mg i 14 mg jednom dnevno u odnosu na placebo tokom 108 nedelja. Rezultati pokazuju redukciju godišnje stope relapsa za 31,2 (7 mg) i 31,5% (14 mg) sa sniženjem relativnog rizika za pojavu relapsa kod obe ispitivane grupe u odnosu na placebo grupu. Progresija onesposobljenosti je u placebo grupi iznosila 27,3%, u grupi lečenih teriflunomidom 7mg dnevno 21,7% a kod pacijenata lečenih sa 14mg dnevno 20,2% (statistički značajno sniženje u grupi lečenih sa 14mg dnevnoza 29,8% u odnosu na placebo). Redukcija novih aktivnih ili T2 lezija je bila dvostruko viša u grupi koja je primala veću dozu, 67%:39%. Od neželjenih efekata evidentirani su dijareja, mučnina, porast nivoa aminotferaza. Ozbiljne infekcije su se javljale u 1,6% u placebo grupi, 2,5% u grupi 7mg dnevno i 2,2% u grupi 14mg teriflunomida dnevno (37). U studiji takodje III faze TENERE, pacijenti su primali teriflunomid 7mg/dnevno ili 14mg/dnevno ili IFNB-1a 44 mcg s.c. 3/nedeljno sa primarnim ciljem procene vremena do prvog relapsa ili prekida iz bilo kog razloga do 68. nedelje trajanja studije. Nije bilo statističke superiornosti između IFNβ i teriflunomid grupa (7 ili 14 mg) u odnosu na primarni cilj. Godišnja stopa relapsa se nije razlikovala između teriflunomida 14mg i IFNβ-0,259:0,216, ali je bila nešto viša u grupi od 7mg-0,410, a sve grupe su imale sličan procenat neželjenih efekata (18). Rezultati TOWER studije takodje III faze (7mg/dnevno:14mg/dnevno:placebo kod RRMS sa primarnim ciljem procene godišnje učestalosti relapsa tokom 48 nedelja), su objavljeni od strane proizvođača 01 juna 2012, i pokazuju 36,3% redukcije godišnje stope relapsa, 31,5% redukcije rizika od 12-nedeljne održive akumulacije nesposobnosti u odnosu na placebo. Kod pacijanata koji su primali 7 mg teriflunomida uočena je redukcija od 22,3% u godišnjoj stopi relapsa, ali nije bilo stitistički značajne razlike u riziku od 12-nedeljne održive akumulacije nesposobnosti, kod ove grupe pacijenata u odnosu na placebo.

U skoro objavljenj studiji II faze, u kojoj je teriflunomid kombinovan sa IFNβ, pokazano je da postoji sinergističko delovanje, i kombinovani efekat je uslovio smanjenje aktivnosti na MR za više od 80%, i trend ka redukciji stope relapsa opet u korist doze od 14mg (38). To je dovelo do pokretanja studije faze III, TERACLES, sa primenom obe doze teriflunomida zajedno sa IFNβ kod pacijenata sa nezadovoljavajućom kontrolom bolesti koji su primali samo IFNβ. Takodje je u toku TOPIC studija (7mg/dnevno:14mg/dnevno:placebo kod bolesnika sa prvim kliničkim atakom koji sugerise na MS sa primarnim ciljem procene konverzije u klinički definitivnu MS tokom dve godine).

Incidenca ozbiljnih neželjenih efekata u studijama sa teriflunomidom je bila podjednaka u grupama pacijenata koji su primali teriflunomid i placebo. Najčešći neželjeni efekti udruženi sa primenom teriflunomida su povišenje ALT, alopecija, dijareja, mučnina, parestezije, grip. Tertogenost je pokazana u animalnim studijama.

Praćenje jetrih enzima je neophodno jer je leflunomid, čiji je teriflunomid aktivni metabolit, povezan sa teškim, pa i fatalnim, oštećenjima jetre kod pacijenata sa RA.

Teriflunomide (Aubagio®) je registrovan 12 septembra 2012 od strane FDA za lečenje RRMS, 7mg ili 14 mg jednom dnevno p.o.

BG-12 (Dimethylfumarat)

Estri fumarične kiseline su registrovani 1995. godine u Nemačkoj za terapiju psorijaze. BG-12 je oralni dimetil fumarat čiji mehanizam nije u potpunosti poznat. Moguća su tri mehanizma dejstva: a) prelazak sa T ćelijskog odgovora Th1 tipa na Th2 fenotip, sa stimulacijom produkcije IL-4, IL-10 i IL-5 i redukcijom IL-6, IL-1β i TNF-α; b) aktivacija nukleolarnog faktora Nrf2-koji deluje kao modulator oksidativnog stresa (preko homeostaze glutationa) indukcijom faze II detoksifikacionih gena, i ima neuroprotektivno dejstvo preko inhibicije ekscitotoksičnog i oksidativnog oštećenja neurona; c) neuroprotektivno i antiinflamatorno dejstvo preko inhibicije akumulacije limfocita na mestu inflamacije putem regulacije adhezije ćelija za zid krvnog suda. U EAE je pokazan terapijski efekat putem redukcije inflamacije i očuvanja mijelina i aksona (36).

Klinička studija faze II (39) ispitivala je primenu 120mg BG-12 dnevno, 120mg tri puta dnevno, 240mg tri puta dnevno u odnosu na placebo tokom 24 nedelje. Nakon 24-te nedelje su pacijenti, koji su primali placebo, započinjali lečenje sa 120mg BG-12 tri puta dnevno u produžetku studije. Visoke terapijske doze su u poredjenju sa placebo pokazale redukciju broja novih aktivnih lezija na MR za 69%, T2 hiperintenznih lezija za 48% i T1 hipointenznih lezija za 53%, kao i evoluciju Gd+ u T1 hipointenzne lezije za 34% u odnosu na placebo, dok je redukcija godišnje stope relapsa od 32% bila statistički nedovoljno značajna.

Završene su dve studije III faze, DEFINE i CONFIRM. DEFINE studija je ispitivala efekte BG 12 480mg/dnevno:720mg/dnevno:placebo i pokazala smanjenje rizika od relapsa za 49% i 50% i godišnju učestalost relapsa za 53% i 48% u grupama 480mg dnevno i 720mg dnevno u odnosu na placebo. U ovim terapijskim grupama je rizik tromesečne održive progresije nesposobnosti bio je 38% i 34% a šestomesečne 23% i 31% niži nego u placebo grupi. Efekat je brz, javlja se u toku prvih 6 meseci, raste u toku 1 godine i onda se održava. Evidentirano je i sniženje parametara aktivnosti bolesti na MR-broja novih ili proširenih T2 lezija za 85% i 74%, zapremine T2 lezija za 84% i 74% nakon prve godine, 80% i 76% od 1 do 2 godine, i 85% i 74% nakon 2 godine, broja Gd+ T1 lezija za 90% i 73%, broja T1 hipointenznih lezija za 73% i 63% i atrofije moždanog tkiva za 30% (signifikantno) i 7% (nesignifikantno) (40).

Rezultati CONFIRM studije koja je ispitivala efekte BG-12- 480mg/dnevno: 720mg/dnevno u odnosu na placebo uz glatiramer acetat 20mg s.c./dnevno kao komparator, pokazali su redukciju godišnje stope relapsa za 44% i 51% za BG-12, a 29% za GA, u odnosu na

placebo, broja pacijenata koji su imali relaps za 34%:45%:29%, progresije nesposobnosti za 21%:24%:7%, ali bez statističke značajnosti. MR parametri također pokazuju redukciju- broja novih ili uvećanih T2 hiperintenznih lezija za 71%:73%:54%, broja T1 hipointenznih lezija za 57%:65%:41% u odnosu na placebo (41).

Nije bilo razlike u neželjenim efektima i ozbiljnim neželjenim efektima u svim ispitivanim grupama ali je evidentirana češća pojava gastrointestinalnih poremećaja- abdominalni bol, mučnina, povraćanje, crvenila, povišenja jetrinih enzima, sniženja broja limfocita u BG 12 grupama. Pojava maligniteta (karcinom bazalnih ćelija, dojke, grlića materice, tranzicionalnih ćelija) nije se razlikovalo među ispitivanim grupama .

ZAKLJUČAK

Uvodjenje novih terapija u sferu lečenja MS, značajno proširuje terapijske mogućnosti te samim tim nameće potrebu za stvaranjem konsenzusa ili uvođenja algoritama u njihovoj primeni, da bi se svakoj od terapijskih opcija našlo odgovarajuće mesto, vodeći računa kako o pojedinačnoj, tako i o ukupnoj bezbednosti.

REFERENCE

1. Leger OJ, Yednock TA, Taner L et al. Humanization of a mouse antibody against human alpha-4 integrin: a potential therapeutic for the treatment of multiple sclerosis. *Hum antibodies* 1997;8:3-16.
2. Steinman L. Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:510-518.
3. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R et al., The UK Antegren StudyGroup. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. *Neurology* 1999; 53: 466–72.
4. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348:15–23.
5. O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology* 2004; 62: 2038–43.
6. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A Randomised, Placebo/Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Eng J Med* 2006;354(9):899-910.
7. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):911-23.
8. Miller A. Update on multiple sclerosis. AAN, New Orleans, 2012
9. Moreau T, Coles A, Wing M et al. CAMPATH-1H in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1996; 1: 357–65.
10. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1786-801.
11. Coles A, Brinar V, Arnold DL, et al. Efficacy and safety results from CARE-MS I: a phase 3 study comparing alemtuzumab and interferon-β-1a. *Mult Scler J* 2011; 17; S510.

12. Coles A et al. ECTRIMS/ACTRIMS, Amsterdam, 2011.
13. Cohen et al. AAN, New Orleans, 2012
14. Coles AJ, Fox E, Vladoic A et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology* 2012;78:1069-1078
15. Muraro PA, Bielekova B. Emerging therapies for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2007;4(4):676-92.
16. Lutterotti A, Martin R. Getting specific: monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(6):538-47.
17. Wynn D et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol*. 2010;9:381-90.
18. Freedman MS. Emerging multiple sclerosis therapies. AAN, New Orleans, 2012
19. Bielekova B, Becker B. Monoclonal antibodies in MS. *Neurol* 2010;74:1 Suppl 1:S31-S40.
20. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al.; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358(7):676-88.
21. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378(9805):1779-87.
22. Martini S, Peters H, Bohler T, Budde K. Current perspectives on FTY720. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(4):505-18.
23. Kappos L, Antel J, Comi G et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124-40
24. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:387-401.
25. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362: 402-15.
26. Sipe JC. Cladribine for multiple sclerosis: review and current status. *Expert Rev Neurother* 2005;5:721-7
27. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:416-26.
28. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Vigiotta V, Greenberg S; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):329-37.
29. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Hamlett A, Miret M, Weiner J, Vigiotta V, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler*. 2011 May;17(5):578-93.
30. Yang JS, Xu LY, Xiao BG, Hedlund G, Link H. Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/

- Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGFbeta in Lewis rats. *J Neuroimmunol.* 2004;156(1-2):3-9.
31. Bruck W, Wegner C. Insight into the mechanism of laquinimod action. *J Neurol Sci* 2011;306(1-2):173-9
 32. Polman C, Barkhof F, Sandberg-Wollheim M et al. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. *Neurol* 2005; 64: 987-91.
 33. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M et al. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 371: 2085-92.
 34. Comi G, Jeffery D, Kappos L et al. Placebo-Controlled Trial of Oral Laquinimod for Multiple Sclerosis. *N Eng J Med* 2012;366:1000-9
 35. Gold R. Oral therapies for multiple sclerosis: a review of agents in phase III development or recently approved. *CNS Drugs* 2011;25(1):27-52
 36. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GP, Confavreux C, Paty DW, Stewart JA, Scheyer R; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology.* 2006;66(6):894-900
 37. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Collaborators (188). Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365(14): 1293-303.
 38. Freedman MS, Wolinsky JS, Wamil B, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Miller A, Benzerdjeb H, Li H, Simonson C, O'Connor PW; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group and the MRI Analysis Center. Teriflunomide added to interferon-β in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology.* 2012 Jun 5;78(23):1877-85
 39. Kappos L, Gold R, Miller DH, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled phase IIb study. *Lancet.* 2008;372(9648):1463-72.
 40. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Sep 20;367(12):1098-107.
 41. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Sep 20;367(12):1087-97.

SAVREMENI PRINCIPI NEMEDIKAMENTOZNE TERAPIJE EPILEPSIJE

Aleksandar J. Ristić

Klinika za neurologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd

SAŽETAK

Jedna trećina bolesnika sa epilepsijom ima i dalje epileptične napade uprkos pokušajima multiplim kombinacijama antiepileptičnih lekova. Upravo kod ovih bolesnika nefarmakološke mere u lečenju epilepsije nameću se kao sledeća terapijska opcija. Nefarmakološki tretman podrazumeva hirurško lečenje, stimulaciju vagusnog živca (VNS), ketogenu dijetu i druge alternativne i komplementarne metode (transkranijalna magnetna stimulacija (TMS), akupunktura, EEG biofeedback terapija...). Kod pojedinih bolesnika sa refraktarnom fokalnom epilepsijom neurohirurška intervencija može dovesti do pune remisije napada sa šansom od 60 do 70%. Odabir potencijalnih hirurških kandidata vrši se na osnovu neurofiziološke dijagnostike (dugotrajni video-EEG monitoring), neuroimidžinga (MR mozga, PET), neuropsihološke i psihijatrijske procena. Najčešće korišćena metoda resekcije je prednja temporalna lobektomija kojom se uklanja sklerotični hipokampus, a slede leziotomije i neokortikalne resekcije. Hronična intermitentna VNS bezbedna je i efikasna opcija za bolesnike sa refraktarnim napadima koji nisu kandidati za hirurško lečenje. Elektroda uređaja prenosi električni signal iz generatora u levi vagusni živac. Tačan mehanizam delovanja nije poznat. Iako mali deo bolesnika postiže punu remisiju, VNS kao dodatak farmakološkoj terapiji, kroz redukciju broja napada značajno doprinosi povećanju kvaliteta života. Ketogena dijeta bazira se na postulatima da se epileptični napadi redukuju u uslovima gladovanja, a dijeta obogaćena mastima i osiromašena ugljanim hidratima produkuje uslove slične gladovanju. Pri tome se antikonvulzivni efekat pripisuje ketonima. U kratkoročnom i srednjeročnom roku ovakva dijeta je uspešna i komparabilna sa učinkom antiepileptičnih lekova, ali je dugoročno teško podnošljiva. Akupunktura, TMS i EEG biofeedback su pokazali malu ili umerenu dobrobit u lečenju epilepsija, ali se sadašnji dokazi o efikasnosti ove terapije smatraju nedovoljnim.

UVOD

Nemedikamentozna terapija epilepsije, iako sa vremešnom istorijom u nekim svojim segmentima, i dalje je, uglavnom, u predvorju lečenja ove populacione neurološke bolesti. Kandidati za pojedine od ovih procedura traže se u populaciji od 30-40% bolesnika koji su refraktarni na farmakoterapiju. I pored toga, što su, u kliničkim studijama, primarno u neravnopravnom položaju u odnosu na terapiju antiepileptičnim lekovima (značaj je testiran u farmakorezistentnoj populaciji), pojedine procedure nemedikamentozne terapije epilepsije pokazuju superiorne rezultate. U celini gledano, progres u nefarmakološkim procedurama u lečenju epilepsije jednako je dinamičan kao i razvoj palete novih antiepileptika. Budućnost će, svakako, doneti odgovor, ali uporedo stručno praćenje značaja nemedikamentoznih procedura u epileptologiji danas postaje imperativ. U članku koji sledi prikazana su sadašnja shvatanja uloge mera koje su, uveliko, osvojile svakodnevnu kliničku praksu velikog broja centara.

HIRURŠKO LEČENJE EPILEPSIJE (HLE)

Dobrobit i rizici hirurgije epilepsije su dobro poznati, a rezultati su konzistentni kroz vreme i u različitim sredinama. Ipak, i sada je jasno da je hirurgija epilepsije nedovoljno

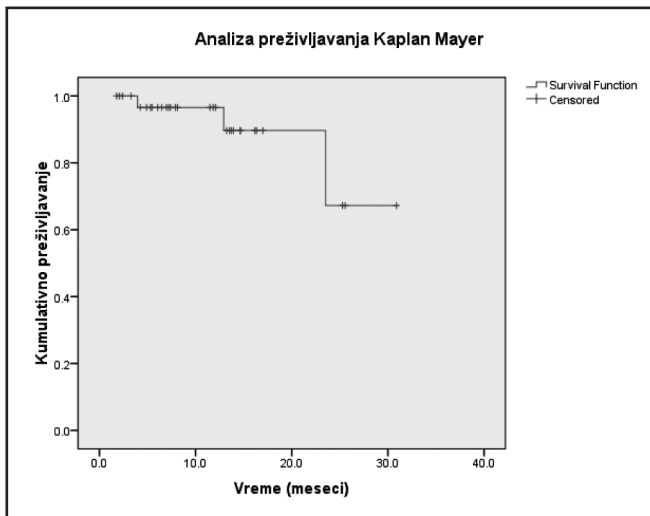
korišćena i pored pozitivnih rezultata iz randomizovane kontrolisane studije (1) i Vodiča kliničke prakse koji ovom segmentu lečenja daju i mediko-legalni aspekt (2). Korišćenjem najnovijih podataka, ovde će biti iznet najmoderniji stav, o ovoj, vrlo efikasnoj proceduri, koji će se fokusirati na efikasnost HLE, razloge za nedovoljno korišćenje, odabir kandidata i vreme za upućivanje na procenu o podobnosti hirurškog lečenja epilepsije.

ZAŠTO HLE?

Lekari koji leče populaciju sa medikorefraktarnom epilepsijom moraju da procene da li je HLE moguća opcija za njihovog bolesnika i neophodno je da budu informisani o bezbednosti ove procedure, efektu na život bolesnika i trajnosti učinjenog posle hirurškog tretmana.

HLE je efikasno

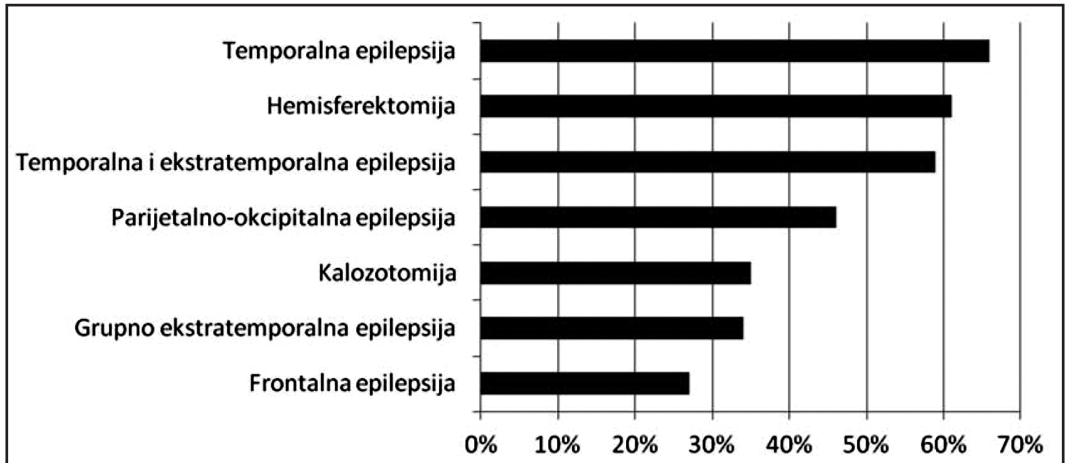
Malo intervencija u medicini je tako efikasno kao što je HLE kod medikorefraktarnih bolesnika. Jedna randomizovana kontrolisana studija i veliki broj otvorenih studija konzistentno ukazuju da je kod pažljivo izabranih bolesnika resektivna hirurgija daleko najbolja terapijska alternativa. U randomizovanoj studiji je pokazano da je broj pacijenata, koje je potrebno lečiti da bi jedan od njih postigao otklanjanje bolesti – NNT (engl. “number needed to treat”) samo dva (1). Za poređenje, NNT da bi se prevenirao moždani udar karotidnom endarterektomijom iznosi oko 10. Klinički vodič koji je dao preporuku za HLE navodi da je procenat bolesnika koji ulaze u punu remisiju napada posle temporalne lobektomije oko 65%. U grupi od 44 bolesnika tretiranih HLE u Centru za epilepsije Klinike za neurologiju KCS, pokazana je efikasnost koja je komparabilna sa iskustvima velikih centara (Slika 1).



Slika 1. Kaplan Mayer analiza preživljavanja 44 bolesnika posle HLE prikazuje da verovatnoća da bolesnici posle operacije ostanu bez napada i bez aura (Engel skor Ia) iznosi 90% 20 meseci od operacije.

Dobrobit od HLE je trajna

Brojne studije su procenjivale dugotrajni ishod posle HLE. Sistemski pregled ovih studija pokazuje da je posle najmanje 5 godina, značajan procenat bolesnika i dalje bez napada (3) (Slika 1). Studija praćenja velike kohorte pokazala je da su efekti HLE trajni. Ukupno je 55% posle 5 godina i 47% posle 10 godina i dalje bez napada posle neke hirurške resekcije (4).



Slika 1. Dugotrajna (>5 godina) puna remisija napada posle HLE kod različitih epilepsija (meta analiza (3)).

HLE je ekonomski isplativo, čuve živote bolesnika i poboljšava kvalitet života

Studije koje su se bavile ekonomskom isplativošću HLE navode da je posle incijalnog troška vezanog za prehiruršku evaluaciju i hiruršku resekciju, isplativost ove metode veća u odnosu na konvencionalno lečenje posle 7 do 8 godina (smanjenje broja hospitalizacija, redukcija doze antiepileptičnih lekova ili njihovo potpuno ukidanje) (5).

Bolesnici sa refraktarnom epilepsijom imaju 5 puta veći mortalitet nego što je to slučaj u opštoj populaciji, ali je njihov rizik oko 2,4 puta manji ukoliko se izlože HLE, naročito ukoliko se postigne dugotrajna remisija (5). Slično, na polju kvaliteta života, bolesnici koji su hirurški lečeni postižu bolja postignuća, koja su vidljiva kroz zaposlenje, nezavisnost, mogućnost dobijanja vozačke dozvole i ukupnog stila života. Jedna analiza je pokazala da je 70% bolesnika zadovoljno sa rezultatom HLE, 64% smatra HLE uspehom i 87% bi ponovilo hirurško lečenje ukoliko bi se takav izbor postavio (6).

Zašto se HLE ne radi dovoljno?

U epileptološkim centrima je poznato da tipičan bolesnik koji je upućen radi procene o eventualnom mogućnosti HLE ima oko 30 godina, a da je njegova epilepsija počela u ranoj drugoj dekadi života. Kašnjenje na upućivanje na prehiruršku evaluaciju je širom sveta oko 20 do 25 godina. Jedna studija je pokazala da se održiva refraktarnost na lekove razvija tek 9

godina posle početka, a da čak 26% bolesnika ima remisiju pre hirurškog lečenja koja je kod 10% duža od 5 godina. Međutim, u istom radu 74% bolesnika nikada nije imalo jednogodišnju remisiju, a kod 40% latenca do postizanja farmakorezistencije jeste manja od 8 godina (7).

Briga o neželjenim efektima posle HLE je važna za odluku o upućivanju bolesnika na prehiruršku evaluaciju. Neurohirurške komplikacije posle HLE, kao npr. moždani udar, krvarenje ili infekcija, javljaju se kod 5% bolesnika, a mortalitet je izuzetno redak (5). Najveća briga kod hirurškog lečenja temporalne epilepsije je kognitivni deficit, koji se javlja kao pad u verbalnoj memoriji i imenovanju kod oko 40%, kada se ukloni dominantni temporalni režanj. Međutim, u velikoj prospektivnoj studiji, kvalitet života bolesnika posle resekcije dominantnog temporalnog režnja jeste povećan, čak i kada postoji kognitivni pad (8).

Znanje i prihvatanje HLE se razlikuje među etničkim grupama. Npr. Afroamerikanci se ređe odlučuju za ovu vrstu lečenje nego što je to slučaj sa belcima (9). Nažalost, vreme prosečnog upućivanja u referentnu ustanovu od početka epilepsije je oko 18 godina, što se nije bitno promenilo onda kada se u stručnoj literaturi pojavio vodič koji opravdava ovu metodu sa stručnog aspekta (2).

Ko treba da bude upućen u Centar za epilepsije radi prehirurške evaluacije?

Danas ne postoje međunarodno prihvaćene indikacije za upućivanje na HLE.

Indikacije za HLE su se menjale tokom vremena

Terminološki pojmovi kakvi su „prihvatljiva kontrola napada“, „adekvatni odgovor“ ili „odgovor na terapiju od 50%“ često su korišćeni u literaturi da bi se opisao „dobar ishod“, iako su takvi bolesnici i dalje imali napade. Čak i jedan napad godišnje može da izazove povrede, slab psihosocijalni ishod i mortalitet. Aure, takođe, imaju pogoršavajući efekat (5). Težina napada, tip i frekvencija danas se ne smatraju adekvatnim indikacijama za HLE. Sadašnji prvenstveni cilj HLE je puno uvođenje u remisiju bez neželjenih efekata.

Mlađi (od tri godine) i stariji bolesnici su ranije smatrani nepodobnim za HLE. U jednoj studiji različitih procedura HLE (hemisferektomija, multilobarna ili lobarna resekcija) kod dece mlađe od tri godine, 48% bolesnika ulazi u punu remisiju, a 38% ulazi u poboljšanje u smislu redukcije napada za više od 75% (10). Slično je i što se tiče starije populacije, a na osnovu studija koje su pokazale da se kontrola napada kod populacije starije od 50 godina komparabilna sa onom koja ima manje od 50 godina (5).

Još jedna od zabluda je da je „neleziona“ epilepsija osuđena na medikamentozno lečenje. Srećom, nove tehnologije u neuroimidžingu otkrile su leziju u mnogim „nelezionim“ slučajevima (11). U jednoj zanimljivoj studiji kod 85% bolesnika kod kojih je histološki potvrđena kortikalna displazija, magnetna rezonanca (MR) mozga je opisana kao normalna. Međutim, kod istih bolesnika je MR mozga (kada je urađena po posebnim protokolima) opisana kao normalna u značajno manjem procentu – 35%, onda kada je nalaz koregistrovan sa pozitronskom emisionom tomografijom (PET) (engl. „Positron Emission Tomography“) mozga (12). Pored toga, pokazano je da „nelezioni“ slučajevi posle HLE ulaze u punu remisiju (43%) (5).

Nova definicija farmakorezistentne epilepsije

Vrlo važan stepenik u daljem „uobličavanju“ koncepta HLE ostvaren je konsenzusom komisije unutar Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije – ILAE (engl. „International League Against Epilepsy“). Sada se farmakorezistencija definiše kao „neuspeh adekvatnih terapijskih pokušaja dva antiepileptična leka, koji se dobro podnose, koji su adekvatno izabrani i primenjeni u dovoljnoj dozi (u monoterapiji ili u kombinaciji) u cilju uvođenja u punu remisiju napada“ (13).

Kada bolesnik treba da bude upućen na prehiruršku evaluaciju?

Iako je korist HLE u hroničnoj epilepsiji velika, čest je argument da potencijalna dobrobit kod rane epilepsije nije poznata. Do skoro precizan stručni odgovor na ovo pitanje nije postojao. Randomizovana kontrolisana studija ranog HLE u slučajevima mezijalne temporalne epilepsije završena je pre vremena zbog nedovoljne regrutacije bolesnika. Naime, inicijalno je bilo planirano da se regrutuje 200 bolesnika, ali je studija okončana sa 38 randomizovanih bolesnika. U ovom uzorku razlika je bila statistički značajna jer nijedan od bolesnika u grupi tretiranoj lekovima nije ušao u remisiju za razliku od 73% u grupi tretiranoj HLE. Naravno, iako pozitivni, ovi rezultati se moraju uzeti sa oprezom, s obzirom da se, ipak, radi o malom uzorku (14). Većina kliničara odlaže upućivanje bolesnika u referentni centar za prehiruršku evaluaciju nadajući se da će bolesnici ući u spontanu remisiju. U jednoj skorijoj studiji bolesnika sa refraktarnom epilepsijom kumulativna mogućnost ulaska u punu remisiju na godišnjem nivou iznosila je 5% , ali je čak 71% ovih bolesnika imalo relaps (15). Dakle, nema nikakve sumnje da je postavljanje dijagnoze farmakorezistente epilepsije dovoljno za razmatranje o upućivanju u referentni centar, zašta je, u optimalnom slučaju, dovoljno i godinu dana.

Kojim dijagnostičkim testovima se obavlja prehirurška evaluacija?

Postoji opšti konsenzus da je za standardnu prehiruršku evaluaciju potrebna pažljiva anamneza, neurološki pregled, interiktalni EEG uključujući spavanje, dugotrajni video-EEG monitoring, MR mozga sa specifičnim sekvencama, neuropsihološko sagledavanje i psihijatrijska evaluacija. U naprednim epileptološkim centrima rutinski se primenjuju i napredna ispitivanja: PET mozga (interiktalni ili iktalni), SPECT (engl. „Single Photon Emission Tomography“) (iktalni i interiktalni, subtrakcija), funkcionalna MR mozga (fMRI), magnetna encefalografija (MEG) i dr. Danas su Centri za epilepsije podeljeni u dva nivoa. Centri za epilepsije trećeg stepena, kojima pripada i Centar za epilepsije Klinike za neurologiju KCS u Beogradu, imaju sledeće karakteristike obrade bolesnika sa refraktarnom epilepsijom: dugotrajni video-EEG monitoring (epileptolog sa specijalnom ekspertizom za epilepsiju i EEG tehničari sa specijalnom edukacijom za ovu vrstu obrade), neuroimidžing (neuroradiolog), neuropsihološka obrada (neuropsiholog), neurohirurško lečenje i implantacija stimulatora vagusnog živca (VNS) (neurohirurg sa ekspertizom za epilepsiju). (16). Centri za epilepsije četvrtog stepena imaju sledeće karakteristike: funkcionalni kortikalni mapping stimulacijom subduralnih elektroda ekstra ili intraoperativno,

elektrokortikografija, intrakranijalni invazivni monitoring (subduralne elektrode ili duboke elektrode plasirane stereoencefalografijom), resekcija epileptogenog tkiva u odsustvu strukturne lezije, adekvantno kliničko iskustvo neurohirurga i epileptologa, komplikovane neurohirurške procedure (hemisferetomija, multilobarna resekcija, hirurgija epilepsije insule), specifičan neuroimidžing koji uključuje interiktalni PET i iktalni/interiktalni SPECT. Centar za epilepsiju Klinike za neurologiju KCS u Beogradu je u sadašnjem trenutku u tranziciji sa trećestepenog u četvorostepeni centar, sa već „osvojenom tehnologijom“ funkcionalnog neuroimidžinga i predstojećim uvođenjem invazivnog monitoringa.

HLE je bezbedna i vrlo efikasna metoda kod farmakorezistentnih bolesnika. Njeni efekti su dugotrajni. I pored brojnih dokaza o superiornosti procedure u populaciji medikorefraktarnih bolesnika, i dalje postoji nedovoljno korišćenje ove metode. Kontinuirana edukacija u cilju omogućavanja prevođenja sadašnjeg znanja u svakodnevnu kliničku praksu je neophodna.

NEUROSTIMULACIJA

Ideja neurostimulacije je stara onoliko koliko i saznanje o ekscitabilnosti moždanog tkiva. Danas neurostimulacija predstavlja jednu od najdinamičnijih oblasti istraživačke ali i kliničke neurologije.

Vagusna nervna stimulacija (VNS)

VNS je odobren za korišćenje kao dodatno sredstvo u lečenju epilepsija 1994. godine, najpre u Evropi, a tri godine kasnije je Američka agencija za hranu i lekove – FDA (engl. “Food and Drug Administration”) odobrila isti uređaj i u Sjedinjenim Američkim Državama. Stimulator proizvodi Cyberonics, Inc. i do sada je implantirano preko 50.000 ovih uređaja (17). VNS tehnologija nastavlja da se razvija. Veličina uređaja se smanjuje te tako Demi-pulse uređaj ima 8 kubnih centimetara i teži svega 16 g. Skoro je pokazano da je akvizicija na magentnoj rezonanci od 3T moguća sa ovim uređajima. Razvijaju se i uređaji koji mogu da se dopunjavaju spolja, tako da reimplantacija neće biti potrebna. Kompanija Neurotech s.a. razvila je ADNS-300 stimulator system koji je u stanju da snima akcione potencijale i na taj način, verovatno, omogući bolje razumevanje patofiziološkog mehanizma koji je u osnovi vagusne stimulacije, kao i bolju individualizaciju podešavanja parametara.

Mehanizam dejstva VNS

Do sada ne postoji konsenzus o tačnom mehanizmu dejstva VNS, ali se pretpostavlja da deluje na više mesta. Prvobitna hipoteza bila je da VNS desinhronizuje elektroencefalografsku (EEG) aktivnost, što je dokazano na animalnim modelima. EEG studije kod ljudi pokazale su da hronična VNS terapija uzrokuje klasterovanje epileptiformne aktivnosti koja je potom praćena produženim periodima intervala bez epileptiformnih obrazaca na EEG. Međutim, nije pokazano da ovakav obrazac koreliše sa smanjenjem epileptičnih napada (18). Studije korišćenjem PET pokazale su povećanu aktivnost u dorzocentrostranoj meduli,

mestu dorzalnog medularnog vagusnog kompleksa pri akutnom korišćenju VNS. Pored ove, i druge areje, poput hipotalamusa i insularnog korteksa, pokazale su povećanu aktivnost. S druge strane, aktivnost u hipokampusu, amigdali i prednjem cingularnom korteksu je smanjena u istim studijama. Jedino je, međutim, povećana aktivnost u talamusu (bilateralno) korelirala sa smanjenjem broja napada. S druge strane, prilikom hroničnog izlaganja VNS, izmene aktivnosti su se održale samo u dubljim strukturama, dok su se na kortikalnom nivou vraćale na osnovni nivo (17). Transkutana stimulacija levog vagusnog živca ispod tragusu uva, takođe je, pokazala uticaj na signale videne na funkcionalnoj magnetnoj rezonanci u levom locusu ceruleusu, levom talamusu, levom prednjem cingularnom korteksu, levoj insuli, levom prefrontalnom korteksu i bilateralnom perirolandičnom korteksu (19).

Indikacije za VNS

Usled nedovoljnog poznavanja mehanizma dejstva, indikacije za implantaciju uređaja za VNS ostale su nedovoljno jasne, naročito kada se zna da je predikcija ishoda ovog tretmana krajnje nepouzdana. Dakle, VNS nije terapija prvog izbora, već se za ovu vrstu lečenja regrutuju bolesnici koji su refraktarni na farmakološku terapiju i koji nisu dobri kandidati za neurohirurško tretman (ili odbijaju da se izlože riziku resektivne hirurgije). Iako je inicijalno prihvaćena indikacija za implantaciju uređaja za VNS u populaciji preko 12 godina, danas se VNS, ipak, sve češće, koristi kao sredstvo lečenja u pedijatrijskoj populaciji, naročito posle saznanja da inicijalna remisija napada rezultuje u dobrom dugotrajnom ishodu, prevashodno na polju funkcionalnosti i integracije u socijalne okvire (20).

Tehnika implantacije i komplikacije

Neophodno je da se preoperativno bolesnici tretiraju antibioticima, a potom se kroz inciziju na levoj strani vrata, elektrode zakače na preparisani vagusni živac. Neophodno je da se načini i druga incizija infraklavikularno levo u koju se smešta generator pulsa (iznad fascije pektoralnog mišića) koji se poveže sa elektrodama. Većina bolesnika se, posle uspešnog testiranja intraoperativno, otušta iz bolnice posle 24 sata. Uređaj za VNS se obično implantira sa leve strane, iako postoje i izveštaji o dobrom uspehu prilikom implantacije sa desno. "Smetnja" desnostranom plasiranju uređaja je veći broj kardijalnih eferentnih vlakana iz desnog vagusnog živca (21). Najčešća komplikacija je infekcija koja se javlja u 5-7% bolesnika. Paraliza glasnih žica viđa se vrlo retko (<1%). Međutim, češće, bolesnici opisuju tranzijentne događaje poput promuklosti, kašlja, dispneje, mučnine i opstruktivne apneje u spavanju (17). Na samom stimulatoru se, preko spoljnog uređaja koji se naslanja na stimulator ispod fascije pektoralnog mišića, programiraju intenzitet struje, trajanje pulsa signala, frekvencija pulsa signala, "on-off" ciklus i intenzitet i trajanje ekstra pulsa koji se okida kada se prinese magnet iznad stimulatora u slučaju epileptičnih napada. Pojedini autori su analizirali vrednost parametara stimulacije. Dužina pulsa signala od 0,25ms bolje se toleriše od pulsa 0,5ms, sa sličnim učinkom, a puls od 0,13 ms je manje efikasan. Stimulacije u frekvenciji manjoj od 20 Hz mogu povećati stimulaciju nemijeliniziranih C vlakana i time pojačati neželjene efekte autonomnog nervnog sistema. Promene ciklusa "on-off" ne menjaju

bitno efikasnost. Uopšteno, do sada nije pokazano da su pojedini stimulacioni parametri bolji od drugih (19).

Kontrola napada

Veliki broj studija dugotrajne primene VNS većinom je sproveden na populaciji starijoj od 12 godina, sa dugogodišnjom nekontrolisanom epilepsijom. Uglavnom, sa ovom terapijom 35-45% bolesnika ima manju učestalost epileptičnih napada (>50% smanjenje broja napada) i oko 2% bolesnika ulazi u punu remisiju. Neke druge studije pokazale su da 40-50% bolesnika posle početka VNS jeste u stanju da bezbedno smanji broj antiepileptičnih lekova ili značajno redukuje njihove doze. Dugotrajne studije (>5 godina praćenja) pokazale su da redukcija napada (u grupi bolesnika koji su incijalno povoljno reagovali na ovo lečenje) iznosi 60-70%. Pokazano je i, da prilikom smanjenja kapaciteta baterije, što se događa kada je baterija pri isteku (ranije 4 godine, a sada 8 godina), počinju da se javljaju epileptični napadi sa većom frekvencijom, što je još jedan indirektan dokaz o delotvornosti ove metode (17). U studiji praćenja 65 bolesnika sa VNS, koja je trajala više od 10 godina, pokazana je prosečna redukcija napada u istom vremenskom periodu od 76,3%. Međutim, u istoj analizi je pokazan trend povećanja doza antiepileptičnih lekova ili uvođenja novih, u poslednjim godinama praćenja ovih bolesnika (22).

Transkranijalna magnetna stimulacija mozga (TMS)

Električni šokovi mogu se primeniti na poglavini radi aktivacije kortikalnih neurona, ali je ova procedura bolna. TMS je s ovog aspekta, mnogo prihvatljivija. Magnetnim poljem izazvana električna aktivnost u mozgu se brzo „raspada“ sa povećanjem distance magnetnog stimulatora, pa se čine veliki naponi u razvoju koilova magnetnih stimulatora koji mogu ostvariti fokalnu i duboku stimulaciju. Danas se koilovi u obliku broja osam široko koriste, jer imaju mnogo bolje karakteristike.

Rane analize TMS kod bolesnika sa epilepsijom pokazale su povoljan učinak. Devet bolesnika sa parcijalnim ili sekundarno generalizovanim napadima bili su tretirani ovom metodom (okrugli koil nad verteksom – 1 puls svake 3 sekunde u dve serije od 500 pulseva dnevno). Tada je zabeleženo značajno smanjenje učestalosti napada (23). Pozicioniranje koila može da ima značaja u efikasnosti, kako je i potvrđeno u studijama koje su ciljanje koila usmeravali prema verteksu ili prema „mogućoj lokalizaciji“ epileptogene zone (19). Međutim, u kontrolisanim studijama pokazani su kontradiktorni rezultati. Tačnije u jednoj pozitivnoj studiji gde je TMS bila usmerena prema utvrđenoj kortikalnoj displaziji kod 21 bolesnika sa refraktarnom epilepsijom pokazana je redukcija napada 72% posle 2 nedelje, 53% posle 4 nedelje i 58% posle 8 nedelja od završetka stimulacije. Zanimljivo je da je u istoj studiji smanjen i broj interiktalnih epileptiformnih abnormalnosti (24). U drugoj, upravo objavljenoj studiji, kod 64 bolesnika gde je TMS upravljeno prema epileptogenoj zoni došlo je do značajne redukcije napada i interiktalnih epileptiformnih pražnjenja (25). S druge strane, dve kontrolisane studije na 43 i 21 bolesniku sa refraktarnom epilepsijom pokazale su negativne rezultate (19). Zašto postoji razlika između ovih studija nije sasvim jasno.

Pozitivna studija je pokazala efekat prilikom površne stimulacije kod fokalne kortikalne displazije, a delimično su se razlikovale po parametrima stimulacija. Ne treba zaboraviti da se TMS kod bolesnika koristio samo u malim frakcijama tokom dana, za razliku od drugih neurostimulacionih tehnika.

Magnetna stimulacija nije sasvim benigna, na taj način što može da indukuje napade, čak i prilikom primene samo jednog pulsa. Sistematsko pretraživanje literature je pokazalo ukupno 16 slučajeva indukovanja epileptičnih napada tokom TMS. Ovo je, zaista, vrlo mali procenat u odnosu na hiljade bolesnika koji su bili izloženi TMS (19). Konsenzusom je na konferenciji o bezbednosti TMS zaključeno da je ova metoda kontraindikovana kod bolesnika sa kohlearnim implantom ili pumpom za aplikaciju lekova, onda kada su isti u blizini mesta za stimulaciju. Potreban je poseban oprez sa netestiranim stimulacionim parametrima, kod bolesnika sa anamnezom epileptičnih napada, moždanih lezija ili primene lekova koji smanjuju prag okidanja, trudnoće ili srčane bolesti.

Talamična stimulacija

Njujorški neurohirurg Irving Cooper prvi je pokazao smanjenje frekvencije napada sa stimulacijom bilo u cerebelumu ili u prednjem talamusu 1973. i 1980. godine (19). Međutim, ovi radovi su bili potkrepljeni naučno nedovoljnim dokazima i sa malo detalja. U godinama koje slede, nekoliko nekontrolisanih studija je pokazalo boljitak primenom duboke moždane stimulacije cerebeluma. U istraživačkom smislu pažnja je, potom, upravljena ka animalnim modelima kod kojih se stimulisao prednji talamus. Ti radovi su pokazali ukupno smanjenje frekvencije napada od 47%.

Stimulacija prednjeg talamusa u indikaciji refraktarne epilepsije kod ljudi testirana je u randomizovanoj, placebo-kontrolisanoj i multicentričnoj studiji zvanoj SANTE. Randomizacija je obavljena kod 110 bolesnika koji su upravljani na terapijsku granu (5V) ili placebo granu (0V) bitalamične stimulacije. Stimulacija je otpočeta mesec dana posle implantacije u tromesečnoj slepoj fazi. U grupi koja je tretirana signalima od 5V zabeleženo je ukupno smanjenje učestalosti epileptičnih napada za 40,5% u odnosu na incijalnu pre uvođenja, što je bilo značajno u odnosu na redukciju od 14,5% u placebo grupi. U otvorenoj fazi ove studije, 14% bolesnika je ušlo u punu remisiju napada dužu od 6 meseci. Komplikacije stimulacije sastojale su se od povremenih parestezija u grudima ili na drugim mestima, što je iziskivalo repoziciju elektroda. Nisu viđene simptomatske moždane hemoragije, iako je 5 bolesnika imalo manje i asimptomatsko krvarenje. Neuropsihološki test nije pokazao razliku u kogniciji niti u promeni raspoloženja. Ukupno 5 bolesnika je imalo epileptični status od kojih je kod 2 to bilo vezano za incijalnu stimulaciju. Smanjenje stimulacije je u tim slučajevim rezultovalo u prestanku statusa (25). Zaključci SANTE studije su bili da je stimualcija prednjeg telamusa delotvorna kod bolesnika sa refraktarnom epilepsijom u smislu smanjenja učestalosti napada, a da su komplikacije slične kao kod duboke moždane stimulacije kod bolesnika sa nevoljnim pokretima.

Duboka moždana stimulacija prednjeg talamusa odobrena je u indikaciji lečenja refraktarne epilepsije u Evropi, a očekuje se i izveštaj FDA u SAD.

Responzivna neurostimulacija (RNS)

Očigledno je da je neurostimulacija vrlo zanimljivo polje za istraživanje. Naime, istraživače je zanimalo da li bi stimulacija kao odgovor na početak napada bila delotvornija od kontinuiranih stimulacionih signala. Američka kompanija Neuropace, Inc je razvila upravo takav uređaj. U randomizovanoj, placebo-kontrolisanoj multicentričnoj studiji, urađenoj isključivo u američkim centrima, ispitivana je strategija stimulacije subduralnim stripovima ili dubokim elektrodama, koje su smeštene blizu epileptogene zone, a kao odgovor na EEG detektovanim epileptičnim napadom preko istih elektroda. Ukupno je randomizovan 191 bolesnik sa farmakorezistentom epilepsijom, kod kojih je aparat za RNS pričvršćen kraniotomijom za kost poglavine. Rezultati ove studije su slični onima koji su dobijeni stimulacijom prednjeg talamusa u SANTE studiji. Preciznije, dobijeno je smanjenje frekvencije napada od 37% u odnosu na učestalost sa početka studije, a u poređenju sa 17,3%, što je viđeno u placebo grupi. Pored toga, u ovoj studiji je zabeleženo i povećanje skorova na skalama kvaliteta života i nisu zabeležena oštećenja ili pogoršanja na kognitivnom planu (26). Ekstremno je zanimljivo otkriće da su uređaji za RNS snimali preko 700 napada dnevno bez kliničkih korelata, a informacije o tome su bolesnici na nedeljnoj bazi (preko posebnog interfejsa) slali internetom svojim istraživačima u otvorenoj fazi. I ne samo to, RNS studija je pokazala da je ciklus ovih napada bio neočekivan. Naime, grupa ispitanika bila je sačinjena od bolesnika koji nisu hirurški kandidati. Zbog toga je značajan broj u ovoj populaciji bio u podgrupi bilateralnih temporalnih epilepsija. Upravo u toj grupi je pokazano da su se visokofrekventni subklinički napadi dešavali u nedeljnim ciklusima u jednom temoralnom režnju, da bi potom u sledećoj nedelji menjali stranu (Dr Dileep Nair, lična komunikacija). Ovo je otvorilo pitanje o pouzdanosti kratkoročnog (jednonedeljnog) dugotrajnog video-EEG monitoringa kod bolesnika sa sumnjom na bitemporalnu epilepsiju. Preciznije, ciklično menjanje strana otvorilo je mogućnosti pogrešnog zaključivanja (npr. zaključak o unilateralnoj epileptogenoj zoni, jer su svi snimljeni napadi bili unilateralni). Posledično bi se donela i pogrešna odluka o podobnosti za operativno lečenje. U ovom trenutku se očekuje preporuka o kliničkom korišćenju ovog uređaja od FDA.

KETOGENA DIJETA (KD)

KD se u SAD koristi od 1920. godine u lečenju dece sa refraktarnim napadima, a u poslednjih 15 godina došlo je do reafirmisanja ove metode (27), koja se uglavnom koristi kod dece. Do sada postoji preko 1300 objavljenih otvorenih studija o uspehu ove metode kod dece mlađe od 12 godina i podaci kod svega 178 odraslih i 92 adolescenta (28).

Mehanizam dejstva KD

KD je vredna terapijska strategija kod bolesnika sa refraktarnom epilepsijom, sa verovatno najvećim dokazima u pedijatrijskoj populaciji. Iako je sam mehanizam kojim dijeta ostvaruje svoje antiepileptogeno dejstvo nepoznat, postoje dokazi da KD ima efekte na intermedijarni metabolizam koji utiče na dinamiku glavnih ekscitatornih i inhibitornih

neurotransmiterskih sistema u mozgu. Obrazac antiepileptične zaštite u animalnim modelima je drugačiji u odnosu na mehanizme dejstva antiepileptika. Tokom KD pokazana je značajna promena metabolizma mozga, koji, umesto glukoze, počinje da troši ketonska tela kao gorivo. Nepoznato je da li ova promena ima antiepileptične efekte. Ipak, ketonska tela, kakav je npr. aceton, imaju svoja antiepileptična svojstva. Zanimljiva je i opservacija da KD ostvaruje i antiepileptogena svojstva na animalnim modelima. Tačnije, zabeleženo je da KD sprečava razvoj spontanih epileptičnih napada u modelima hronične epilepsije (29).

Klasična KD i modifikacije

Posle preliminarnih izveštaja o povoljnom učinku gladovanja na smanjenje učestalosti napada, uvedena je dijeta sa dominacijom masti i redukcijom ugljenih hidrata, koja je oponašala gladovanje i uvodila u ketozu. Na samom početku primene ove metode “klasična KD” podrazumevala je odnos 4:1 masti (u gramima) i proteina i ugljenih hidrata (u gramima) (30). Kasnije, a u pokušaju da se dijeta učini ukusnijom, uvedeni su trigliceridi srednjeg lanca – MCT (engl. “median chain triglyceride”), sa razlogom da je MCT više ketogena po kalorijama i da na taj način omogućava veće unošenje proteina i ugljenih hidrata (31). MCT dijeta ima 60% kalorija iz MCT ulja. Modifikovana MCT dijeta, koja je napravljena da bi se smanjili gastrointestinalni neželjeni efekti, sadrži 30% kalorija iz MCT ulja i 30% iz masti dugih lanaca (28). Još dve dijete su predložene u skorije vreme: Modifikovana Atkinsonova dijeta (MAD) i Terapija nižim glikemijskim indeksom – LGIT (engl. “Low Glycemic Index Treatment”). MAD se bazira na odnosu 1:1 i uključuje 10-30 g ugljenih hidrata bez restrikcije tečnosti, kalorija ili proteina, a LGIT uključuju veću proporciju ugljenih hidrata (oko 40-60 g dnevno) nego kod klasične KD, sa 60% kalorija iz masti, i isključivo sa ugljenim hidratima koji imaju glikemijski indeks <50 u odnosu na glukozu.

Efikasnost

Postoji relativna oskudica u podacima vezanim za efikasnost KD u poređenju sa antiepilepticima. Jedna randomizovana kontrolisana studija klasične KD ili MCT, učinjena kod dece sa dnevnim napadima koji su bili refraktarni na najmanje dva antiepileptična leka, pokazala je redukciju napada za više od 50% posle tri meseca praćenja u poređenju sa kontrolama kod kojih je poboljšanje iznosilo svega 6%. Kod 7% pokazana je redukcija do 90%, što nije viđeno u kontrolama. Jedna četvrtina u aktivnoj grani je imala neželjene efekte kao što su povraćanje, proliv, stomachne bolove, opstipaciju, glad i nedostatak energije tokom trajanja dijete (32). Druge ranije otvorene studije pokazale su identične rezultate.

U populaciji odraslih i adolescenata nema randomizovanih studija i sva saznanja su bazirana na relativno malom broju bolesnika iz otvorenih studija (ukupno oko 200). Podaci iz ovih studija ukazuju da je efikasnost klasične KD ili njene modifikacije vrlo slična kao i kod dece. Neželjeni efekti su praktično isti kao i u pedijatrijskoj populaciji, ali je komplijansa, ipak, nešto slabija kod odraslih. Najčešći razlog slabe komplijanse kod odraslih je nedostatak efikasnosti.

HLAĐENJE

Hlađenje do temperature $<27^{\circ}\text{C}$ može reverzibilno da blokira sinaptičku transmisiju, i u sklopu toga, obustavi epileptiformna pražjenja na animalnim modelima (19). Zbog ovoga, hlađenje može da predstavlja reverzibilnu metodu za inaktivaciju fokusa epileptičnog napada u vreme samog napada. Jean Charles Peltier je 1834 godine otkrio da, prilikom prolaska električne struje kroz dva blisko postavljena metala različite provodljivosti, dolazi do porizvodnje toplote na jednom i hladnoće na drugom. Danas se Peltierov uređaj koristi u animalnim modelima. Tačnije, ova naprava smeštena na epileptičnu korteks animalnog modela epilepsije kod pacova, obustavlja epileptičnu interiktalnu aktivnost (19). Hipotermija je ranije uspešno primenjena kao metoda lečenja epileptičnog statusa kod 6 bolesnika refraktarnih na lekove (33). Krajem šestdesetih godina pojedini autori su kroz otvore na lobanji hladili mozak vazduhom ili ledom i grupi od 27 bolesnika refraktarnih na terapiju (34). U današnje vreme je napravljen i softverski testiran model, kakav bi u budućnosti mogao da se koristi u lečenju epilepsije. Rezultati kliničkih studija lečenjem koje koristi hlađenje se očekuju.

OPTOGENETIKA

U suštini optogenetike je kontrola aktivnosti nervnih ćelija vidljivom svetlošću (35). Pojedini jednoćelijski organizmi (alge *Chlamydomonas reinhardtii*) koji žive kao paraziti, koriste protein sličan rodopsinu kod ljudi, da regulišu jonsku koncentraciju u odgovoru na dostupnu svetlost. Proteini iz ovih jednoćelijskih organizama, opsini, deluju kao jonske pumpe i mogu da povećaju ekscitaciju ili inhibiciju. Npr. rodopsin-2 proizvodi momentalnu neuronalnu ekscitaciju kao odgovor na plavu svetlost, dok halorodopsin proizvodi inhibiciju kao odgovor na žuto-narandžastu svetlost. Ovi proteini se preko virusnog vektora injektiraju u područje od interesa u centralnom nervnom sistemu. Ovaj mehanizam je već oprobano in vitro na uzorcima sa animalnih modela (hipokampus pacova), gde je pokazano da su piramidne ćelije hipokampusu odgovarale hiperpolarizacijom na narandžastu svetlost (19). Da li će, međutim, ova otkrića dovesti do praktičnih pomaka u lečenju epilepsije, manje je jasno. Sadašnje barijere za primenu optogenetskih tehnika su potreba za implantacionim svetlosnim sistemom i bezbednost viralne transfekcije.

LOKALNA MEDIKAMENTOZNA PERFUZIJA

Ovo nije striktno nefarmakološka mera jer se prevashodno bazira na administraciji leka lokalno u mozgu. Do sada su različiti agensi (botulinum neurotoksin E, bikukulin, GABA, etanol, propofol, blokatori N tipa kalcijumskih kanala, etanol, muscimol, diazepam i dr.), u različitim animalnim modelima, aplikovani u različite ciljeve (hipokampus, donji kolikulus, amigdala, supstancija nigra, peririnalni korteks, prepiriformni korteks i dr.) čime je dolazilo do povoljnog efekta u kontroli epileptičnih napada. Ovakav pristup do sada nije korišćen kod ljudi.

Upravo je 2012. godine otpočela klinička studija ventrikularne perfuzije tri anti-epileptička leka kod refraktarnih bolesnika (36).

REFERENCE

1. Wiebe S, Blume W, Girvin J, Eliasziw M. A randomized controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *NEJM*. 2001; 345: p. 311-18.
2. Engel J, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with American Epilepsy Society and AANS. *Neurology*. 2003; 60: p. 538-547.
3. Thelez-Zenteno J, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta analysis. *Brain*. 2005; 128: p. 1188-98.
4. de Tisi J, Bell G, Peacock J, McEvoy A, Harkness W, Sander J, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*. 2011; 378: p. 1388-95.
5. Wiebe S, Jette N. Epilepsy surgery utilization: who, when, where, and why? *Curr Opin Neurol*. 2012; 25: p. 187-93.
6. Macrodimitris S, Sherman E, Williams T, Bigras C, Wiebe S. Measuring patient satisfaction following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2011; 52: p. 1409-11.
7. Berg A, Langfitt J, Shinnar S, Vickrey B, Sperling M, Walczak T, et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology*. 2003; 60(2): p. 186-90.
8. Langfitt J, Westerveld M, Hamberger M, Walczak T, Cichetti C, Berg A, et al. Worsening of quality of life after epilepsy surgery: effect of seizures and memory decline. *Neurology*. 2007; 68(23): p. 1988-94.
9. Burneo J, Black L, Knowlton R, Faught E, Morawetz E, Kuzniecky R. Racial disparities in the use of surgical treatment for intractable temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2005; 64(1): p. 50-4.
10. Dunkley C, Kung J, Scott R, Nicolaides P, Neville B, Aylett S, et al. Epilepsy surgery in children under 3 years. *Epilepsy Res*. 2011; 93: p. 96-106.
11. Duncan J. Imaging in surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6: p. 537-50.
12. Salamon N, Kung J, Shaw S, Koo J, Koh S, Wu J, et al. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology*. 2008; 71: p. 1594-601.
13. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie M, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: p. 1069-77.
14. Engel JJ, McDermoth M, Wiebe S, Langfitt J, Stern J, Sperling M, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012; 307: p. 922-30.
15. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer D, Allen Hauser W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*. 2011; 52(3): p. 619-26.

16. Labiner D, Bagic A, Herman S, Fountain N, Walczak T, Gunmit R, et al. Essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers-revised 2010 guidelines. *Epilepsia*. 2010; 51: p. 2322-33.
17. Mapstone T. Vagus nerve stimulation: current concepts. *Neurosurg Focus*. 2008; 25(3): p. 1-3.
18. Koo B. EEG changes with vagus nerve stim. *J Clin Neurophysiol*. 2001; 18: p. 434-441.
19. Fisher R. Therapeutic devices for epilepsy. *Ann Neurol*. 2012; 71: p. 157-168.
20. Wheles J, Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology*. 2002; 59 (Suppl 6): p. S21-S25.
21. Ng M, Devinsky O. Vagus nerve stimulation for refractory idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2004; 13: p. 176-8.
22. Elliott R, Morsi A, Tanweer O, Grobelny R, Geller G, Carlson C, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy Beh*. 2011; 20(3): p. 478-83.
23. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff B. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet*. 1999; 353: p. 2209.
24. Fregni F, Otachi P, Do Valle A, Boggio P, Thut G, Rigonatti S, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2006; 60(4): p. 447-55.
25. Sun W, Mao W, Meng X, Wang D, Qiao L, tao W, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: A controlled clinical study. *Epilepsia*. 2012 DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03626.x.
26. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy*. 2010; 51(5): p. 899-908.
27. Morrell M. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*. 2011; 77: p. 1295-304.
28. Wheless J. History of ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008; 49 (Suppl 8): p. 3-5.
29. Payne N, Cross J, Sander J, Sisodiya S. The ketogenic and related diets in adolescents and adults - A review. *Epilepsia*. 2011; 52(11): p. 1941-8.
30. Hartman A, Gasiot M, Vining E, Rogawsky M. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2007; 36(5): p. 281-92.
31. Wilder R. The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull*. 1921; 2: p. 307-8.
32. Huttenlocher P, Wilbourne A, JM S. Medium-chain triglycerides as a therapy or intractable childhood epilepsy. *Neurology*. 1971; 21: p. 1097-103.
33. Neal E, Chaffe H, Schwartz R, Lawson M, Edwards N, Fitysimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7: p. 500-6.
34. Vastola E, Homan R, Rosen A. Inhibition of focal seizures by moderate hypothermia. A clinican and experimental study. *Arch Neurol*. 1969; 20: p. 430-39.

35. Sourek K, Travnicek V. General and local hypothermia of the brain in the treatment of intractable epilepsy. *J Neurosurg.* 1970; 33: p. 253-9.
36. Boyden E, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, Deisseroth K. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci.* 2005; 8: p. 1263-8.
37. World-renowned neurosurgeons calling ICVrx's technology 'transformative'. [Online].; 2012 [cited 2012 September 05. Available from: HYPERLINK "<http://www.icvrx.com/index.html>" <http://www.icvrx.com/index.html>.

ANTIEPILEPTIČKI LEKOVI SA NOVIM MEHANIZMIMA DEJSTVA

Stevo Lukić

Klinika za neurologiju, Klinički centar Niš

Tokom poslednje dve decenije, svedoci smo eksponencijalnog porasta broja farmakoloških opcija za lečenje epilepsija (Tabela 1). (1) Međutim, novi antiepileptički lekovi (AEL) nisu dramatično smanjili broj pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom, (2) a fenobarbiton je i nakon 100 godina od uvođenja ostao najviše upotrebljavani AEL u svetu, zahvaljujući značajnoj efikasnosti i niskoj ceni. (3) Iako su prvi koraci u lečenju epilepsija bili mehanicistički orijentisani, (4,5) izgleda da smo napravili korak unazad, i mehanizam dejstva AEL se retko, ako uopšte, razmatra prilikom kliničkog propisivanja AEL.

Sa druge strane, glavni izazov sa kojim se suočava farmaceutska industrija u vreme uvođenja novih AEL je potreba da se potencira razlika u odnosu na postojeće preparate. „Unikatni“ novi mehanizmi dejstva su proklamovani u promociji nedavno uvedenih AEL, uključujući sporu inaktivaciju Na kanala od strane lakozamida, (6) aktivaciju K kanala od strane retigabina, (7) ili selektivno agonističko dejstvo perampanela na AMPA receptore. (8) Implicitna pretpostavka u promociji novih AEL je da će supstancija sa novim mehanizmom mnogo verovatnije poboljšati kontrolu napada kod bolesnika koji su imali neuspeh nakon primene konvencionalnih preparata. Iako pregled dostupnih dokaza sugerišu da to nije uvek slučaj, (9,10) tj. da novi mehanizmi dejstva AEL ne znače nužno da će oni imati bolju efikasnost ili podnošljivost, razumevanje mehanizma delovanja AEL može biti korisno u predviđanju njihovog spektra dejstva kod različitih tipova napada, profila neželjenih efekata, i potencijalnih farmakodinamskih interakcija sa drugim lekovima. (11,12)

Cilj ovog rada je da napravi kratki pregled aktuelnih kliničkih iskustava sa pomenutim AEL sa inovativnim mehanizmom delovanja.

MEHANIZMI DEJSTVA AEL I KLINIČKA PRIMENA

Glavni mehanizmi dejstva AEL su prikazani na Tabeli 2. Jedan od problema, pri pokušaju povezivanja dejstva lekova i kliničkog odgovora kod epilepsija, je činjenica da mehanizam dejstva većine AEL još uvek nije u potpunosti poznat.

Ovo se ne odnosi samo na lekove novije generacije, već i na standardne AEL koji se upotrebljavaju dugi niz godina. Na primer, i nakon više decenija kliničke upotrebe, još uvek postoje kontroverze o tome da li blokada Na kanala doprinosi dejstvu valproata. (13) Drugi problem potiče iz činjenice da većina AEL ima više od jednog mehanizma dejstva. U stvari, primarni antiepileptički mehanizam kod specifičnog tipa napada može biti različit od mehanizma kojim neki lek utiče na druge tipove napada: npr. za lamotrigin se smatra da prevenira parcijalne napade uglavnom blokadom Na kanala, ali na osnovu sadašnjih saznanja

Do 1988	1989 - 2005	2006- 2012
Bromidi (1857)	Zonisamid (1989)	Rufinamid (2007)
Fenobarniton (1912)	Vigabatrin (1989)	Stiripentol (2007)
Fenitoin (1938)	Lamotrigin (1990)	Lacosamid (2008)
Primidon (1952)	Okskarbazepin (1990)	Eslicarbazepin acetat (2009)
Etosikimid (1955)	Felbamat (1993)	Retigabin (2011)
Benzodijazepini (1963)	Gabapentin (1993)	Perampanel (2012)
Karbamazepin (1963)	Topiramata (1995)	
Natrijum valproat (1967)	Fosfenitoin (1996)	
	Tiagabin (1997)	
	Levetiracetam (1999)	
	Pregabalin (2004)	

Brojevi u zagradama predstavljaju godinu registracije AEL u EU i/ili SAD

Tabela 1. Godina uvođenja antiepileptičkog leka u kliničku praksu

ovaj mehanizam ne može objasniti njegovu efikasnost kod apsansnih napada udruženih sa apsansnom epilepsijom detinjstva. (14)

Eksperimentalni i klinički dokazi ukazuju da su AEL koji blokiraju voltažno zavisne Na kanale efikasni u prevenciji parcijalnih napada, sa ili bez sekundarne generalizacije, i da je takođe verovatno da budu efikasni protiv primarno generalizovanih toničko-kloničkih napada. Ovo međutim, nije jedini mehanizam kojim se ova vrsta napada može kontrolisati. I lekovi koji deluju potenciranjem GABA-ergičke inhibicije, $\alpha 2\delta$ modulatori kao i ligandi sinaptičkih vezikula 2A (SV2A) su efikasni protiv žarišnih napada.

Iako mnogi AEL imaju efekte na voltažno zavisne Ca kanale, za većinu ovih supstanci doprinos ovog efekta u ukupnoj kliničkoj efikasnosti nije još utvrđen u potpunosti. Postoje međutim jasni dokazi, da T- tip Ca kanala igra ključnu ulogu u održavanju sinhronizovanog paroksizmalnog pražnjenja kroz talamo-kortikalne puteve, i da su lekovi koji blokiraju T- tip kalcijumskih kanala u talamačkim neuronima efikasni anti-absansni lekovi. Studije na animalnim modelima koje su visoko prediktivne za kliničku efikasnost protiv apsansnih napada, (15) ukazuju da je verovatno očekivati da bi antagonisti GABAB receptora bili efikasni za apsansne napade. Zbog toga što refraktani absansni napadi predstavljaju samo mali segment AEL tržišta, ova klasa supstanci nije nikada ispitivana u kliničkim studijama. (16)

Takođe, AEL sa multipnim mehanizmom dejstva će verovatnije imati široki spektar dejstva protiv različitih tipova napada. (17)

U vezi spektra neželjenih dejstava AEL, ne postoji potpuno distinktivni profil koji jasno razlikuje AEL koji deluju određenim mehanizmom dejstva. Međutim, verovatnoća observacije određenih neželjenih efekata izgleda da ima neke veze sa mehanizmom dejstva. Primeri su relativno česte pojave poremećaja koordinacije kod bolesnika koji koriste blokatore

Mehanizam	Registrovani AEL [§]	AEL u preregistracionim fazama kliničkih studija
Blokada Na kanala	Eslikarbazepin, Felbamat*, Fenitoin, Karbamazepin, Lakozamid#, Lamotrigin*, Okskarbazepin, Rufinamid, Topiramat*, Zonisamid*	
Potencijacija GABA-ergičke transmisije	Benzodijazepini, Fenobarbiton, Primidon, Stiripentol, Tiagabin, Valproati*, Vigabatrin	Ganaksolon, 5,5-difenilbarbituratna kiselina
Modulacija voltažnih Ca kanala preko $\alpha 2\delta$ regulatorne jedinice	Gabapentin, pregabalin	
Blokada T tipa Ca kanala	Etosuksimid	
SV2A posredovana modulacija oslobađanja transmitera	Levetiracetam	Brivaracetam
Antagonizam AMPA receptora	Perampanel	
Stimulacija K struja	Retigabin	ICA-105665
[§] Lekovi registrovani u EU i/ili SAD * Dodatni mehanizmi dejstva verovatno doprinose kliničkom efektu # Lakozamid selektivno potencira sporu inaktivacionu fazu kanala		

Tabela 2. Primarni mehanizmi dejstva AEL

Na kanala; (18) mnogo češća pojava dodavanja na težini kod upotrebe $\alpha 2\delta$ modulatora; (19) sedacija i depresivno raspoloženje nakon primene lekova koji potenciraju efekte GABA; parestezije, metabolička acidoza i nefrolitijaza sa inhibitorima ugljene anhidraze (acetazolamid, topiramat, zonisamid) (20) ili razvoj bihejvioralnih poremećaja nakon upotrebe antagonist NMDA receptora. (21)

Konačno, poznavanje mehanizma dejstva može biti važno prilikom izbora kombinovane terapije AEL. Postoje akumulirani dokazi da kombinacije lekova sa različitim, i potencijalno komplementarnim mehanizmom dejstva, mogu imati veći klinički benefit u odnosu na kombinaciju lekova koji deluju istim primarnim mehanizmom, kao i da je racionalno izbegavati kombinacije AEL sa sličnim mehanizmom dejstva. (22)

Poznavanje mehanizama dejstva AEL može biti korisno za predikciju spektra efikasnosti nekih AEL koji deluju poznatim mehanizmom dejstva. ali se ne može koristiti za predikciju efekata novih AEL. Na primer, nedavna meta analiza randomizovanih studija novijih AEL premenjenih kod farmakorezistentnih žarišnih napada, sugeriše da su noviji AEL efikasniji od placeba uz veću incidenciju neželjenih efekata. (23) Međutim, esencijalno medicinsko pitanje nije kako se nove terapijske opcije poredi sa placebo, već sa standardnim terapijskim opcijama. Osim nekoliko izuzetaka, novi AEL se po pravilu prvo procenjuju kao dodatna terapija već postojećem režimu konvencionalnih AEL, kod bolesnika sa refraktarnim žarišnim napadima. U tim studijama, svi novi AEL po pravilu pokazuju bolju efikasnost u smanjivanju učestalosti napada u poređenju sa placebo komparatorom. Međutim, placebo

korigovana efikasnost, kao i ukupan procenat bolesnika sa potpunom kontrolom napada su razočaravajuće skromni. (9)

LAKOZAMID

Lakozamid je novi blokator voltažno zavisnih Na kanala, koji je registrovan u EU i SAD za dodatnu terapiju žarišnih napada. Lek je sintetizovan kao funkcionalna aminokiselina sa strukturalnim sličnostima serinu.

Za razliku od brze inaktivacije voltažno zavisnih Na kanala koja je karakteristična za druge AEL (fenitoin, karbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin), lakozamid deluje selektivnom potenciranjem spore inaktivacije Na kanala. (6) Lakozamid ima i sekundarni mehanizam dejstva nejasnog značaja: vezuje se za CRMP-2 (collapsin response mediator protein-2), multifunkcijski adaptivni protein centralnog nervnog sistema. (24) Spora inaktivacija Na kanala je verovatno odgovorna za relativno jedinstvenu efikasnost blokiranja napada na animalnim modelima farmakorezistentnih napada i epileptičkog statusa. (25) Potencijalni efekti vezivanja za CRMP na mozak u razvoju nisu još uvek dokazani.

Lakozamid se delimično eliminiše urinom u neizmenjenoj formi i delimično se razgrađuje do inaktivnog metabolita demetilacijom. Do sada nisu utvrđene značajne farmakokinetičke interakcije sa drugim AEL. (26)

Efikasnost lakozamida je primarno dokumentovana u tri velike dvostruko slepe studije kod farmakorezistentnih žarišnih napada, koje su ispitivale raspon doza od 200-600 mg/d. (27)

Iako su sve doze pokazale efikasnost u redukciji učestalosti žarišnih napada, samo je registrovana upotreba lakozamida u dozi od 200 do 400 mg/d, zbog visoke stope neželjenih efekata tokom upotrebe većih doza, bez dodatnog kliničkog benefita. (28) Medijana redukcije učestalosti napada je iznosila 37% pri dozi od 400 mg/d, 38% pri dozi od 600 mg/d i 21% u placebo grupi. (29) Iako je pri upotrebi najvećih doza evidentirana najveća stopa supresije sekundarno generalizovanih napada, stopa prekida tretmana zbog neželjenih efekata je bila veća u grupi sa 600 mg/d (27%) u odnosu na grupu sa 400 mg/d (18%) ili placebo grupu (5%). Naknadna analiza studija faze III sugerišu da podnošljivost lakozamida može biti bolja kada se lakozamid ne kombinuje sa klasičnim blokatorima Na kanala. (27)

Lakozamid je takođe dostupan u intravenskom obliku, koji je registrovan za upotrebu kod pacijenata koji privremeno nisu u mogućnosti da koriste oralne preparate. (30) Studija sa 160 pacijenata koji su koristili lakozamid dugotrajno, u dozi od 200-800 mg/d, je utvrdila da pacijenti mogu bezbedno da se izvrši konverzija na istu dnevnu dozu intravenske infuzije lakozamida tokom 10 - 30 minuta. (30) Neželjeni efekti, posebno nestabilnost, glavobolje i pospanost su češće observirani pri većim dozama, ali nisu bili povezani sa trajanjem infuzije. Iako je observirana relativno mala učestalost neželjenih efekata, na podnošljivost je verovatno pozitivno uticala činjenica da su svi pacijenti već bili na hroničnom tretmanu lakozamida i zbog toga se rezultati ne mogu primeniti automatski na pacijente koji nisu koristili lek. Preliminarni rezultati intravenske primene lakozamida u dozi opterećenja, kod pacijenata koji prethodno nisu koristili ovaj lek, ukazuju na dobru efikasnost i bezbednost. (31,32) Iako postoji nedovoljno podataka o potencijalnoj vrednosti lakozamida za epileptički status,

preliminarni podaci sugerišu da intravenski lakozamid može biti efikasan za zaustavljanje refraktornih statusa. (33,34)

Podnošljivost lakozamida je slična sa drugim blokatorima Na kanala. Najnovija meta analiza randomizovanih studija u kojima je lakozamid korišćen za različite indikacije, utvrdila je dozno zavisnu povezanost upotrebe lakozamida i vestibulocerebelarnih disfunkcija. (35) Najčešći dozno zavisni neželjeni efekti uključuju nestabilnost, mučninu, povraćanje i smetnje vida ali je pospanost retka čak i pri visokim dozama. (27,29,36) Neželjeni efekti se najčešće dešavaju tokom titracije i mogu se poboljšati nakon smanjivanja doze. (37) Pacijenti koji su u prethodnoj terapiji koristili blokatore Na kanala su osetljiviji na neželjene efekte lakozamida (27,38) i smanjivanje njihove doze može poboljšati podnošljivost lakozamida. (38) Opisana su tri slučaja kod kojih je sugerisano pogoršanje napada udruženih sa Lennox– Gastaut sindromom nakon upotrebe lakozamida. (39) Lakozamid može uzrokovati dozno zavisno produženje PR intervala EKG. (28,36) Takođe, postoje retki izveštaji o drugim EKG promenama (produženje QTc intervala) (30) i kardiološkim neželjenim efektima, uključujući bradikardiju i arijalnu fibrilaciju. (30,40) Većina kardioloških neželjenih efekata je opisana pri dozama većim od registrovanih i češće su se javljale kod bolesnika sa šećernom bolešću i drugim kardiološkim rizik faktorima. (40)

Rezimirano, lakozamid predstavlja novu terapijsku opciju za odrasle osobe sa nekontrolisanim žarišnim napadima. Glavne prednosti lakozamida su dobro dokumentovana efikasnost, mali potencijal za klinički značajne farmakološke interakcije i dostupnost intravenske formulacije leka. Glavni nedostaci su ograničeno kliničko iskustvo i neželjeni efekti od strane centralnog nervnog sistema. Iako postoje određene sugestije na osnovu animalnih studija da novi mehanizam delovanja lakozamida može doneti poboljšanja u odnosu na standardne blokatore Na kanala, (41) neophodne su dalje kliničke studije da bi se odredilo da li lakozamid ima bilo kakve terapijske prednosti u odnosu na starije AEL. Intravenski oblik preparata povećava opcije za pacijete koji nisu u mogućnosti da koriste oralne preparate. Potencijalna uloga intravenskog lakozamida za lečenje epileptičkog statusa još uvek treba da bude utvrđena.

RETIGABIN (EZOGABINE)

Retigabin je prvi AEL koji je razvijen u klasi aktivatora K kanala. Razvijen je iz flupirtina, analgetika sa antikonvulzivnih karakteristikama. (42,43) Retigabin se vezuje za neuralne KV7.2-7.5 voltažno zavisne K kanale (poznate i kao KCNQ2-5) i povećava ukupnu verovatnoću njihove otvorenosti. Kanali KV7.2-3 aktiviraju M-struje, koje stabiliziraju ekcitabilnost neurona. (44) M-struje regulišu oscilacije mreže neurona u hipokampusu, (45) i mutacije koje zahvataju KV7.2-3 su udružene sa autozomno dominantnim epileptičkim sindromom benignih porodičnih neonatalnih napada. (46) Retigabin je pokazao efikasnost u više animalnih modela napada i epilepsija, uključujući modele maksimalnog elektrošoka, pentilen-tetrazol indukovanih napada ili kindling modela. (47,48) Retigabin takođe potencira neuralne GABA struje pri visokim koncentracijama. (42)

Retigabin se brzo apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta, i postiže maksimalnu koncentracije unutar 2h nakon pojedinačne ili višestrukih doza. Vezuje se za plazmatske proteine oko 80%. Eliminira se delimično renalnom ekskrecijom u nepromenjenom obliku i delimično metaboličkom eliminacijom acetilacijom i glukuronidacijom. (49) Poluživot retigabina iznosi 6-10h, zbog čega je potrebna upotreba više dnevnih doza. (50) Retigabin ima mali potencijal za farmakološke interakcije sa drugim lekovima.

Maksimalna efikasna doza retigabina, sa prihvatljivim stepenom neželjenih efekata iznosi 1200 mg/d, i potrebna je postepena titracija da bi se poboljšala podnošljivost (51,52)

Efikasnost retigabina kao dodatna terapija kod odraslih sa farmakorezistentnim žarišnim napadima je demonstrirana u tri duplo slepe, multicentrične, paralelne, placebo kontrolisane randomizovane kliničke studije faze III. (53-55) Rezultati ukazuju da je retigabin, u dozama od 600-1200 mg/d, podeljeno u tri dnevne doze, efikasan za redukciju učestalosti žarišnih napada. Stopa pozitivnog terapijskog odgovora je bila 23-32, 32-39 i 33-44% za doze 600, 900 i 1200 mg/d respektivno, dok je u placebo grupi iznosila 16-18%. U grupi sa 1200 mg/d retigabina 3.2% pacijenata je postiglo potpunu kontrolu napada u poređenju sa 0.7% u placebo grupi. Preliminarni rezultati otvorenih studija ukazuju na konstantnu stopu pozitivnog terapijskog odgovora (52.5% ispitanika) i nakon godinu dana primene retigabina, uz potpunu kontrolu napada kod oko 7% pacijenata. (56)

Najčešće registrovani neželjeni efekat su nestabilnost i pospanost sa jasnim dozno zavisnim odnosom, što je potvrđeno i u otvorenim studijama praćenja. (56) Najveći broj neželjenih efekata je bio blagog do umerenog stepena i dešavali su se uglavnom tokom faze forsirane titracije. Neželjeni efekti povezani sa disfunkcijama mokrenja su evidentirani kod oko 5% pacijenata koji su koristili retigabin. (57) Najveći broj ovih neželjenih efekata se javljao u prvih 8 nedelja tretmana i nisu povezani sa primenjenom dozom. Disfunkcije mokrenja opisane u kliničkim studijama sa retigabinom (55) su u saglasnosti sa eksperimentalnim efektima aktivacije Kv7.2 - Kv7.5 kalijumskih kanala na urinarne glatke mišiće (58) i zahtevaju specijalnu pažnju i monitoring.

Kod zdravih dobrovoljaca evidentirano je produženje QT intervala ili kardioloških aritmija, (57) ali isti nisu značajno izveštavani u studijama III faze. (53,54)

Rezimirano, retigabin predstavlja prvi AEL sa mehanizmom dejstva na K kanale. Glavne prednosti su jasno definisana dozno zavisna efikasnost u kontrolisanim studijama, mali potencijal za interakcije sa drugim lekovima i jedinstveni mehanizam dejstva. Glavni nedostaci su potreba za postepenim titriranjem doze, doziranje tri puta dnevno, neželjeni efekti od strane centralnog nervnog sistema i ograničena klinička iskustva. Zbog toga je teško predvideti koji će pacijenti posebno imati koristi od primene retigabina. Inicijalno, retigabin će se koristiti kao dodatna terapija kod odraslih sa farmakorezistentnim žarišnim napadima. Ozbiljni neželjeni efekti, koji uključuju urinarnu retenciju i potencijal za produženjem QT intervala, zahtevaju pažljivi monitoring. Doziranje tri puta dnevno predstavlja nedostatak u odnosu na druge AEL, međutim modifikovane formulacije sa sporim oslobađanjem, koje osim doziranja mogu poboljšati i podnošljivost, se nalaze u fazi razvoja.

PERAMPANEL

Perampanel je dizajniran kao selektivni nekompetativni (alosterički) antagonist α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline (AMPA) glutamatskih receptora. (59) Eksperimentalne studije su skrenule pažnju na ekcesivno oslobađanje glutamata tokom epileptičkih napada, kao i na važnu ulogu glutamata koji se vezuje za AMPA tip receptora u generalizaciji i širenju epileptičkih napada. (60-62) Osim toga, postoje dokazi o hipersenzitivnosti AMPA receptora i povećanju broja veznih mesta za glutamat u epileptički izmenjenim tkivima humanog neokorteksa i hipokampusa. (63,64) Stoga antagonisti AMPA receptora mogu predstavljati potencijalno korisnu terapijsku opciju za lečenje epileptičkih napada. (62,65)

Perampanel je visoko selektivni antagonist AMPA receptora i izgleda da inhibira AMPA-indukovano povećanje intracelularnog kalcijuma i time smanjuje ekcitabilnost neurona. Perampanel je takođe demonstrirao antikonvulzivni efekat na animalnim modelima epilepsije, uključujući i model kindlinga. (8)

Perampanel ima linearnu farmakokinetiku nakon oralne primene u dozi od 0.2 do 6 mg, sa dostizanjem maksimalne koncentracije unutar 1h nakon unosa. (66) Poluživot od 52-129 h nakon pojedinačne doze i 66-90 h nakon višestrukih doza, omogućavaju doziranje jednom dnevno. (67) Stabilna koncentracija se obično postiže nakon 14 dana upotrebe. Perampanel ne utiče na plazmatsku koncentraciju konkomitatnih AEL, ali upotreba snažnih induktora CYP sistema smanjuje plazmatsku koncentraciju perampanela za oko 50%. (59)

U studijama faze II, dokazana je dobra podnošljivost perampanela do doze od 12 mg/d kod pacijenata sa žarišnim napadima. (68) Efikasnost i podnošljivost perampanela je nedavno demonstrirana u tri randomizovane, duplo slepe, placebo kontrolisane studije faze III. (69-71) Rezultati ukazuju da primena perampanela jednom dnevno u dozi do 12 mg/d, značajno smanjuje učestalost napada i povećava stopu pozitivnog terapijskog odgovora kod pacijenata sa farmakorezistentnim žarišnim napadima. U jednoj od pomenutih randomizovanih studija faze III, (71) učestvovalo je i oko 30 pacijenata iz Srbije, uz rezultate slične sa drugim centrima u svetu. Oni su takođe bili uključeni i u otvorenu studiju praćenja nakon duplo slepe faze. (72) Preliminarni rezultati praćenja oko 1218 pacijenata od najmanje godinu dana, ukazuju na dobar profil podnošljivosti i konstatnu stopu smanjenja učestalosti napada tokom kliničkog praćenja. Evidentirana je pojava neželjenih efekata kod 87.4% pacijenata, od kojih su najčešći nestabilnost, pospanost, glavobolja i opšta slabost. Većina neželjenih efekata je bila blagog ili umerenog stepena. Ozbiljni neželjeni efekti su opisani kod 13.2% pacijenata i bili su uglavnom vezani za kontrolu napada. (72) Sličan trend je evidentiran i u otvorenoj studiji u kojoj su adultni pacijenti praćeni najmanje 4. godine. (73)

Rezimirano, Perampanel predstavlja prvi AEL sa mehanizmom dejstva na AMPA receptore, sa ohrabrujućim kliničkim dokazima o potencijalnoj ulozi antagonista AMPA receptora u kontroli epileptičkih napada. Glavne prednosti su doziranje jednom dnevno, dobra podnošljivost i jedinstveni mehanizam dejstva. Glavni nedostaci su potreba za povećanjem doze prilikom konkomitativne upotrebe sa snažnim induktorima CYP sistema, sa potencijalno povećanom stopom neželjenih efekata i ograničena klinička iskustva.

Perampanel je aktuelno registrovan u EU kao dodatna terapija za farmakorezistentne žarišne napade kod starijih od 12 godina, ali će tek dalja klinička iskustva utvrditi njegovo pravo mesto u lečenju epilepsija.

ZAKLJUČAK

Svako put kada se neki novi AEL uvede u kliničku praksu, prvo pitanje koje se postavlja je kako se novi lek razlikuje u odnosu na postojeće preparate. Razlike u efikasnosti se ne mogu racionalno odrediti u vreme uvođenja jer nedostaju studije direktnog poređenja, kao ni podaci o efikasnosti u drugim tipovima napada. Slično, iako mogu postojati signali o specijalnom profilu neželjenih efekata, postoji malo uporednih podataka kada lek dospe na tržište. Druge osobine AEL, kao što su doziranje, farmakokinetički profil i interakcije sa drugim lekovima su malo verovatne da identifikuju jedinstvenost preparata u trenutku uvođenja u kliničku praksu. (74) Stoga jedina osobina gde novi AEL mogu jasno da se razlikuju od postojećih supstanci je mehanizam dejstva. (75) Iako se ovi podaci često koriste u promociji, novi mehanizmi dejstva AEL ne znače nužno da će oni imati bolju efikasnost ili podnošljivost, (9,10) iako postoji mogućnost da taj mehanizam može imati posebnu vrednost u određenom sindromu ili subgrupi pacijenta.

Uloga novih AEL u terapijskim algoritmima će biti definisana tek kada se naša klinička iskustva sa njima povećaju. Trenutno, upotreba novi preparata je uglavnom ograničena na dodatnu terapiju žarišnih napada, sa ili bez sekundarne generalizacije, kod odraslih osoba koje nisu postigle kontrolu napada nakon primene dva ili tri AEL prvog reda izbora.

I pored ovih ograničenja, razumevanje mehanizma delovanja novih AEL može pomoći u predviđanju njegovog spektra dejstva kod različitih tipova napada, profila neželjenih efekata, i potencijalnih farmakodinamskih interakcija sa drugim lekovima.

REFERENCE

1. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2011;10(5):446-456.
2. Stephen LJ, Forsyth M, Kelly K, Brodie MJ. Antiepileptic drug combinations- have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy Res.* 2012;98(2-3):194-198.
3. Kale R, Perucca E. Revisiting phenobarbital for epilepsy. *BMJ* 2004;329(7246): 1199-1200.
4. Wilson JV, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist* 1990;34(2):185-198.
5. Pearce JM. Bromide, the first effective antiepileptic agent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(3):412.
6. Errington AC, Stohr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltagegated sodium channels. *Mol Pharmacol.* 2008;73(1):157-169.
7. Rundfeldt C. The new anticonvulsant retigabine (D-23129) acts as an opener of K⁺ channels in neuronal cells. *Eur J Pharmacol* 1997;336(2-3):243-249.

8. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N. et al. Perampanel: a novel, orally active, non-competitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1331-1340.
9. Brodie M, Covanis T, Gil-Nagel A, et al. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav* 2011;21(4):331-341.
10. Schmidt D. Antiepileptic drug discovery: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav* 2011;21(4):342-343.
11. Ljubisavljević S, Spasić M, Bojanić V, Lukić S. Pathophysiological or empirical approach to the pharmacotherapy of epilepsy? *Acta Medica Medianae* 2012; 51(1): 59-65.
12. Lukić S. Farmakoterapija epilepsija: Potencijalni klinički značaj poznavanja mehanizma delovanja antiepileptičkih lekova. U Jović N. (Urednik) 14. Epileptološka škola, Kragujevac 09.-11.11.2011. Savez Liga za borbu protiv epilepsije, 2012. (u štampi)
13. Loscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002;16:669-694
14. Holmes GL, Frank LM, Sheth RD. et al. Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children. *Epilepsy Res.* 2008;82(2-3):124-132
15. Marrosu F, Santoni F, Fà M et al. Beta and gamma range EEG power-spectrum correlation with spiking discharges in DBA/2J mice absence model: role of GABA receptors. *Epilepsia.* 2006;47(3):489-94.
16. Bowery NG. GABA B receptor: a site of therapeutic benefit. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(1):37-43.
17. White HS, Smith MD, Wilcox KS. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Int Rev Neurobiol* 2007;81:85-110.
18. Vohora D, Saraogi P, Yazdani MA, et al. Recent advances in adjunctive therapy for epilepsy: focus on sodium channel blockers as third-generation antiepileptic drugs. *Drugs Today (Barc)* 2010;46(4):265-277.
19. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy: a review. *Epilepsia* 2007;48 (Suppl.9):42-45.
20. Mirza NS, Alfirevic A, Jorgensen A, et al. Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(5):297-302.
21. Toledano R, Gil-Nagel A. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2008;28 (3):317-327.
22. Lukić S. Racionalna politerapija epilepsija. Potencijalne prednosti i indikacije. U: Jović N (ured.) 13. Epileptološka škola: Simptomatske epilepsije kroz životna doba. Helicon publishing, Beograd 2011; 61-69.
23. Gao L, Xia L, Zhao FL, Li SC. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res* 2012; (online 07.07.2012); <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2012.06.005>

24. Hensley K, Venkova K, Christov A. Et al. Collapsin response mediator protein-2: an emerging pathologic feature and therapeutic target for neurodisease indications. *Mol Neurobiol.* 2011;43(3):180-191.
25. Stohr T, Kupferberg HJ, Stables JP, et al. Lacosamide, a novel anticonvulsant drug, shows efficacy with a wide safety margin in rodent models for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007;74(2-3):147-154.
26. Cawello W, Nickel B, Eggert-Formella A. No pharmacokinetic interaction between lacosamide and carbamazepine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:459-471.
27. Sake JK, Hebert D, Isojarvi J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010;24:1055-1068.
28. Kellinghaus C. Lacosamide as treatment for partial epilepsy: mechanisms of action, pharmacology, effects, and safety. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:757-766.
29. Chung SS. Lacosamide: new adjunctive treatment option for partial-onset seizures. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1595-1602.
30. Krauss G, Ben-Menachem E, Mameniskiene R, et al. Intravenous lacosamide as short-term replacement for oral lacosamide in partial-onset seizures. *Epilepsia* 2010;51:951-957.
31. Li W, Stefan H, Matzen J. Et al. Rapid loading of intravenous lacosamide: Efficacy and practicability during presurgical video-EEG monitoring. *Epilepsia* 2012; (Online 21.09.2012); doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03651.x
32. Fountain NB, Krauss G, Isojarvi J. Et al. Safety and tolerability of adjunctive lacosamide intravenous loading dose in lacosamide-naïve patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2012; (online 18.06.2012); doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03543.x.
33. Kellinghaus C, Berning S, Immisch I, et al. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011;123:137-141.
34. Koubeissi MZ, Mayor CL, Estephan B, et al. Efficacy and safety of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011; 123:142-146.
35. Zaccara G, Perucca P, Loiacono G. Et al. The adverse event profile of lacosamide: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia* 2012; (online 10.07.2012); doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03589.x.
36. Curia G, Biagini G, Perucca E, Avoli M. Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. *CNS Drugs* 2009;23:555-568
37. Wehner T, Bauer S, Hamer HM, et al. Six months of postmarketing experience with adjunctive lacosamide in patients with pharmacoresistant focal epilepsy at a tertiary epilepsy center in Germany. *Epilepsy Behav* 2009;16:423-425.
38. Novy J, Patsalos PN, Sander JW, Sisodiya SM. Lacosamide neurotoxicity associated with concomitant use of sodium channel-blocking antiepileptic drugs: a pharmacodynamic interaction? *Epilepsy Behav* 2011;20:20-23.
39. Cuzzola A, Ferlazzo E, Italiano D, et al. Does lacosamide aggravate Lennox-Gastaut syndrome? Report of three consecutive cases. *Epilepsy Behav* 2010;19:650-651.

40. Degiorgio CM. Atrial flutter/atrial fibrillation associated with lacosamide for partial seizures. *Epilepsy Behav* 2010;18:322–324.
41. Uebachs M, Albus C, Opitz T. Et al. Loss of $\beta(1)$ accessory Na(+) channel subunits causes failure of carbamazepine, but not of lacosamide, in blocking high-frequency firing via differential effects on persistent Na(+) currents. *Epilepsia* 2012; (online 27.09.2012); doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03675.x.
42. Porter R.J, Nohria V, Rundfeldt C. Retigabine. *Neurotherapeutics*. 2007;4(1):149-154.
43. Czuczwar P, Wojtak A, Cioczek-Czuczwar A, et al. Retigabine: the newer potential antiepileptic drug. *Pharmacol Rep* 2010; 62:211-219.
44. Brown DA, Passmore GM. Neural KCNQ (KV7) channels. *Br J Pharmacol*. 2009;156:1185-1195.
45. Boehlen A, Kunert A, Heinemann U. Effects of XE991, retigabine, losigamone and ZD7288 on kainite-induced theta-like and gamma network oscillations in the rat hippocampus in vitro. *Brain Res*. 2009;1295:44-58.
46. Lu Y, Wang X. Genes associated with idiopathic epilepsies: a current overview. *Neurol Res*. 2009;31(2):135-143.
47. Rogawski MA, Bazil CW. New molecular targets for antiepileptic drugs:alpha (2) delta, SV2A, and K(v)7/KCNQ/M potassium channels. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8(4):345-352.
48. Mazarati A, Wu J, Shin D, Kwon YS, Sankar R. Antiepileptogenic and antiictogenic effects of retigabine under conditions of rapid kindling: an ontogenic study. *Epilepsia*. 2008;49(10):1777-1786.
49. Hempel R, Schupke H, McNeilly PJ. et al. Metabolism of retigabine (D-23129), a novel anticonvulsant. *Drug Metab Dispos* 1999;27:613-622.
50. Ferron GM, Paul J, Fruncillo R, Richards L, Knebel N, Getsy J, et al. Multiple-dose, linear, dose-proportional pharmacokinetics of retigabine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002;42:175-182.
51. Sachdeo R, Porter R, Biton V, et al. Dose-finding study of retigabine (a novel antiepileptic drug) in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(Suppl. 8):185. [abstract]
52. Plosker GL, Scott LJ. Retigabine in partial seizures. *CNS Drugs* 2006;20:601-608.
53. Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, et al. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology* 2007;68:1197-1204.
54. Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, et al. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine/ (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2010;75:1817-1824.
55. French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* 2011;76(18):1555-1563
56. Gil-Nagel A, Brodie MJ, Leroy R. et al. Safety and efficacy of ezogabine (retigabine) in adults with refractory partial-onset seizures: Interim results from two ongoing open-label studies. *Epilepsy Res* 2012; (online 05.07.2012); <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.05.007>

57. Trobalt. Summary of product characteristics. GlaxoSmJthKiine, Uxbridge: 25.05.2012
URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24527/SPC/Trobalt/> [Pristupljeno 15.10.2012]
58. Rode F, Svalø J, Sheykhzade M. et al. Functional effects of the KCNQ modulators retigabine and XE991 in the rat urinary bladder. *Eur J Pharmacol* 2010;638(1-3):121–127.
59. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Tenth Eilat Conference (EILAT X). *Epilepsy Res* 2010;92:89-124.
60. Doring MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet* 1993;341:1607-1610.
61. Rogawski MA, Donevan SD. AMPA receptors in epilepsy and as targets for antiepileptic drugs. *Adv Neurol* 1999;79:947-963.
62. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr* 2011;11:56–63.
63. Zilles K, Qu MS, Kohling R, Speckmann EJ. Ionotropic glutamate and GABA receptors in human epileptic neocortical tissue: quantitative in vitro receptor autoradiography. *Neuroscience* 1999;94:1051-1061.
64. Vollmar W, Gloger J, Berger E. RNA editing (R/G site) and flip-flop splicing of the AMPA receptor subunit GluR2 in nervous tissue of epilepsy patients. *Neurobiol Dis* 2004;15:371-379.
65. Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics* 2007;4:18-61.
66. Templeton D. Pharmacokinetics of perampanel, a highly selective AMPA-type glutamate receptor antagonist following once- and multiple-daily dosing. *Epilepsia* 2010;51(Suppl. 4);70. [abstract]
67. Fycompa. Summary of product characteristics. Eisai Ltd, Hertfordshire, UK. 30.08.2012.
URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/26951/SPC/Fycompa/> [Pristupljeno 15.10.2012]
68. Krauss GL, Bar M, Biton V. Et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand* 2012;125:8-15.
69. French J, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, Kumar D, Rogawski MA. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized Phase III study 304. *Neurology* 2012;79:589-596.
70. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ. Et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2012; (online 20.08.2012); doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x.
71. Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012;78:1408–1415.
72. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E. Et al. Perampanel, a selective, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: Interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia*. 2012; (online 20.08.2012); doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03648.x.

73. Rektor I, Krauss GL, Bar M. et al. Perampanel Study 207: long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2012;126(4):263-269.
74. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl. 4):31-37.
75. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(7):553-564

NEUROLOŠKI POREMEĆAJI UDRUŽENI SA NEDOSTATKOM VITAMINA B1: ZNAČAJ RANE TERAPIJE NA ISHOD BOLESTI

Svetlana Miletić Drakulić

Klinika za neurologiju Klinički Centar Kragujevac,

Fakultet medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu

Retko se dešava da siguran, dostupan i efikasan tretman za stanja koja ugrožavaju život nisu široko korišćena u kliničkoj praksi (1). Tiamin deficijencija igra ključnu ulogu u etiologiji bolesti kao što su: Marchiafava-Bignami (MBB), Wernikeova encefalopatija (WE), beriberi. Bolesti koji imaju značajnu stopu mortaliteta posebno među alkoholičarima. Mada su visoke doze parenteralnog tiamina važne za preživljavanje ovih bolesnika i efikasne u profilaksi, tiamin se ipak retko primenjuje. Tiamin danas često nije dostupan u bolničkim apotekama. Moguće je da su retke anafilaktičke reakcije na tiamin znatno redukovale primenu ove terapije ili ove bolesti ostaju često ne prepoznate.

Ljudski organizam ne može da sintetiše tiamin, tako da tiamin unosimo hranom absorpcijom u tankom crevu. Normalan unos B1 vitamina je 1-4 mg dnevno, mada je potreban povećan unos kod dece, trudnica, kritično obolelih bolesnika i alkoholičara (1). Zalihe u telu iznose 30-50 mg, a mogu se znatno umanjiti tokom 4-6nedelja.

Tiamin se u ljudskom tkivu i tečnostima javlja uglavnom kao tiamin difosfat (TDP), tiamin monofosfat (TMP) i slobodni tiamin (2).

Tiamin difosfat, poznat kao tiamin pirofosfat (TPP) je aktivna forma ovog vitamina i opisan je kao koenzim nekoliko važnih enzima koji učestvuju u metabolizmu ugljenih hidrata (alfa ketoglutarat dehidrogenaza, piruvat dehidrogenaza, transketolaza). Uloga TMP i slobodnog tiamina nije u potpunost rasvetljena, ali postoje radovi koji ukazuju da su koncentracije TMP više u likvoru nego TDP (3). Dok je u Aziji nutricionistički faktor glavni uzrok deficita tiamina, hronični alkoholizam je primarni uzrok deficijencije u Zapadnim zemljama (4). Glavna manifestacija deficita tiamin kod ljudi se odnosi na nervni sistem i kardiovaskularni sistem.

Pored bolesnika sa simptomima prepoznatih stanja deficita vitamina B1 (Wernikeova encefalopatija, Korsakovljeva psihoza, vlažni i suvi oblik beriberija, Marchiafava-Bignami bolest MBB) supstituciju vitaminom B1 treba razmatrati kod svih bolesnika koji su u visokim rizikom za deficit ovog vitamina.

Visok rizik imaju: hronički alkoholičari posebno u kontekstu loše nutricije (sa dijetom poliranim pirinčem, fermentisane ribe koje sadrže tiaminazu, čaj, kafa, crveni kupus koji sadrži tiamin antagoniste). Neka hiruška oboljenja (gastrični by pass) redukuju intestinalnu i gastričnu mukoza sposobnu za absorpciju B1. Magnezijum deficijencija (obično prisutna kod hroničnih alkoholičara) i stanja udružena sa rekurentnim postoperativnim povraćanjima,

loš apetit rezultuju malnutricijom deficitom B1. Druga stanja udružena sa deficitom B1 su kanceri (posebno hematološke malignosti), ali i tretmani hemioterapije.

U poslednje vreme sve više autora govori o odnosu tiamina i Diabetes mellitusa s obzirom da je tiamin koenzim trunketolaze, piruvat dehidrogenaze i alfa ketoglutarat dehidrogenaze, enzima koji imaju fundamentalnu ulogu u intracelularnom metabolizmu glukoze (5).

Deficit vitamina B1 je prvenstveno klinička dijagnoza ukoliko se prepozna sindrom. Kardinalni znaci koji ukazuju na Vernikeovu encefalopatiju (WE) su: oftalmoplegija, nistagmus, ataksija i konfuzno stanje. Beriberi ima sporu progresiju i uzrokuje oštećenje perifernog nervnog sistema i kardiovaskularnog sistema. Ali kako su simptomi vrlo nespecifični susptituciju B1 treba započeti odmah ukoliko postoji i samo sumnja na deficit. Tretman ne treba odlagati dok se čekaju rezultati ispitivanja koji će isključiti druge dijagnoze.

Ukoliko postoji mogućnost pre započinjanja terapije treba uzeti krvni uzorak na eritrocitni tiamin pirofosfat. Eritrocitni tiamin pirofosfat je dobar indikator zaliha tiamina u telu. Kako test zahteva nekoliko dana, tretman treba započeti što pre ne čekajući rezultate. Druga mogućnost je merenje aktivnosti eritrocitne transketolaze (ETKA) mada je ova metoda manje senzitivna i manje specifična (6).

Deficit B1 je udružen sa laktičnom acidozom i povećanjem laktata, ali njihovo odsustvo ne može isključiti nedostatak tiamina.

Danas nam je od velike koristi kod većine neuroloških oboljenja nastalih usled deficita tiamina primena magnetne rezonance (MR). Na primer, sa senzitivnošću od 53% i specifičnošću od 93% pokazalo se da je MR korisna za dijagnozu Vernikeove encefalopatije. Na MR se registruju bilateralno hiperintenzivne zone na T2W sekvenci u periventrikularnim regionima talamusa, hipotalamusa, mamilarnim telima, periakveduktalnom regionu, podu četvrte komore i srednjoj liniji cerebeluma (7). MR je od velike koristi za postavljanje in vivo dijagnoze kod Marchiafava Bignami oboljenja.

Nema zajedničkog mišljenja oko optimalnih doza za postizanje optimalnog kliničkog efekta kod određenih entiteta. Akutne tiamin deficijencije kao što je akutna Vernikeova encefalopatija i Marchiafava Bignami bolest predstavljaju urgentna medicinska stanja gde je indikovana urgentna parenteralna primena visokih doza tiamina. Ukoliko se WE ne prepozna i ne ordinira tiamin ili ako se subdozira može imati loš ishod ili ostaviti trajne posledice. U bolesnika sa WE koji imaju samo okularne znake i ataksiju administracija tiamina sprečava razvoj trajnog amnestičkog stanja.

Tako da sindromi nastali usled deficita tiamina, koji zahtevaju parenteralnu primenu tiamina, inicijalno moraju biti tretirani intravenski sa dozama tiamina između 100 mg jednom dnevno do 50 mg tri puta dnevno (8). Terapiju treba započeti parenetralnom primenom jer se tiamin slabo absorbije, posebno kod alkoholičara i osoba sa malnutricijom. B1 treba dati intravenski u hospitalnim uslovima ili intramuskularno i preporuka je da se daje pre ishrane ili intravenske glukoze. Naravno neophodna je supstitucija ostalih vitamina B kompleksa posebno ako se radi o alkoholičarima koji su tretirani parenteralnom glukozom.

Visoke doze intravenskih tiamina daju se 3 dana uz kliničko praćenje. Ukoliko nema kliničkog odgovora tretman treba obustaviti. Ukoliko postoji klinički oporavak intravenski tiamin treba nastaviti nižim dozama sledećih 5 dana ili do potpunog oporavka.

Sve asimptomatske odrasle osobe sa visokim rizikom B1 deficijencije treba tretirati 3 dana visokom dozama tiamina.

Retki neželjeni događaji odnose se na alergijske reakcije. Anafilaktičke reakcije na B1 se dešavaju kada se tiamin daje parenteralno. Zato je preporuka da se intravenski tiamin daje u bolničkim uslovima. Anafilaksa na tiamin je retka. Studije ukazuju da se jedna anafilaktična reakcija dešava pri primeni 5 miliona intramuskularnih injekcija i četiri slučaja anafilakse na milion ampula datih intravenski (9).

Deficijencija B1 je izuzetno retka kod dece u razvijenim zemljama i javljaju se uglavnom u dece koja su hranjena mlekom majki sa deficitom tiamina. Klinički su opisani epileptički napadi koji nekada mogu biti fatalni (10). Decu sa simptomima deficita B1 treba tretirati sa sporom intravenskom infuzijom tiamina, a potom 7 dana intramuskularnim davanjem B1 i na kraju nastaviti oralnom terapijom još 3-6 nedelja.

Primena oralnih tiamina rezervisana je za stanja koja su udružena sa diabetesom, srčanom slabošću, kod dece sa genetskim abnormalnostima za piruvat dehidrogenazu (11). Oralno doziranje tiamina ide do 100mg/kg podeljeno u tri dnevne doze. U studijama sa Alzheimerovom demencijom bolesnici su tretirani oralnim dozama od 1000 mg tri puta dnevno u toku 12 meseci bez bilo kakvih neželjenih događaja (12).

MARCHIAFAVA BIGNAMI BOLEST

Marchiafava Bignami (MBB) je retko stanje koje se karakteriše demijelinizacijom korpusa kalozuma. Ono se najčešće registruje kod bolesnika sa hroničnim alkoholizmom mada je opisan i kod nekih ne alkoholičara.

Helenius beleži da je do 2001. opisano oko 250 publikovanih slučajeva, mada sugerise da mnogi slučajevi nisu dijagnostikovani (13). Veruje se da nacionalno, geografski, etnički ili rasno ne postoje razlike u pojavi MBB. Mada, postoje izveštaji da broj iznesenih slučajeva nije u korelaciji sa veličinom populacije te zemlje. 2006 Poland je izneo prvi slučaj MBB u Poljskoj koji je otkriven uz pomoć MR (14). Postoje podaci u literaturi da je ovaj entitet češći kod Italijana mada je ovo usamljeno mišljenje (13).. Bolest javlja u oba pola, nešto češće kod muškaraca i osoba starijih od 45 godina.

Mada postoje brojne etiološke hipoteze, patofiziologija ostaje nepoznata. Retki prikazi ovih bolesnika navode da je postojala konzumacija crvenog vina mada toksični faktori koji postoje u jeftinom crvenom vinu nikad nisu identifikovani. Danas prevladava mišljenje da deficit esencijalnih nutricionih faktora, posebno vitamina tiamina koja je česta u alkoholičara, odgovorna za MBB. Alkoholizam ostaje najveći faktor rizika za nastanak MBB.

Marchiafava-Bignami bolest (MBB) je prvi put opisana 1903. godine od strane italijanskih patologa kod tri slučaja muških alkoholičara koji su umrli nakon epileptičnih napada i kome (15). U svakog od tih bolesnika nadjena je u srednjoj trećini corpusa callozuma teška nekroza. Opisano je nekoliko slučajeva MBB u nealkoholičara, ukazujući da etanol sam

nije odgovoran za nastanak lezija. Prikazani su slučajevi bolesnika sa MBB koji nisu imali alkoholizam, ali je bila prisutna malnutricija. Postoje autori koji nastanak MBB smatraju komplikacijom diabetes melitusa (16). Takođe je opisan slučaj MBB koji je bio udružen sa gineološkim malignitetom pa se ističe mogućnost pojave MBB kao paranoplastičnog oboljenja (17,18).

Klinički tok je varijabilan, može biti akutan, subakutan ili hroničan. U akutnom stanju pacijent često ima nespecifične neurološke promene kao što su: konfuzija, koma, dizartrija, epi napadi, hemiparza i često završavaju smrtno za nekoliko dana (19). U subakutnim formama postoji različiti stepeni mentalne konfuzije, dizartrija, izmene ponašanja, deficit memorije, znaci diskonekcije hemisfera i poremećaj hoda (20). U hroničnoj formi, koja je retka, prisutna je interhemisferična diskonekcija sa znacima: apraksije ekstremiteta, taktilna agrafija, unilateralna agrafija, hemialeksija, demencija koja može trajati nekoliko meseci i godina. Mada neuropsihološki deficit (interhemisferični diskonekcionni sindrom) nastao lezijom korpusa kalozuma često ostaje maskiran konfuznim stanjem i često može biti pogrešno dijagnostikovano kao Wernickeova encefalopatija, alkoholni apstinencijalni sindrom ili encefalitis.

U eri pre kompjuterizovane tomografije (CT), MBB je uglavnom neočekivano otkrivana na autopsiji. Raniji izveštaji MBB bili su bazirani uglavnom na postmortem patološkim nalazima, dok danas kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR) dozvoljavaju in vivo prepoznavanje bolesti (21,22).

Sa razvojem kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonance danas se češće prepoznaje nego ranije. Pored zahvatanja corpusa calosumi opisano je i zahvatanje struktura kao što su: komisura anterior i posterior, brachium pontis, puteve bele mase, centrum semiovale (23). Kako su klinički znaci MBB nespecifični uloga CT i MR je esencijalna u dijagnostici MBB. CT nije senzitivna za detekciju ranih lezija kao MR koji je ujedno i korisniji u praćenju bolesti.

Kompjuterizovana tomografija demonstrira kod MBB hipodenzne lezije u srednjim slojevima korpusa kalozuma uključujući koleno, telo i splenium. U slučaju subakutnog krvarenja mogu se naći izo-hipertenuacija (24). Karakterističan nalaz na MR su simetrična lezija korpusa kalozuma. Lezije se mogu naći i u beloj masi hemisfera, korteksu, srednjim cerebelarnim pedunkulama i kapsuli internoj (25).

Longitudinalna studija koja prati nalaze MR tokom vremena kod MBB otkriva da se u akutnoj fazi prisutne hiperintenzivne promene T2W korpusa kalozuma usled prisutnog edema sa ili bez demijelinizacije i pojava hipointenzivnih promena u T1W sekvenci (21). Posle akutne faze paralelno sa smanjenjem edema intezitet T2W signala se tokom vremena redukuje. Korpus kalozum može ostati hiperintezivan ukoliko postoji trajno oštećenje mijelina ili se može normalizovati u slučaju remijelinizacije. Nekroza se može javiti posebno u kolenu i spleniumu indukujući formiranje cisti (26). Dorzalni i ventralni slojevi korpusa kalozuma mogu biti pošteđeni procesom formirajući karakterističan dijagnostički znak "sendviča". Rezidualna kalozalna atrofija opisana je u hroničnoj fazi.

Naravno postoje opisani slučajevi bolesnika sa potpunim kliničkim oporavkom i gubitkom MR abnormalnosti uprkos teškoj inicijalnoj prezentaciji i rasprostranjenoj leziji (27).

U studiji gde je korišćena MR spektroskopija dobijamo dodatne informacije o patogenezi bolesti. MR spektroskopija podržava teoriju inflamacije u patogenezi MBB ukazujući da inflamatorna reakcija može biti udružena sa demijelinizacijom i mikronekrozom (26).

Zapravo dve studije otkrivaju povećanje laktata za vreme akutne i subakutne faze demijelinizacije. Ovaj metabolit je udružen sa inflamatornom reakcijom koja uzrokuje privremeno pomeranje od aerobne ka anaerobnoj glikolizi (28,29). Uočeno je povećanje cho (holina) za vreme akutne faze demijelinizacije. Ukazano je na progresivnu redukciju N-acetilaspartata (NAA)/kreatin (Cr) odnosa posle 4 meseca bolesti. Kako je NAA specifični marker integriteta aksona njegova redukcija ukazuje na sekundarno aksonalno oštećenje posle destrukcije mijelina (28,29).

Heinrich je opisao 2 klinička podtipa MBB na osnovu 50 radiološki dijagnostikovanih slučajeva in vivo (19). Tip A-ima predominantno karakteristike kome i stupora. Ovaj tip je udružen sa visokom incidencom zahvaćenosti piramidnog trakta. Radiološke osobine ukazuju na lezije unutar korpus kalozuma. Tip B se karakteriše normalnim ili blagim narušavanjem mentalnog statusa. Radiološke karakteristike su delimično ili fokalno zahvatanje korpusa kalozuma (22). Kliničari mogu imati diferencijalno dijagnostički problem sa Wernickeovom encefalopatijom. Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir multipla skleroza i infarkt korpusa kalozuma (30). Mada, selektivno zahvatanje korpusa kalozuma i cistična nekroza u centralnim slojevima idu u prilog MBB (31).

Pojedini autori prikazuju kortikalno zahvatanje posebno frontalnih kortikalnih delova. Neuropatološke studije takodje potvrđuju kortikalne lezije kod nekih slučajeva MBB (32,33). Kortikalna lezija poznata kao Morelova laminarna skleroza se karakteriše kortikalnom laminarnom nekrozom i gliozom uglavnom trećeg sloja posebno lateralnog frontalnog korteksa (34,30). Postoji jedan izveštaj pozitron emisione tomografije koja ukazuje na smanjen kortikalni metabolizam u bolesnika sa MBB (35).

Najvažniji patološki nalaz MBB je simetrična demijelinizacija srednjih delova korpus kalozuma. Koleno korpusa kalozuma je najčešće zahvaćeno, ali degeneracija može da se proširi unutar korpusa kalozuma zahvatajući prvenstveno vlakna centralnih delova. Nekroza uzrokuje cistične lezije unutar korpusa kalozuma uglavnom u kolenu i spleniumu. Demijelinizacija je udružena sa infiltracijom lipidom natovarenih makrofaga smeštenih oko golih aksona i krvnih sudova. Korpus kalozum postaje tanji jer postoji aksonalni gubitak koji se može proširiti u radijaciju centrum semiovale. Astrociti su ispunjeni sa gvoždem pozitivnim granulama i mogu postojati unutar gliotičnog tkiva, ukazujući na prethodno krvarenje (36, 37).

MBB predstavlja urgentno neurološko stanje sa vrlo lošom prognozom. Helenius iznosi podatak da od 250 prikazanih slučajeva, 200 bolesnika je umrlo, 30 je ostalo ozbiljno oštećeno, a samo 20 je imalo dobar ishod (13).

Prognoza MBB je u korelacijom sa podtipom. Pokazano je da podtip A predstavljaju teže slučajeve, gde su bolesnici u komi i imaju teža oštećenja svesti. Na MRI ovi slučajevi su imali tipične lezije koje zahvataju skoro ceo korpus kalozum sa često prisutnom nekrozom i cističnim promenama. Tip A ima dugoročni stepen onesposobljenosti 86% , a mortalitet 21%.

U podtipu B, bolesnici nisu imali poremećaje svesti, već kognitivni deficit sa znacima oštećenog interhemisferičnog transfera informacija, poremećaje hoda, hipotoniju ekstremiteta. Radiološki promene su bile ograničene na nekoliko oblasti korpusa kalozuma. Retke cistične promene su se razvile tokom vremena, ali ih je bio mali broj. Smrt se nije javljala u ovoj grupi i pacijenti su imali dobro prognozu. Tip B razvija dugoročnu onesposobljenost u 19% slučajeva .

Bilo je autora koji su pokušavali da korelišu težinu slučajeva sa uzrokom. Bolesnici sa teškim alkoholizmom su uglavnom bili u podtipu A, ali još uvek nema saglasnosti. Menegon ističe lošiju prognozu kod bolesnika koji su imali udruženosti MBB i laminarne skleroze (25), mada postoje i suprotna mišljenja (38).

Nema jasnog konsenzusa oko terapije MBB. Svi se slažu da je za dobar ishod potrebno što ranije prepoznavanje bolesti ali i brza parenteralna supstitucija tiamina čak i ako postoji samo sumnja da se radi o MBB. U literaturi postoje retki prikazi bolesnika i pojedinačna iskustva u lečenju MBB. Većina autora se slaže o potrebi kombinacije visokih parenteralnih doza tiamina sa kortikosteroidima. Opravdanje za primenu kortikosteroida nalaze u mogućoj inflamaciji koja učestvuje u patogenezi i postojanju edema u akutnoj fazi bolesti.

Doze tiamina i kortikosteroida koje se predlaži su vrlo varijabilne. Neki autori navode dobar ishod sa primenom visokih doza tiamina i drugih vitamina B complexa 1000mg dnevno uključujući i kortikosteroide tokom 3 nedelje (39).

Drugi autori koji su klinički oporavak bolesnika pratili nalazima MR navode da je za dobar ishod neophodna parenteralna primena tiamina u kombinaciji sa metilprednisolonom u dozi od 100 mg dnevno 3 dana (40). Primenjene doze metilprednizolona nekad su bile i do 250 mg na 6h (41). Naravno svi opisani bolesnici primali su simptomatsku terapiju (epileptičnih napada ili kome).

Kako etiologija ovog oboljenja još uvek nije jasna, ne postoji specifična terapija. Terapija sa tiaminom, vitaminima B kompleksa uključujući B12, folat i kortikosteroidima korišćena je kod svih opisanih bolesnika. Mada, identična terapija je korišćena i kod bolesnika koji se nisu oporavili ili su fatalno završili.

Nameće se zaključak da rana dijagnoza ove retke bolesti i urgentna terapija spašava život bolesnika sa akutnim MBB.

REFERENCE

1. Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernickes encephalopathy and Korsakoffs psychosis. *Alcohol Alcohol* 2006; 40:151-158.
2. Zhao RB, Gao F, Goldman ID. Reduced folate carrier transports thiamine monophosphate: an alternative route for thiamine delivery into mammalian cells. *American Journal of Physiology* 2002;282:1512-1517.
3. Molina JA, Jimenez- Jimenez FJ, Hernant A, et al. Cerebrospinal fluid levels of thiamine in patients with Alzheimers disease. *J Neurol Transm* 2002;109:1035-1044.
4. Pawel R Kieta. Unraveling the pathophysiology of alcohol induced thiamin deficiency. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299:26-27.).

5. Khanh Luong, Lan Nguyen. The impact of thiamine treatment in diabetes mellitus. *J Clin Med Res* 2012;4:153-160.
6. Lu J, Frank EJ. Rapid HPLC measurement of thiamine and its phosphate esters in whole blood. *Clin Chem* 2008;54:901-906.
7. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol* 2009;44:155-165.
8. Wenn KD, Murphy F, Slovis CM. A toxicity study of parental thiamine hydrochloride. *Ann Emerg Med* 1989;18:867-870.
9. Thomson AD, Cook Ch. Parenteral thiamine and Wernicke's encephalopathy: the balance of risk and perception of concern. *Alcohol Alcohol* 1997;32:207-209.
10. Fattal Valevski A, Bloch Mimouni A, Kivitz S et al. Epilepsy in children with infantile thiamine deficiency. *Neurology* 2009;73:828
11. Smithline AH, Donnino M, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of high dose oral thiamine hydrochloride in healthy subjects. *Pharmacology* 2012;12:4-14.
12. Nolan LA, Black RS, Sheu KF. A trial of thiamine in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991;48:81-83
13. Helenius J, Tatlisumak T, Soine L et al. Marchiafava Bignami disease: two cases with outcome. *Eur J Neurol* 2001;8:269-72.
14. Staszewski J, Macek K, Stepin A. Reversible demyelination of corpus callosum of Marchiafava Bignami disease. *Neurol Neurochir Pol* 2006;40:156-61.
15. Marchiafava E, Bignami A. Sopra un'alterazione del corpo calloso osservata in soggetti alcoolisti. *Riv Patol Nerv* 1903;8:544.
16. Suzuki Y, Oishi M, Ogawa K, Kamei S. A patient with Marchiafava-Bignami disease as a complication of diabetes mellitus treated effectively with corticosteroid. *J Clin Neurosci*. 2012;19(5):761-2.
17. Celik Y, Temizoz O, Gencellac H, Cakir B, Asil T. A non-alcoholic patient with acute Marchiafava-Bignami disease associated with gynecologic malignancy: paraneoplastic Marchiafava-Bignami disease. *Neurosurg* 2007;109:505-8.
18. Rusche-Skolarus LE, Lucey BP, Vo KD, Sinder BJ. Transient encephalopathy in a postoperative non-alcoholic female with Marchiafava-Bignami disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:713-715.
19. Heinrich A, Runge U, Khaw AV. Clinicoradiologic subtypes of Marchiafava Bignami disease. *J Neurol* 2004;251:1050-9.
20. Lechevalier B, Andersson JC, Morin P. Hemispheric disconnection syndrome with a "crossed avoiding" reaction in a case of Marchiafava-Bignami disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1977;40:483-497.
21. Gambini A, Falini A, Moiola L, Comi G, Scotti G. Marchiafava-Bignami disease: longitudinal MR imaging and MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:249-253.
22. Arbelaez A, Pajon A, Castillo M. Acute Marchiafava-Bignami disease: MR findings in two patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1955-1957.

23. Bellido S, Navas M.A. Aranda R. Ginestal and Venegas B. Unusual MRI findings in a case of Marchiafava Bignami disease. *Neurology* 2012; 78:1537.
24. Kamaki M, Kawamura M, Moriya H, Hirayama K. Callosal bleeding in a case of Marchiafava-Bignami disease. *J Neurol Sci* 1996;136:86–89
25. Menegon P, Sibon I, Pachai Cet al. Marchiafava-Bignami disease: Diffusion-weighted MRI in corpus callosum and cortical lesions. *Neurology* 2005;65:475-7.
26. Chang KH, Cha SH, Han MH, Park SH, Nah DL, Hong JH. Marchiafava-Bignami disease: serial changes in corpus callosum on MRI. *Neuroradiology* 1992;34:480–482.
27. Tung CS, Wu SL Tsou JC, Hsu SP, et al. Marchiafava Bignami disease with widespread lesions and complete recovery. *AJNR Am Neuroradiol* 2010;31:1506-07.)
28. Rudkin TM, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. *Arch Neurol* 1999;56:919–926.
29. De Stefano N, Federico A, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy in brain white matter disorders. *Ital J Neurol Sci* 1997;18:331–339.
30. Jen Johkura, Markoto Naito and Takayuki Naka. Cortical Involment in Marchiafava Bignami Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:670-673.
31. Ruiz-Martínez J, Martínez Pérez-Balsa A, Ruibal M, et al. Marchiafava-Bignami disease with widespread extracallosal lesions and favourable course. *Neuroradiology* 1999;41:40–43).
32. Sato Y, Tabira T, Tateishi J. Marchiafava-Bignami disease, striatal degeneration, and other neurological complications of chronic alcoholism in a Japanese. *Acta Neuropathol (Berl)* 1981;83:15–20.
33. Regadera JF, Enríquez R, Morales M, et al. Associated Marchiafava-Bignami disease, central pontine myelinolysis and Morel's laminar sclerosis: a case report. *Med Clin* 1984;82:117–120.
34. Morel F. Une forme anatomo-clinique particuliere de l;Sclerose corte laminare alcoolique. *Rev Neurol* 1939;71:280-288.
35. Logak M, Fève A, Samson Y, et al. Contribution of positron emission tomography in a patient with Marchiafava Bignami disease: laminar sclerosis of Morel. *Rev ol* 1996;152:47–50.
36. Shiota J, Nakano I, Kawamura M, Hirayama K. An autopsy case of Marchiafava-Bignami disease with peculiar chronological CT changes in the corpus callosum: neuroradiopathological correlations. *J Neurol Sci* 1996;136:90–93.
37. Gass A, Birtsch C, Oster M, Schwartz A, Hennerici MG. Marchiafava-Bignami disease: reversibility of neuroimaging abnormality. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:503–504.
38. KhawAV, Heinrich A. Marchiafava Bignami disease diffusion weight corpus callosum and cortical lesions. *Neurology* 2006;66:1286.
39. Kim MJ, Kim JK, Yoo Bg et al. Acute Marchiava Bignami Disease with Widespread Callosal and Cortical Lesions. *J Korean Med Sci* 2007;22:908-11.
40. Tung CS, Wu SL TsouJC, Hsu SP, etal Marchiafava Bignami disease with widespread lesions and complete recovery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1506-07.
41. Bano S, Mehra S, Yadav SN, Chaudhary V. Marchiafava Bignami disease: Role of neuroimaging in the diagnosis and management of acute disease. *Neuroradiology India* 2009;57:649-652.

NOVINE U TERAPIJI PRIMARNIH TUMORA MOZGA

Dr. sci. med. Toplica Lepić

Vojnomedicinska akademija, Klinika za neurologiju

UVOD

Primarni tumori mozga su česte neoplazme koje predstavljaju veliki terapijski problem zbog specifične lokalizacije, radio- i farmakorezistencije. Po klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije u primarne tumore mozga spadaju: gliomi, meduloblastomi, limfomi, meningeomi, pituitarni tumori, pinealni tumori, neurinomi i angioblastomi. U užem smislu se pod primarnim tumorima mozga smatraju gliomi. Oni se dele na: astrocitome, oligodendrogliome, mešovite gliome i ependimome. Astrocitomi se dele na: astrocitome niskog stepena (low grade), anaplastične astrocitome i glioblastome. Glioblastoma multiforme (GBM) je najčešći i najagresivniji primarni tumor mozga. GBM predstavlja astroцитom najvišeg stepena anaplazije. Glioblastomi su visoko maligni, slabo diferentovani, infiltrativni tumori mozga, koji ponekad mogu da postanu ogromni pre nego što postanu simptomatski. Glioblastoma multiforme (GBM) je infiltrativni, anaplastični, visoko maligni tumor sa slabo diferentovanim, sa okruglim ili pleomorfim, povremeno multinuklearnim ćelijama, nuklearnom atipijom i anaplazijom. Po modifikovanoj klasifikaciji SZO, GBM se razlikuje od anaplastičnog astrocitoma (AA) po prisustvu nekroze. Varijante tumora su gliosarkom, multifokalni GBM ili gliomatoza mozga (u kojoj ceo mozak može biti infiltrovan tumorskim ćelijama). Ove varijante, međutim, ne menjaju prognozu tumora. Metastaze GBM, uključujući i metastaze u kičmi kod bolesnika lečenih hemoterapijom antiangiogenicima [1], su izuzetno retke. Dva moguća razloga za metastaze su antiangiogenicima indukovana invazija glioma [2] i činjenica da pacijenti duže žive.[3]

Epidemiologija: Iako su metastaze najčešći tumori mozga, GBM su najčešći primarni tumori mozga u svim starosnim grupama. Kod odraslih, oni čine 12-15% svih intrakranijalnih tumora i 50-60% primarnih tumora mozga. Nekoliko autora navode povećanje učestalosti tumora mozga, posebno među starijima. Porast se pripisuje razvoju diagnostičkih metoda i promenama u sistemu klasifikacije. [4]

Ukupna prognoza glioblastoma se malo promenila u protekle 2 decenije, uprkos velikim poboljšanjima neuroimidžinga, neurohirurgije, radioterapije, adjuvantne hemioterapije, i nege, Srednje vreme preživljavanja bolesnika sa GBM iznosi 9-12 meseci. Dve godine preživi oko 10% bolesnika, samo nekoliko pacijenata sa GBM preživi duže od 3 godine i samo retki prežive 5 godina. Raniji primeri dugoročnog preživljavanja GBM mogubiti posledica slabog kvaliteta dijagnostike glioma, pleomorfih kantastrocitoma, ganglioglioma, ili drugih lezija. Povremeni pacijenti sa solitarnim tumefaktivnim demijelinizacionim plakom

multiple skleroze takođe mogu biti pogrešno dijagnostikovani kao GBM, pogotovo ako se dijagnoza postavlja samo na osnovu CT nalaza. Visoko gradusni astrocitomi su nešto češći u belaca nego kod ostalih rasa. GBM je nešto češći kod muškaraca nego kod žena; muško-ženski odnos je 3:2. Iako se GBM javlja u svim starosnim grupama, učestalost se povećava sa starenjem. Pravi razlog povećanja učestalosti primarne tumora mozga se ne može objasniti samo starenjem stanovništva, već i unapređenjem neuroimidžinga, ranijim otkrivanjem i upućivanjem na operaciju.

Etiologija: GBM je nepoznata, ali se mogu definisati najmanje dva genetska tipa: De novo (primarni) glioblastomi i sekundarni glioblastomi. Primarni glioblastomi su najčešći. Razvijaju se kod starijih pacijenata i pokazuju visok stepen ekspresije receptora epidermalnog faktora rasta (GFR), deleciju fosfataza i tensin homologa na hromozomu 10 (PTEN) mutacije, i p16INK4A delecije. Nasuprot tome, sekundarni GBM se razvija kod mladih pacijenata malignom transformacijom prethodno utvrđenog nisko gradusnog tumora. TP53 i mutacije gena retinoblastoma (DB) su česte u razvoju sekundarnih glioblastoma.

Nekoliko genetskih poremećaja je povezano sa povećanom incidencom glioma (npr. tuberozna skleroza, neurofibromatoza tip 1 i tip 2, Turcot sindrom, Li-Fraumeni sindrom). Postoji povezanost jonizujućeg zračenja i pojave astrocitoma. Deca koja primaju niske doze zračenja intrakranijalno imaju 2,6-puta povećanje prevalencije astrocitoma, Profilaktička radioterapija celog mozga kod pacijenata sa akutnom limfocitnom leukemijom pokazuje povećanu učestalost astrocitoma 22-puta.

Ostali faktori rizika, kao što su elektromagnetna zračenja i upotreba mobilnih telefona, tek treba da budu potkrepljeni velikim epidemiološkim studijama. Analizom 16 objavljenih studija koje su ispitivale upotrebu mobilnog telefona i rizik od raka mozga i zaključili su da je korišćenje mobilnih telefona tokom više od 10 godina daje konzistentan obrazac povećanog rizika od najmanje 2 vrste tumora mozga, kao što su akustičnu neurom i gliomi. Rizik je znatno veći za pojavu tumora na istoj strani mozga koja je izložena mobilnom telefonu [5].

KLINIČKE MANIFESTACIJE GLIOBLASTOMA

Anamneza: Simptomi GBM, kao i drugih tumora mozga su kombinacija opštih i fokalnih neuroloških poremećaja kao posledica kompresije i infiltracije okolnog tkiva mozga, vaskularne kompresije i porasta intrakranijalnog pritiska. Najčešće kliničke manifestacije su sledeće:

Glavobolja (30-50%) je nespecifična i ne razlikuje se od glavobolje tenzionog tipa. Tokom rasta tumora poprima karakteristike glavobolje kod povišenog intrakranijalnog pritiska.

Epileptički napadi (30-60%) u zavisnosti od lokalizacije tumora, napadi mogu biti parcijalni, kompleksni parcijalni ili generalizovani.

Fokalni neurološki deficit (40-60%): Kod bolesnika sa GBM koji prežive duže, mogu se javiti kognitivni poremećaji, neurološki deficit koji je posledica radijacione nekroze, komunikantni hidrocefalus, a nekad i kranijalne neuropatije i poliradikulopatije usled leptomeningealne infiltracije.

Mentalni poremećaji (20-40%): Sa pojavom MRI, GBM se dijagnostikuju u ranijoj fazi i sa suptilnim promenama ličnosti.

Fizički nalaz: zavisi od lokacije, veličine i brzine rasta tumora. Tumori u manje značajnim područjima (npr. prednja frontalnog ili temporalnog režnja) mogu se manifestovati sa suptilnim promenama ličnosti i memorijskim problemima. Nasuprot tome, motorna slabost i senzorni hemineglect su obeležja tumora koji se javljaju u frontalnom ili parijetalnom režnju i talamičkom regionu. Senzorno zanemarivanje je više izraženo kod tumora u desnoj hemisferi. Epileptički napadi su česti kod malih tumora u frontoparietalnim regionima (Parcijalni motorni ili senzorni napadi) i temporalnog režnja (kompleksni parcijalni napadi). Tumori okcipitalnog režnja mogu se manifestovati defektima u vidnom polju. Iako su ovi tumori ređi nego tumori drugih regija mozga, pacijenti uglavnom nisu svesni sporog razvoja kortikalno uslovljene hemianopsije. Glioblastomi moždanog stabla su retki kod odraslih. Međutim, oni se mogu manifestovati bilateralnim ili ukrštenim neurološkim deficitima (npr. slabost na jednoj strani sa kontralateralnom paralizom kranijalnih nerava), rapidno progresivnom glavoboljom ili poremećjem svesti.

Diferencijalna dijagnoza: Arteriovenske malformacije, Gliom moždanog stabla, Melanom CNS, Kraniofaringeom, Ependimom, Limfom CNS, Infekcija CNS u sklopu HIV: Toksoplazmoza, Apsces mozga, Nisko gradusni astroцитom, Meningeom, Metastaze u mozgu, Tumefaktivna Multipla skleroza, Neurocisticerkoza, Oligodendrogliom, Radijaciona nekroza.

DIJAGNOSTIKA GLIOBLASTOMA

Laboratorijska ispitivanja

Rutinske laboratorijske analize nisu specifično izmenjene, ali isključuju poremećaje metabolizma ili infektivne procese koji mogu biti uzrok pojave epileptičkih napada ili promene mentalnog statusa kod inače zdravih pacijenta.

Neurovizualizaciona dujagnostika

Magnetna rezonanca sa i bez kontrasta je najosetljivija i najspecifičnija dijagnostička metoda. Glioblastomi imaju karakteristično nizak intenzitet signala na T1-sekvenci i visok intenzitet signala na T2 -sekvenci. obično pokazuju rubno kontrastno pojačanje intenziteta uT1- sekvenci. CT mozga sa ili bez kontrasta se može preporučiti kada je MR kontraindikovana ili nedostupna. Na CT glioblastomi su nehomogeno hipodenznog ili izodenznog izgleda sa okolnim edemom. GBM imaju tendenciju da se infiltrativno šire u beloj masi i često zahvataju korpus kalosum. Oko 4-10% glioblastoma i 30-50% anaplastičnih astrocitoma, kao i značajan procenat niskogradusnih glioma ne pojačava

Histološki nalaz i gradacija

Visoko-gradusni astroцитomi (HGAs) su veoma heterogeni tumori koji se karakterišu različitim stepenom hipercelularnosti, pleomorfizmom, mitozama, endotelnom proliferacijom i nekrozama.

Postoji više različitih sistema ocenjivanja gradusa glioma. Trenutna klasifikacija Svetske zdravstvene rganizacije se zasniva na prisustvu ili odsustvu 4 histološka kriterijuma: (1) nuklearna atipija, (2) mitoze, (3) proliferacija endotela, i (4) nekroza. Glomi Gradus I nemaju nijedan od kriterijuma, Gradus II ima najmanje 1, Gradus III imaju najmanje 2, a Gradus IV (Glioblastoma multiforme) ispunjavaju najmanje 3 ili 4 kriterijuma. Mikrovaskularna proliferacija i / ili nekroza mora biti jedan od kriterijuma za GBM.

TERAPIJA GLIOBLASTOMA

Iako je prognoza obolelih od glioblastoma multiforme jednako loša, bez obzira da li su lečeni ili ne, terapija ima za cilj da se produži i poboljša kvalitet života. Trenutni standard lečenja podrazumeva maksimalnu bezbednu hiruršku resekciju, posle koje sledi kombinacija zračenja i hemoterapije temozolomidom. Kontinuirana podrška i nega je takođe vašna komponenta lečenja primarnih moždanih tumora.

Hirurška terapija GBM podrazumeva maksimalnu bezbednu hiruršku resekciju. Ona obično nije dovoljna, jer je tumor veoma infiltrativan i retko može biti potpuno odstranjen. Obim hirurške resekcije zavisi od lokalizacije u mozgu. Nedavna studija korišćenjem 5-aminolevulinske kiseline pokazala je značajno veću stopu kompletne resekcije (65%) u odnosu na 35% kod klasične operativne tehnike što je procenjeno postoperativnom MRI sa kontrastom u roku od 72 sata od operacije. Dalja analiza podataka pokazala je da su pacijenti koji su imali kompletnu resekciju imali bolje preživljavanje u odnosu na one koji su dobili subtotalnu resekciju [6].

Nakon operacije, kombinacija radioterapije(RT) sa hemoterapijom temozolomidom i produžena adjuvantna terapija temozolomidom ostaje najefikasnija terapija pacijenata sa anaplastičnim astroцитomom i glioblastomom. Kliničko ispitivanje u organizaciji Evropske organizacije za istraživanje i tretman raka i Nacionalnog instituta za rak Kanade je pokazala skromno poboljšanje ukupnog preživljavanja (14,6 meseci prema 12 meseci sa standardnom RT [7].

Radioterapija podrazumeva spoljašnji snop, fokusiranog, frakcionisanog zračenja (EBRT). Ona standardno podrazumeva primenu doze od 60 Gi u dnevnim frakcijama 1.7-2 Gi, 5 puta nedeljno. Ovo se primenjuje u ograničenom polju koje je 2-3cm šire u odnosu na granice tumora na CT snimku ili 1-2 cm izvan granice na T2 MR slikama. Oko 50% anaplastičnih astroцитoma (AAS) i 25% GBM pokazuje redukciju veličine posle radioterapije. Odgovor se obično javlja do kraja lečenja.

Nove tehnike i tehnologije i dalje se ispituju, ali nijedna nije jasno pokazala da je superiorna u odnosu na standardnu RT. Na raspolaganju su različite metode terapije zračenjem.

Stereotaksična brahiterapija se sastoji u postavljanju sonde sa radioaktivnim izotopima u tumore mozga korišćenjem stereotaksične tehnike. Ona se može preporučiti pacijentima koji imaju recidiv nakon konvencionalne radioterapije i ponovne resekcije tumora. Dobri kandidati za ovu terapiju su pacijenti sa unifokalnim, dobro definisanim, supratentorijalnim tumorima manjim od 5 cm u prečniku koji ne zahvataju korpus kalozum, moždano stablo,

ili ependim komora. Brahiterapija je, bez tumoricidalnog efekata na normalno tkivo mozga iako isporučuje dodatnih 50-60 Gi zračenja, što čini ukupnu dozu id 110-120 Gi.

Stereotaksična radiohirurgija je tehnika koja se koristi za lečenje malih (<4 cm), radiografski dobro definisanih lezija visokim dozama jonizujućeg zračenja koje jeste reotaksički usmereno na usku zonu tumora. Radiohirurgija ima prednost nad brahiterapijom, omogućavajući lečenje bolesnika sa tumorima u operativno nepristupačnim ili važnim oblastima mozga ili ozbiljnim komorbiditetom. Preliminarni rezultati su obećavajući.

Bor neutronska kombinovana terapija (BNCT) podrazumeva intraarterijsku primenu boranog poliedarnog anjona i fokusiranog termalnog neutronskeg zračenja. Ova terapija zahteva dalja ispitivanja kod novodijagnostikovanih i recidivantnih glioblastoma a preliminarni rezultati pokazuju 5-godišnju stopu preživljavanja od 50% sa malo komplikacija. [8]

Hemioterapija ima skroman, ali značajan uticaj na produženje preživljavanja kada se primenjuje sa radio terapijom i nakon operacije.

Aktuelne preporuke obuhvataju maksimalnu bezbednu hiruršku resekciju zatim istovremeno zračenje i hemoterapiju temozolomidom 75 mg/m²/d i u nastavku adjuvantnu hemoterapiju temozolomidom (Temodar). Ova preporuka je usledila nakon randomizovane studije primene niskih doza alkilišućeg agensa temozolomida, istovremeno sa zračenjem, a zatim dodatnih 6 meseci adjuvantne primene temozolomida. Studija je pokazala statistički značajnu prednost u preživljavanju bolesnika u poredjenju sa primenom zračenja samostalno. Medijana preživljavanja je 14,6 meseci za terapiju zračenjem plus temozolomid i 12,1 meseci za terapiju samo zračenjem. Tretman je dobro tolerisan uz minimalnu dodatnu toksičnost. [7]

Randomizovana studija operacije tumora sa ugradnjom preparata sa postepernim oslobadjanjem BCNU (Gliadel wafers) u tumorsku ložu. Ispitivano je 240 bolesnika a studija je pokazala značajno produženje preživljavanja u poredjenju sa placebom. Obe grupe su primile terapiju zračenjem. Medijana preživljavanja je bila 13,9 meseci u grupi tretiranoj Gliadel napolitankama i 11,6 meseci u grupi tretiranoj placebom [9].

Studija kombinovane primene BCNU napolitanki i zrnaca joda-125, rezultirala u poboljšanju preživljavanja kod pacijenata sa rekurentnim GBM. Medijana preživljavanja na ovoj terapiji je bila 69 nedelja, a bez terapije 47 nedelja. Učestalost nekroze moždanog tkiva je bila veća nego pri standardnoj radioterapiji, međutim, na nekrozu se može uticati hirurgijom ili hiperbaričnom oksigenacijom što ne utiče na preživljavanje [10].

Rezultati randomizovane studije pacijenata sa glioblastomom koji su lečeni adjuvantno temozolomidom i zračenjem, sa praćenjem više od 5 godina, pokazuju poboljšanje srednjeg i 2-godišnjeg preživljavanja [7]. Preživljavanje pacijenata koji su primili adjuvantno temozolomid i radioterapiju je u prednosti u odnosu na primenu samo radioterapije u svim kliničkim prognostičkim podgrupama.

Posthoc analiza podgrupa pacijenata u odnosu na sadržaj MGMT, pokazala je da su bolji efekat radioterapije sa temazolamidom imali pacijenti čiji tumori imaju metilaciju promotera gena za metilguanin metiltransferazu (MGMT) od onih čiji su tumori ne metilisani [11]. Bolesnici sa metilisanim promoterom gena za MGMT proizvode malo MGMT što ih, zbog slabih reparativnih svojstava DNA, čini osetljivim na terapiju alkilišućim agensima pa je

njihovo dvogodišnje preživljavanje oko 46%. Bolesnici sa GBM bez metilacije navedenog regiona proizvode više MGMT i manje su osetljivi na dejstvo temazolamida pa je njihovo dvogodišnje preživljavanje lošije (14%).

Sprovođe se opsežna istraživanja novijih terapijskih opcija (npr. imunoterapija, anti-angiogeneza [12], biološka terapija, faktori rasta i inhibicija sekundarnog glasnika, genska terapija). Među novim terapijskim modalitetima najviše je upoznat Bevacizumab (Avastin). To je monoklonsko antitelo koje vezuje ligand receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i time inhibira angiogenezu u tumoru. U ispitivanju su dve vrste vakcina koje su zasnovane na dendritičnim ćelijama ili na peptidnim produktima koje su usmerene na inhibiciju epidermalnog faktora rasta. Terapija inhibitorima angiogeneze je moguća alternativa za pacijente sa slabim terapijskim odgovorom na temazolamid.

Ostala novija istraživanja terapije glioma: Animalna studija na pacovima uz korišćenje monoklonskih antitela 8H9 kao intersticijalna infuzija pokazala je značajan zapreminski odgovor i produženi opstanak (54 dana za netretirane 120 dana za tretirane životinje) kao potencijalnu ciljnu terapiju za visoko-gradusne gliome [16].

Studija ekspresije gena za EphA7 pokazala je prediktivnost u pogledu nepovoljnog ishoda kod pacijenata sa primarnim i recidivnim glioblastomom multiforme, nezavisno od mikrovaskularne gustine (MVD). Štaviše, velika gustina ekspresije MVD i EphA7 predvideela je ishod bolesti preciznije nego samo EphA7 [17].

Studija Liang et al pokazala da je nuklearna FABP7 prvenstveno ispoljena u infiltrativnim gliomima i povezana sa lošom prognozom u gliomima sa EGFR-overekspresijom. Studija sugerise da FABP7 imunoreaktivnost može da se koristi za praćenje progresije EGFR-GBM. [18]

Studije usmerene na identifikaciju molekularnih markera koji mogu predvideti osetljivost ili otpornost na određene tretmane. Jedan od takvih markera je ekspresija gena MGMT (O6-metilguanin-DNK metiltransferaze). Protein, proizvod ovog gena, O6 alkil guanin DNK-alkil-transferaza (AGAT), je mogući glavni mehanizam rezistencije tumora na dejstvo alkilišućih agenasa. Skorašnja klinička ispitivanja malignih glioma sada često uključuju utvrđivanje ekspresije MGMT. Nekoliko drugih molekularnih markera, kao što su receptor epidermalnog faktora rasta, receptor trombocitnog faktora rasta, receptor vaskularnog endotelnog faktora rasta, gubitak hromozoma 10, mutacije ili gubitka p53 gena, izraz IKL-40 gena, gubitka ili mutacije PTEN gena su u ispitivanjima.

Blokator glutamatergickih receptora sistema alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izokazolepropionat (AMPA) talampanel, može biti dodat u standardnu terapiju (zračenje i temozolomid) kod odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanim glioblastomima. Studija u cilju procene efekta i toksičnosti talampanela zaključuje da se lek dobro toleriše i ima povoljan efekat na produženje dužine života (20,3 meseca u terapijskoj a 14,6 meseci u kontrolnoj grupi), što znači da setalampanel može dodati terapiji zračenjem i temozolomidom bez značajnije dodatne toksičnosti. [19, 20]

Recidivi GBM, se mogu tretirati raznim konvencionalnim hemioterapijskim agensima, uključujući nitrosoureu, BCNU i CCNU, hemoterapeuticima kao što su: Cisplatin, Carbo-

platin, Etoposid. Odabrani pacijenti mogu imati koristi od ponovne resekcije tumora. Pacijenti sa rekurentnim GBM se podstiču da učestvuju u odobrenim kliničkim ispitivanjima u cilju razvoja efikasne terapije.

Druga faza studije sa primenom povišene doze temozolomida u lečenju rekurentnih malignih glioma (RESCUE studija) je zaključila da je za pacijente sa rekurentnim GBM, retreatman sa 50 mg/m²/d kontinuirano, dragocena opcija. Od ove dozno intenzivne terapije najveću korist mogu imati pacijenti sa recidivom nakon perioda bez terapije ili pacijenti koji pokazuju progresiju tumora tokom prvih 6 ciklusa konvencionalne adjuvantne terapije temozolomidom [13].

Simptomatska terapija i nega su jedan od najvažnijih delova tretmana pacijenata sa GBM.

Epileptički napadi su veliki problem bolesnika sa supratentorialnim tumorima. Iako su napadi manje česti kod GBM nego kod nisko-gradusnih glioma, tretman odgovarajućim antikonvulzivima se redovno preporučuje. Međutim, profilaktička upotreba antikonvulziva je kontroverzna. Prospektivna studija iz 2009. godine je zaključila da profilaktička primena antiepileptika u glioma nije opravdana, jer pacijenti bez epilepsije i bez terapije nikada ne razviju napade [14] Pažljivo razmatranje je potrebno u izboru efikasne antiepileptične terapije sa minimumom neželjenih efekata i bez povećanja aktivnosti citohroma P450, jer induktori enzima jetre mogu povećati metabolizam i izlučivnje nekih hemoterapeutskih agensa.

Tromboembolijske komplikacije su takođe veliki problem za pacijente sa primarnim tumorima mozga. Iako učestalost tromboembolije kod bolesnika sa GBM visoka (35-40%), profilaktička upotreba antikoagulantne terapije nije preporučljiva zbog rizika od intrakranijalne hemoragije.

Lečenje GBM u velikoj meri zahteva multispecijalistički timski pristup neurologa, neurohirurga, neuro-onkologa, radijacionog onkologa, psihijatra i socijalnog radnika. Pored simptoma napada, glavobolje i promene mentalnog statusa, mnogi pacijenti imaju neurološke deficite i zahtevaju fizičku, profesionalnu i govornu rehabilitaciju. Često pacijenti zahtevaju emocionalnu i psihološku podršku a korisna je pomoć grupa za podršku, socijalnih radnika, psihijata, i organizacija kao što su udruženja ili fondacije za borbu protiv tumora mozga.

Nakon inicijalnog operativnog lečenja GBM, pacijenti mogu zahtevati dodatnu negu u bolničkim ili kućnim uslovima tokom terapije zračenjem. Hemoterapija se obično izvodi u ambulantnim uslovima. Nastavljajući ambulantno praćenje nega je neophodna pacijentima koji razviju neurološki deficit, kao što su akutna motorna slabost ili depresije svesti od efekata terapije, povećan intrakranijalni pritisak usled vasogenog edema ili akutni hidrocefalus usled opstrukcije toka likvora. Intervencija zavisi od prirode problema (npr. steroida terapija edema mozga, ili drenaža hidrocefalusa).

Posle početne uspešne terapije, potrebno je redovno ambulantno praćenje putem neurološkog pregleda i kontrolnih MR pregleda posle 2 meseca, a kasnije svakih nekoliko meseci.

Nema posebnih lekova koje se preporučuju u terapiji GBM, ali nekim pacijentima jepotrebna simptomatska terapija steroidima ili antikonvulzivima. Pacijenti sa motornim deficitom mogu zahtevati odgovarajuća ortopedska pomagala ili kolica radi omogućavanja kretanja.

Prognoza GBM je nepovoljna i pored optimalne terapije. Medijana preživljavanja bolesnika sa glioblastomom je oko 12 meseci. Međutim, samo 3-5% pacijenata preživi za više od 3 godine. Ukupna prognoza GBM se malo promenila od 1980, uprkos velikim poboljšanjima u neuroimidžingu, neurohirurgiji, radioterapiji i hemoterapiji [15]. Iako histološki normativ ostaje najvažniji prognostički faktor, Drugi važni prognostički faktori uključuju starost i Karnofski skor (KPS).

Razne studije pokazale da pacijenti GBM koji su mlađi od 40 godina imaju 18-mesečnu stopu preživljavanja od 50%, između 40-60 godina imaju 18-mesečnu stopu preživljavanja od 20% a stariji od 60 godina imaju stopu od samo 10%. U nekim serijama, starost je izgleda važniji prognostički faktor nego histologija.

Opstanak pacijenata sa GBM opada sa opadanjem Karnofski skora. Pacijenti sa KPS-om preko od 70 imaju 18-mesečnu stopu preživljavanja od 34%, dok oni sa KPS-om manjim od 70 imaju 18-mesečnu stopu preživljavanja od 13%.

Dodatni faktori kao što su obim hirurške resekcije, epileptički napad kao inicijalna prezentacija, kao i lokacija tumora su različito povezani sa ishodom.

EDUKACIJA PACIJENATA

Tokom postavljanja dijagnoze, lečenja i praćenja, treba edukovati pacijenta i porodicu o toku i prognozi tumora. U cilju pomoći pacijentu i porodici da se izbore sa fizičkim i emocionalnim teškoćama, treba razgovarati sa pacijentom, u prisustvu članova porodice, medicinske sestre, lekara, socijalnog radnika. Pored toga, česti kontakti, redovno praćenje nege, kao i uključivanje grupa za podršku su neophodni

REFERENCE

1. Seiz M, Nolte I, Pechlivanis I, Freyschlag CF, Schmieder K, Vajkoczy P, et al. Far-distant metastases along the CSF pathway of glioblastoma multiforme during continuous low-dose chemotherapy with temozolomide and celecoxib. *Neurosurg Rev.* Mar 2010; Epub.
2. Tuettenberg J, Grobholz R, Seiz M, Brockmann MA, Lohr F, Wenz F, et al. Recurrence pattern in glioblastoma multiforme patients treated with anti-angiogenic chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* Sep 2009;135(9):1239-44. .
3. Buhl R, Barth H, Hugo HH, Hutzelmann A, Mehdorn HM. Spinal drop metastases in recurrent glioblastoma multiforme. *Acta Neurochir (Wein).* 1998;140(10):1001-5.
4. Hess KR, Broglio KR, Bondy ML. Adult glioma incidence trends in the United States, 1977-2000. *Cancer.* Nov 15 2004;101(10):2293-9.
5. Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH, Morgan LL. Long-term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for > or =10 years. *Occup Environ Med.* Sep 2007;64(9):626-32.
6. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W. ALA Glioma Study Group. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro-Oncol.* Oct 2008;(6):1025-34.

7. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* May 2009;10(5):459-66.
8. Hatanaka H. Analysis of clinical results of long surviving brain tumor patients who underwent Boron-neutron-capture therapy with mercapto undeca hydrocarborate. *Acapulco Mexico: Abs; X international congress of Neurosurgery; 1993, pp199.*
9. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncol.* Apr 2003;5(2):79-88.
10. Darakchiev BJ, Albright RE, Breneman JC, Warnick RE. Safety and efficacy of permanent iodine-125 seed implants and carmustine wafers in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* Feb 2008;108(2):236-42.
11. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* Mar 10 2005;352(10):997-1003.
12. Iwamoto FM, Fine HA. Bevacizumab for malignant gliomas. *Arch Neurol.* Mar 2010; 67(3):285-8.
13. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II Trial of Continuous Dose-Intense Temozolomide in Recurrent Malignant Glioma: RESCUE Study. *J Clin Oncol.* Mar 22 2010;
14. Rosati A, Tomassini A, Pollo B, Ambrosi C, Schwarz A, Padovani A. Epilepsy in cerebral glioma: timing of appearance and histological correlations. *J Neurooncol.* Jul 2009;93(3):395-400.
15. Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, et al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain.* Oct 2007;130:2596-606.
16. Luther N, Cheung NK, Souliopoulos EP, Karempelas I, Bassiri D, Edgar MA, et al. Interstitial infusion of glioma-targeted recombinant immunotoxin 8H9scFv-PE38. *Mol Cancer Ther.* Apr 2010;9(4):1039-46.
17. Wang LF, Fokas E, Juricko J, You A, Rose F, Pagenstecher A, et al. Increased expression of EphA7 correlates with adverse outcome in primary and recurrent glioblastoma multiforme patients. *BMC Cancer.* Mar 25 2008;8:79.
18. Liang Y, Bollen AW, Aldape KD, Gupta N. Nuclear FABP7 immunoreactivity is preferentially expressed in infiltrative glioma and is associated with poor prognosis in EGFR-overexpressing glioblastoma. *BMC Cancer.* 2006;6:97.
19. Grossman SA, Ye X, Chamberlain M, Mikkelsen T, Batchelor T, Desideri S, et al. Talampanel with standard radiation and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* Sep 1 2009;27(25):4155-61.
20. Grossman SA, Ye X, Piantadosi S, Desideri S, Nabors LB, Rosenfeld M, et al. Survival of patients with newly diagnosed glioblastoma treated with radiation and temozolomide in research studies in the United States. *Clin Cancer Res.* Apr 15 2010;16(8):2443-9.

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616.8(082)

NOVINE u terapiji neuroloških oboljenja /
[urednici Gordana Tončev, Miroslav
Stojanović]. - Kragujevac : Prizma, 2012
(Kragujevac : Prizma). - 171 str. ; 24 cm

Na vrhu nasl. str.: Klinički centar
Kragujevac, Klinika za neurologiju [i]
Društvo neurologa Srbije. - Tiraž 400. -
Bibliografija uz svaki rad.

ISBN 978-86-7084-051-5

1. Тончев, Гордана [уредник]

а) Неурологија - Зборници

COBISS.SR-ID 194917132