

redukovať jej dopad na zápalové deštruktívne procesy CNS (AlSharoqi et al., 2020; De Sèze et al., 2023). Patria k nej signálne molekuly a cytokíny (IFN β , GA, DMF); selektívne imunosupresíva (TER); modulatory sfingoín 1 receptorov (FIN, PON, SIP, OZAN); monoklonálne protilátky proti α 4 β 1-integrínom na mononukleároch v periférnej krvi, ktoré zabraňujú migrácii lymfocytov cez hematoencefalickú bariéru (NAT); ako aj monoklonálne protilátky proti CD20 receptorom (OCR, OFAT, UBLIT) (AlSharoqi et al., 2020; Selmaj et al., 2024). Podľa spôsobu podávania sú to preparáty injekčné, tabletové a infúzne.

Preparáty pôsobiace na CD20 receptor B lymfocytov (OCR a OFAT) majú nejednoznačné zadelenie. Okrelizumab má imunorekonštitučný potenciál, ale podáva sa kontinuálne každých 6 mesiacov, preto je vhodné ho považovať za trvalo imunosupresívnu liečbu. Panuje však názorová nejednotnosť (Lünemann et al., 2020; Sellner et al., 2020; Brod et al., 2022; AlSharoqi et al., 2020). Podobne je možné polemizovať aj nad zaradením natalizumabu ako imunosupresívneho lieku. Tu je však dôležité sledovať jeho vplyv na cieľový orgán, teda CNS. Sú dôkazy, že natalizumab vytvára dlhodobú supresiu CD4+ a CD8+ T lymfocytov, CD19+ B lymfocytov a CD138+ plazmatických buniek v cerebrospinálnom likvore, pričom tento efekt trvá minimálne 6 mesiacov po poslednej dávke lieku (Stüve et al., 2006; Stüve, 2008). Môžeme diskutovať aj o DMF, o ktorom sa tvrdí, že pôsobí imunomodulačne. Je však treba posudzovať jeho častý efekt na zníženie cirkulujúcich lymfocytov, ako aj opisované riziko zníženia imunosurveillance CNS (Rommer et al., 2020), ktoré ho posúvajú smerom k nešpecifickým imunosupresívam.

V príspevku sú zámerne vynechané informácie o IFN β a GA z dôvodu už tak veľkého rozsahu textu. O týchto najstarších liekoch sa v minulosti opakovane písalo a v súčasnosti sa ich používanie v praxi redukuje z dôvodu príchodu modernejších a efektívnejších liekov.

Trvalo pôsobiace imunosupresívne lieky – tabletové formy

Teriflunomid (TER) spôsobuje inhibíciu syntézy pyrimidínu blokádou enzýmu dihydroorotát dehydrogenázy a tým zníženie počtu

aktivovaných lymfocytov v CNS. Bol testovaný viacerými klinickými štúdiami (TEMPO, TOWER, TENERE a TOPIC) (O'Connor et al., 2011; Confavreux et al., 2014; Vermersch et al., 2014). Výsledky potvrdili 31 – 36 % efekt TER na zníženie ročnej miery relapsov (ARR), ako aj zníženie progresie zneschopnenia počas troch mesiacov o 29 – 31 %. Podobné závery prinieslo tiež sledovanie pacientov v reálnej klinickej praxi počas 28 mesiacov (Rommer et al., 2020). Počas liečby TER je potrebné sledovať pečenevú funkciu, počet červených krviniek a krvný tlak, pretože pri užívaní liečby môže dôjsť k výkyvom mimo očakávané hodnoty. Liek má potenciálny teratogénny efekt, preto nie je vhodný pre ženy plánujúce graviditu, ako i pre mužov s reprodukčnými plánmi (Rommer et al., 2020).

Účinnosť a bezpečnosť **dimetylfumarátu (DMF)** bola testovaná v štúdiách DEFINE a CONFIRM. Liečba DMF viedla k 53 %, resp. 47 % redukcii ročnej miery relapsov a k 38 %, resp. 21 % zníženiu potvrdenej 3-mesačnej progresie zneschopnenia. Integrovaná analýza vyhodnotila riziko 6-mesačnej progresie zneschopnenia na 32 %. DMF redukoval počet T2 hyperintenzných ložísk o 71 % a 85 % a počet Gd+ ložísk o 74 % a 90 %. V porovnaní s komparátorom GA, podávanie DMF významne redukovalo počet T2 hyperintenzných lézií, ostatné sledované ukazovatele sa medzi skupinami nelíšili (Viglietta et al., 2015). Status „bez aktivity ochorenia“ (No Evidence of Disease Activity – NEDA) dosiahlo po prvom roku liečby DMF 47,8 % pacientov. Počas prvých dvoch rokov však odstúpilo od užívania DMF 20 – 30 % pacientov pre nežiadúce účinky (Miclea et al., 2016; Mallucci et al., 2018).

DMF sa užíva v úvodnej dávke 120 mg, po týždni 240 mg každých 12 hodín. Predpokladá sa, že DMF spôsobuje aktiváciu transkripčného nukleárneho faktora 2 vznikajúceho ako reakcia na oxidačný stres. Tým pravdepodobne pôsobí obmedzenie prezápalových a tvorbu protizápalových cytokínov produkovaných regulačnými T2 lymfocytmi a mikrogliálnymi bunkami. Medzi základné nežiaduce účinky patria gastrointestinálne ťažkosti, začervenanie tváre a infekcie. V štúdiách bolo zaznamenané pomerne časté zníženie počtu cirkulujúcich lymfocytov (16 – 18,7 %), ktoré

sa pokračovaním liečby zvyrazňuje (Rommer et al., 2020; Miclea et al., 2016).

Pre modulatory sfingoín 1 fosfátového (S1P) receptora (FIN, PON, SIP, OZAN) je typické blokovanie vyplavovania lymfocytov z lymfatických uzlín, čím redukuje počet periférnych lymfocytov a tým ich migráciu do CNS. Ponesimod, siponimod a ozanimod sú selektívnejšie agonisty S1P receptorov než fingolimod, čo by malo viesť k menšiemu počtu nežiadúcich účinkov (Rommer et al., 2020).

Fingolimod (FIN), 0,5 mg tableta užívaná 1-krát denne, bol testovaný v klinických štúdiách FREEDOMS, TRANSFORMS a FREEDOMS II zameraných na účinnosť a bezpečnosť lieku. V porovnaní s placebom, FIN redukoval ročnú mieru relapsov o 54 % a zmierňoval progresiu zneschopnenia o 17,7 %. MR bolo okrem štandardných ukazovateľov (70 – 78 % bolo bez nových T2 hyperintenzných lézií počas 36 mesiacov) zamerané aj na meranie objemu mozgu, a pri liečbe FIN preukázalo 30 % zníženie progresie straty objemu mozgu (Kappos et al., 2010; Kappos et al., 2006; Comi et al., 2010). Medzi základné nežiadúce účinky FIN patrí bradykardia, hypotenzia a poruchy srdcového prevodu typu AV blokády 1. a 2. stupňa. V určitej skupine pacientov sa môže vyskytnúť významné zvýšenie pečenevých enzýmov, ktoré obvykle vedie k prerušeniu alebo ukončeniu liečby. Menej ako 1 % pacientov vyvinulo makulárny edém s poruchou vízu. Bežné boli infekcie, vrátane nízkého, ale dokázaného rizika progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). Tiež boli opísané benígne aj malígne kožné neoplázie (Rommer et al., 2020). Titre proti vírusu varicella zoster sa zisťujú pred začatím liečby. Nízke titry vyžadujú preočkovanie v dostatočnom intervale pred začatím terapie.

Ponesimod (PON), ako ďalší modulátor S1P, sa v štúdiu v porovnaní s placebom významne uplatnil pri znížení T2 lézií (-56 %) v 12. až 24. týždni. Hodnotenie kumulatívneho počtu T2 a Gd+ lézií bolo redukované o 80 % v porovnaní s placebom. Liečba PON ukázala sľubné výsledky aj pri udržaní objemu mozgu (redukcia 0,05 %) v porovnaní s placebom (-0,26 %). Napriek tomu jeho vplyv na ARR a čas do prvého relapsu nebol pri PON významný (Kappos et al., 2021; Ruggieri et al., 2022). Po prípravnej titracii sa liek užíva 1-krát denne v dávke 20 mg per os.