

Waldemar Broła, Małgorzata Fudala

Received: 16.12.2010

Accepted: 14.02.2011

Published: 30.04.2011

Aktualne poglądy na patogenezę i leczenie zespołu zmęczenia w stwardnieniu rozsianym

Current opinions of pathogenesis and treatment of fatigue syndrome in multiple sclerosis

Oddział Neurologii z Oddziałem Udarowym Szpitala Specjalistycznego w Końskich

Adres do korespondencji: Waldemar Broła, Oddział Neurologii z Oddziałem Udarowym, Szpital Specjalistyczny, ul. Gimnazjalna 41,
26-200 Końskie, tel.: 41 390 22 59, e-mail: wbroła@wp.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Zmęczenie, definiowane jako subiektywne odczucie braku energii do rozpoczęcia i podtrzymywania dowolnej aktywności pozostające bez związku z depresją lub osłabieniem siły mięśniowej, jest jednym z najczęstszych i zwykle najbardziej uciążliwych objawów stwardnienia rozsianego (SR). Dotyczy prawie wszystkich chorych, natomiast u ponad połowy jest objawem dominującym. Może występować u chorych ze stosunkowo niewielkimi objawami neurologicznymi i w znacznym stopniu wpływać na jakość życia. Mimo intensywnych badań w ostatnich latach patofizjologia zespołu zmęczenia nie jest w pełni poznana. Za występowanie zmęczenia w SR odpowiedzialne mogą być różne mechanizmy: lokalny zanik kory przedczołowej i jąder podstawy, zmiana aktywności limfocytów B, zaburzenia transmisji glutaminergicznej przez cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-1 β i IL-6), nieprawidłowe funkcjonowanie osi podwzgórze – przysadka – nadnercza, zaburzenia metabolizmu astrogleju i spadek produkcji dehydroepiandrosteronu (DHEA) oraz obniżenie poziomu neuroprzekazników noradrenaliny i serotoniny. Rozpoznanie zespołu zmęczenia opiera się na wywiadzie, badaniu fizykalnym, przesiewowych badaniach laboratoryjnych i skalach oceniających zmęczenie, np. Skali Ciężkości Zmęczenia (FSS) i Skali Oddziaływania Zmęczenia (MFIS). Warunkiem koniecznym jest wykluczenie depresji oraz dodatkowych przyczyn organicznych (niedokrwistości, chorób serca, nerek czy niedoczynności tarczycy). Leczenie zmęczenia jest mało skuteczne. Farmakoterapia daje niewielką poprawę, chociaż ostatnie próby z zastosowaniem modafinilu i famprydyzny przyniosły obiecujące rezultaty. Zaobserwowano korzystny wpływ ćwiczeń fizycznych, krioterapii i magnetostymulacji. Pomocne są też wsparcie emocjonalne chorego, terapia poznawczo-behawioralna i psychoterapia oraz unikanie czynników mogących nasilać zmęczenie, takich jak gorączka, lęk, depresja, ból, zaburzenia snu, czy niektórych leków, np. opiatów, benzodiazepin.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, zespół zmęczenia, patofizjologia, diagnoza, leczenie

Summary

Fatigue, defined as subjective lack of energy to start and continue any activity without any connections with depression and muscular weakness, is one of the most common and troublesome symptoms of multiple sclerosis (MS). It concerns almost all patients, and in approximately half of them it is a major symptom. It may occur in cases of patients with little neurological symptoms and significantly affect the quality of life. In spite of intensive researches in last years pathophysiology of fatigue syndrome has not been enough recognized. The role of various mechanisms has been suggested: local prefrontal cortex and basal ganglia atrophy, changes in activity of B lymphocytes, disturbances of glutaminergic transmission caused by proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β and IL-6), hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, disturbances of astroglia metabolism with dehydroepiandrosteron (DHEA) decreased level and decreased levels of neurotransmitters noradrenaline and serotonin as well. The diagnosis of fatigue syndrome is based on anamnesis,

physical examination, screening laboratory tests and evaluation by means of scales, for example Fatigue Severity Scale (FSS), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). The necessary condition is to exclude depression or additional organic conditions (anaemia, cardiovascular disorders, kidney diseases or hypothyroidism). Treatment of fatigue is not sufficiently effective. Pharmacological treatment leads to slight improvement although recent clinical trials with modafinil and fampridine have given promising results. Beneficial influence of physical exercises, cryotherapy and magnetotherapy has been observed. What may help in therapy is emotional support, cognitive-behavioural therapy and psychotherapy as well as avoidance of factors which may increase fatigue such as fever, anxiety, depression, pain, sleep disturbances, and also some drugs like opiates and benzodiazepines.

Key words: multiple sclerosis, fatigue syndrome, pathophysiology, diagnosis, treatment

WSTĘP

Zmęczenie należy do najczęstszych dolegliwości zgłaszanych przez chorych ze stwardnieniem rozsianym (SR). Jest jednak problemem niedocenianym lub wręcz bagatelizowanym przez lekarzy pierwszego kontaktu, a nawet specjalistów neurologów. Szacuje się, że 70-90% chorych z SR podaje zmęczenie jako jeden z trzech dominujących objawów, a ponad 50% jako główny objaw⁽¹⁻³⁾. Zmęczenie definiowane bywa jako subiektywne odczucie braku energii do rozpoczynania i podtrzymywania dowolnej aktywności pozostające bez związku z depresją lub osłabieniem siły mięśniowej^(2,4). Definicja budzi wiele kontrowersji z powodu nakładania się popularnego pojęcia zmęczenia i odpowiadającego mu zespołu chorobowego, między którymi są zarówno podobieństwa, jak i różnice^(4,5). W obu przypadkach zmęczenie nasila się pod wpływem stresu, pracy umysłowej czy dłużej trwającego wysiłku fizycznego⁽⁴⁾. Jednak zmęczenie w SR występuje już po niewielkiej aktywności fizycznej czy umysłowej, jest najbardziej nasilone w godzinach porannych, a czas jego trwania jest dłuższy niż zwykle⁽⁶⁾. Towarzyszy mu uczucie „uogólnionej słabości”. Wypoczynek bądź sen nie zmniejszają jego natężenia^(6,8). Cechą wyróżniającą jest znaczny i długotrwały wpływ na jakość życia (praca zawodowa, życie rodzinne i społeczne)⁽¹⁻⁶⁾. Kolejną unikalną cechą zmęczenia w SR jest jego nasilanie się pod wpływem ciepła (zjawisko Uhthoffa)^(7,9). Mimo że zmęczenie towarzyszy wielu chorobom układu nerwowego, w SR przebiega ciężiej i nie jest zależne od stopnia niesprawności chorego.

Pacjenci, opisując swoje doznania, nie zawsze używają słowa zmęczenie. Skarżą się natomiast na trudności w koncentracji uwagi, senność w ciągu dnia, osłabienie pamięci oraz na łatwą męczliwość, brak sił do rozpoczynania czynności, które przedtem nie sprawiały trudności⁽⁵⁻⁷⁾. Ze względu na niejednorodny jego charakter stosuje się termin *zespół zmęczenia*⁽⁵⁾.

Nierzadko współlistnieje on z depresją, która również jest bardzo częsta w stwardnieniu rozsianym^(7,9). Dlatego ważne jest różnicowanie zespołu zmęczenia i depresji, gdzie zmęczenie może być jednym z objawów. Towarzysząca zmęczeniu niska motywacja i samoocena, obniżony nastrój, poczucie winy, unikanie kontaktów społecznych świadczą o zespole depresyjnym⁽⁷⁾. Natomiast zmęczenie (ale nie depresja) może zmniejszyć się po dłuższym wypoczynku lub pod wpływem niższej temperatury^(2,7). Zmęczenie może występować epizodycznie, podczas gdy depresja jest bardziej trwała⁽⁴⁾. Mimo niewielkich objawów choroby

podstawowej zmęczenie może być jedną z dominujących dolegliwości bez współlistniejącej depresji.

Schapiro wyróżnia 5 różnych typów zmęczenia w przebiegu SR⁽¹⁰⁾:

- 1) zwyczajne zmęczenie fizjologiczne po nadmiernym wysiłku;
- 2) zmęczenie jako następstwo osłabionej kondycji fizycznej;
- 3) zmęczenie nerwowo-mięśniowe związane z uszkodzeniem demielinizacyjnym włókien nerwowych;
- 4) zmęczenie psychogenne związane z depresją;
- 5) zespół zmęczenia przejawiający się uczuciem wyczerpania już po najmniejszym wysiłku.

Zmęczenie może mieć charakter uogólniony (dotyczy wtedy całego organizmu) lub lokalny (np. zaburzenia widzenia lub uczucie zmęczenia kończyn dolnych). Może poprzedzać rzut choroby lub utrzymywać się przez długi czas. Występuje częściej i jest bardziej nasilone w postaci pierwotnie i wtórnie postępującej niż w postaci z rzutami⁽¹¹⁾. Obserwowane jest również częściej u osób z dużym stopniem niesprawności, objawami mózdkowymi, piramidowymi i zaburzeniami zwieraczy⁽¹²⁾. Nie stwierdzono natomiast wpływu wieku, płci i czasu trwania choroby⁽¹³⁾. Wykazano również ujemną korelację występowania zmęczenia z wykształceniem i ilorazem inteligencji⁽¹³⁾.

Tak zwane zmęczenie wtórne u chorych z SR wiąże się z wpływem przyjmowanych leków, wzmocnionym napięciem i bólem mięśni, zaburzeniami snu oraz ograniczeniem ogólnej aktywności ruchowej, spowodowanym np. niedowładami kończyn czy ataksją^(2,4). Wśród leków, które mogą powodować zmęczenie, wymienia się interferon alfa i beta, środki przeciwbólowe, leki przeciwdrgawkowe, rozluźniające mięśnie, sedatywne czy obniżające ciśnienie⁽⁵⁻⁷⁾.

Chorzy skarżący się na zmęczenie powinni być poddani dokładnemu badaniu fizykalnemu i przesiewowym badaniom laboratoryjnym. Najistotniejszym zagadnieniem jest wykluczenie depresji, która wymaga odrębnego leczenia, oraz dodatkowych przyczyn organicznych wpływających na wydolność organizmu, takich jak niedokrwistość, choroby serca, nerek czy niedoczynność tarczycy. Badaniem diagnostycznym z wyboru w zmęczeniu centralnym jest MRI mózgu, jednak zmiany w obrazie są niespecyficzne^(14,15). Spektroskopia MRI u chorych z SR wykazuje hipometabolizm neuronów oraz uszkodzenie aksonalne⁽¹⁴⁾. Pozytronowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy u chorych z SR pokazuje obustronnie zmniejszony metabolizm kory przedczołowej, dodatkowej kory ruchowej, skorupy i substancji białej rozciągającej się od skorupy do głowy jądra ogoniastego⁽¹⁴⁾. W przypadku

podejrzenia chorób dotyczących nerwów obwodowych, zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej oraz miopatii wykonywane są badania elektrofizjologiczne, biochemiczne oraz biopsja mięśni. Przy podejrzeniu zaburzeń funkcji poznawczych wskazane są testy neuropsychologiczne.

W rozpoznaniu i ocenie zmęczenia pomocne mogą być również skale, np. Skala Ciężkości Zmęczenia (*Fatigue Severity Scale*, FSS) oraz zmodyfikowana Skala Oddziaływania Zmęczenia (*Modified Fatigue Impact Scale*, MFIS)⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

PATOFIZJOLOGIA ZMĘCZENIA

Patofizjologia zmęczenia mimo licznych badań, zwłaszcza w ostatnich latach, wciąż pozostaje niewyjaśniona⁽¹⁸⁻²⁶⁾. Prawidłową aktywność fizyczną i umysłową determinują wzajemne połączenia strukturalne i funkcjonalne układu ruchowego i czuciowego z ośrodkami poznawczymi i motywacyjnymi^(2,5). Dodatkowymi systemami kontroli są czynniki środowiskowe wewnętrzne (homeostaza) i zewnętrzne (np. temperatura). Receptory czuciowe skóry, układu sercowo-oddechowego, mięśni, stawów oraz narządu wzroku i słuchu przewodzą impulsy aferentne. Po rozpoznaniu tych informacji neurony ruchowe kory aktywują jądra pnia mózgu i komórki ruchowe rogów przednich rdzenia kręgowego (droga eferentna). Sygnał z dolnego neuronu ruchowego dociera do mięśni przez nerwy obwodowe i połączenia nerwowo-mięśniowe. W wyniku procesów metabolicznych w mięśniach wytwarzana jest energia chemiczna niezbędna do ich skurczu. Uszkodzenie na którymkolwiek poziomie tego łańcucha powiązań może powodować uczucie nadmiernego zmęczenia, które należy traktować jako wzmocnione odczucie zmęczenia fizjologicznego.

Wciąż toczy się dyskusja, który z mechanizmów – centralny czy obwodowy – ma większe znaczenie w powstawaniu zmęczenia. Zmęczenie centralne jest następstwem uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i jego charakterystyczną cechą stanowi uczucie wyczerpania fizycznego współistniejące ze zmęceniem psychicznym⁽¹¹⁾. U części pacjentów jest to najbardziej nieprzyjemny objaw, ponieważ powoduje ograniczenie zdolności koncentracji uwagi oraz wytrwałości w wykonywaniu zadań umysłowych⁽¹¹⁾. Z kolei zmęczenie obwodowe może być spowodowane zaburzeniami przewodnictwa w nerwach obwodowych, transmisji nerwowo-mięśniowej i samych mięśni^(1,2). Obecnie przeważa pogląd, że mechanizm centralny ma decydujące znaczenie w powstawaniu zespołu zmęczenia związanego ze stwardnieniem rozsianym.

Jedna z najwcześniejszych hipotez łączy patogenezę zmęczenia u chorych z SR z dysfunkcją kory przedczołowej, wzgórza i jąder podstawy⁽⁴⁾. Ostatnie doniesienia, zwłaszcza oparte na badaniach spektroskopii rezonansu magnetycznego, fMRI i PET wydają się potwierdzać pewne korelacje anatomiczne z występowaniem zespołu zmęczenia⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Pellicano i wsp. oceniali u 24 pacjentów z nasilonym zmęceniem w przebiegu SR objętość wzgórza i jąder podkorowych oraz grubość kory płata czołowego i ciemieniowego w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami⁽¹⁸⁾. Zmęczenie oceniane w skali MFIS korelowało z zanikami korowymi w płacie ciemieniowym ($r=-0,50$, $p=0,01$)⁽¹⁸⁾.

Sepulcre i wsp. zauważyli znamienny związek nasilonego zmęczenia z zanikiem kory lewego zakrętu czołowego górnego i obu zakrętów czołowych środkowych oraz z ogniskami demielinizacji w istocie białej zlokalizowanymi w prawym płacie ciemieniowo-skroniowym i lewym płacie czołowym⁽¹⁹⁾.

Podobnych wyników dostarczyło badanie Calabrese i wsp., którym objęto 152 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SR⁽²⁰⁾. Zmęczenie w wymiarze poznawczym oceniane za pomocą *Fatigue Severity Scale* było znamienne większe u osób ze zmniejszoną objętością prążkowania, zanikiem kory tylnej części płata ciemieniowego i zakrętu czołowego środkowego. Zmęczenie w wymiarze fizycznym w ocenie FSS korelowało z zanikiem prążkowania i zakrętu czołowego górnego⁽²⁰⁾.

Również Andreassen i wsp. podkreślają, że przyczyną zmęczenia w przebiegu SR może być zanik kory ruchowej tylnej części płata czołowego i połączeń korowo-podkorowych⁽²¹⁾.

Podsumowując rozważania nad korelacjami anatomiczno-klinicznymi w patogenezie SR, można stwierdzić, że lokalny zanik kory płata czołowego i ciemieniowego oraz określona lokalizacja ognisk demielinizacyjnych w istocie białej mogą usposabiać do częstszego występowania zespołu zmęczenia. Uszkodzenie obszarów kory odpowiedzialnych za funkcje ruchowe powoduje ośrodkowe zaburzenia kontroli napięcia mięśniowego.

Kolejnym mechanizmem mogą być zaburzenia funkcjonowania osi podwzgórze – przysadka – nadnercza (PPN)^(2,22). Prawidłowe funkcjonowanie tej osi zapewnia równowagę wewnętrzną i umożliwia szybkie reagowanie na stres oraz regulowanie procesów czuwania i percepcji. Postuluje się, że hipokortyzolizm oraz zmniejszenie stężenia dehydroepiandrosteronu (DHEA), związane z zaburzeniem funkcjonowania osi PPN mogą być odpowiedzialne za powstawanie uczucia zmęczenia⁽²²⁾. Spadek stężenia DHEA wiąże się głównie z uszkodzeniem tkanki glejowej, a oznaczanie jego poziomu we krwi może być jednym z biomarkerów pomocnych w monitorowaniu zespołu zmęczenia⁽²²⁾.

Zmiany we wrażliwości synaptycznej na czynnik uwalniający kortykotropinę (*corticotropin-releasing factor*, CRF) i serotoninę wpływają na rodzaj i ciężkość objawów powiązanych ze zmęceniem – bólu mięśni, zaburzeń snu, hipotonii ortostatycznej^(2,5,23). W doświadczeniach prowadzonych na zwierzętach wykazano też negatywne sprzężenie między niskim poziomem CRF i sprawnością układu odpornościowego⁽²⁾.

Szereg badań potwierdziło związek zaburzeń immunologicznych z występowaniem zmęczenia⁽²²⁻²⁶⁾. Postuluje się, że mediatory reakcji zapalnej powodują pojawienie się objawów zmęczenia bezpośrednio bądź też pośrednio, poprzez wpływ na oś PPN^(22,23). Stwierdzono podwyższenie stężenia cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 1 i czynnik martwicy nowotworów alfa (*tumor necrosis factor*, TNF)⁽²²⁻²⁴⁾.

Cytokiny prozapalne odgrywają istotną rolę w patogenezie zespołu zmęczenia, oddziałując na komórki astrogleju, które mają wpływ na neurotransmisję glutaminergiczną⁽²⁵⁾. Niektóre cytokiny (TNF- α , IL-1 β i IL-6) osłabiają eliminację glutamianu pozakomórkowego z astrogleju, powodując dezintegrację bariery krew-mózg, zaburzają metabolizm astrogleju i neuronów, co skutkuje osłabieniem przekaźnictwa glutaminergicznego⁽²³⁻²⁵⁾. Wzrost stężenia glutamianu pozakomórkowego powoduje

hamowanie jądra miejsca sinawego i jąder szwu w pniu mózgu z następczym obniżeniem wydzielania noradrenaliny i serotoniny⁽²³⁾. Obniżenie poziomu tych neuroprzekazników może być odpowiedzialne za powstanie objawów zespołu zmęczenia⁽²⁴⁾. Cytokiny wpływają również na nasilenie procesu demielinizacyjnego, doprowadzając do uszkodzenia i utraty aksonów.

Wydaje się również, że limfocyty B odgrywają istotną rolę w patogenezie zespołu zmęczenia. Zaobserwowano, że zmniejszenie ich liczby i aktywności po leczeniu metotreksatem powoduje ustąpienie przewlekłego zmęczenia w przebiegu ziarnicy złośliwej⁽²⁶⁾. Spostrzeżenie to może mieć w przyszłości doniosłe implikacje terapeutyczne także w SR.

LECZENIE ZESPOŁU ZMĘCZENIA

Leczenie zmęczenia jest złożone i mało skuteczne, ponieważ nie poznano jeszcze jego mechanizmów. Należy wykluczyć bezsenność, która bardzo często towarzyszy SR i może być przyczyną zmęczenia objawowego. Ważna jest modyfikacja trybu życia, przede wszystkim aktywność fizyczna powinna być dostosowana do możliwości pacjenta^(10,12). Istotne znaczenie mają rehabilitacja, psychoterapia oraz pomoc socjalna^(10,12). Chory powinien unikać czynników nasilających zmęczenie, np. alkoholu, przegrzania. Istotne jest również leczenie objawów mogących nasilać zmęczenie, takich jak podwyższona ciepłota ciała, lęk, depresja, ból, zaburzenia snu czy wzmoczone napięcie mięśni^(27,28). Trzeba pamiętać o nasilaniu się zmęczenia pod wpływem przewlekłego stosowania niektórych leków, np. opiatów, leków zawierających kodeinę, długo działających benzodiazepin oraz wielu leków uspokajających⁽¹⁾. Powszechnie stosowane leki przeciwłkowe i antydepresyjne mogą wywoływać i zwiększać istniejące zmęczenie⁽¹⁰⁾. Wśród leków mających zastosowanie w leczeniu zmęczenia można wymienić amantadynę, modafinil oraz pemolinę. Amantadyna jest najpowszechniej stosowanym lekiem^(29,32). Wywiera wpływ na neuroprzekaznictwo dopaminergiczne, cholinergiczne i glutaminergiczne, lecz jej mechanizm zmniejszenia zmęczenia nie jest znany. W badaniach Murraya i wsp. 31% pacjentów z SR otrzymujących amantadynę 2 razy dziennie po 100 mg leku zgłaszało istotną poprawę^(30,32). Efektywność stosowania amantadyny została potwierdzona w kolejnych badaniach wykonanych metodą podwójnie ślepej próby, które wykazały, że dawka 200 mg na dobę znacząco zmniejsza zmęczenie u pacjentów z SR^(30,31). W badaniach tych jako główny punkt końcowy przyjęto różne metody subiektywnej oceny nasilenia zmęczenia, wykazując niewielkie, ale znamienne korzyści ze stosowania amantadyny w porównaniu z placebo^(30,32). Amantadyna ma stosunkowo niewiele objawów ubocznych, sporadycznie mogą wystąpić zaburzenia gastryczne, trudności w oddawaniu moczu i marmurkowatość kończyn⁽³²⁾. Przed rozpoczęciem leczenia oraz po kilku tygodniach od jego rozpoczęcia należy wykonać EKG i określić odstęp QT w celu zapobiegania wystąpieniu *torsade de pointes*. Modafinil stosowany w leczenia narkolepsji ma właściwości α_1 -adrenergiczne, ale nie jest klasycznym sympatykomimetykiem. Obecnie należy do najczęściej badanych leków w leczeniu zmęczenia towarzyszącego różnym chorobom neurologicznym^(27,28,33-38). W kilku badaniach z zastosowaniem podwójnie

ślepej próby był dobrze tolerowany i znacząco zmniejszał objawy osłabienia i zmęczenia w SR w dawce 200 mg na dobę^(27,34). Littleton zaobserwował korzystny wpływ modafinilu w leczeniu zmęczenia z towarzyszącą sennością w ciągu dnia⁽³⁵⁾. Również badanie Langego i wsp. wykazało zmniejszenie zmęczenia po 8 tygodniach stosowania modafinilu i poprawę w zakresie czynności poznawczych i funkcji motorycznych⁽³⁸⁾. Dane te podważają wyniki badania Stankoffa i wsp. z 2005 roku, w którym wykazano brak skuteczności modafinilu w leczeniu zmęczenia towarzyszącego SR⁽²⁸⁾. Również metaanaliza badań z zastosowaniem modafinilu w leczeniu zmęczenia w przebiegu SR dokonana w 2010 roku nie wykazała jednoznacznych korzyści ze stosowania tego leku⁽³⁶⁾. Pomimo że w badaniach modafinil wykazał niskie potencjalne działanie uzależniające, to podczas długotrwałego stosowania możliwość rozwinięcia się uzależnienia nie może być całkowicie wykluczona⁽³⁸⁾. Do częstych objawów ubocznych należą bezsenność, ból głowy, nudności, nadpobudliwość i podwyższenie ciśnienia tętniczego. Nie zaleca się stosowania modafinilu u chorych z przerostem lewej komory serca, chorobą niedokrwienną i zaburzeniami rytmu serca. Ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń psychicznych nie zaleca się stosowania leku u chorych z psychozami.

Pemolina jest związkiem pobudzającym OUN o działaniu dopaminergicznym i może być zalecana u chorych z SR, u których nieskuteczne okazały się amantadyna lub modafinil⁽³¹⁾. W opublikowanych badaniach uzyskano sprzeczne wyniki, wykazano ponadto, że u około 25% pacjentów stosujących pemolinę występują objawy uboczne w postaci zaburzeń snu, bólów i zawrotów głowy oraz nudności⁽³¹⁾. Przeciwno szerszemu stosowaniu pemoliny przemawiają także jej potencjalne działanie hepatotoksyczne i możliwość uzależnienia psychicznego^(2,6).

Niewielką poprawę obserwowano również po stosowaniu metylofenidatu w dawce 10-20 mg dziennie⁽⁶⁾. Doniesienia te wymagają jednak potwierdzenia. Należy pamiętać, że metylofenidat ma potencjał uzależniający.

W ostatnich latach duże nadzieje wiązano z 4-aminopirydyną (AP, famprydyna) i 3,4-diaminopirydyną (DAP, dalfamprydyna)^(39,44). Aminopirydyna przy poziomie leku powyżej 30 ng/ml blokuje kanały potasowe i poprawia przewodzenie impulsów w miejscach, gdzie uszkodzone są osłonka mielinowa i aksony⁽⁴⁰⁾. Lek ten znany od wielu lat, zaaprobowany do leczenia zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona, stosowany był w wielu próbach klinicznych u chorych z SR⁽³⁹⁾. Uzyskano zachęcające wyniki, świadczące o potencjalnie korzystnym działaniu na zmęczenie, przejawiającym się głównie znamienne statystycznie poprawą sprawności i prędkości chodu^(39,41,42). W badaniu Flet i wsp. obejmującym 669 pacjentów ze zmęčeniami w przebiegu stwardnienia rozsianego stosowano 3,4-DAP w dawce 20-30 mg dziennie i badano profil bezpieczeństwa leku⁽⁴⁴⁾. Najczęstszymi objawami niepożądanymi były parestezje; odnotowano pojedyncze przypadki hepatotoksyczności, napadów padaczkowych i zaburzeń rytmu serca⁽⁴⁴⁾. W 2010 roku dalfamprydyna (Ampyra) została zarejestrowana przez FDA (Food and Drug Administration) do objawowego leczenia stwardnienia rozsianego, co może być wykładnikiem jej skuteczności.

Metaanaliza nie wykazała znamienych korzyści w leczeniu zmęczenia z zastosowaniem popularnej karnityny⁽⁴⁵⁾. Ukazały się

natomiast pojedyncze doniesienia o skuteczności znanych wcześniej leków, mających inne zastosowanie. Siniscalchi i wsp. obserwowali znamienne zmniejszenie zmęczenia po bupropionie w dawce 300 mg na dobę, utrzymujące się wiele miesięcy po trzymiesięcznym leczeniu⁽⁴⁶⁾. Ciekawych danych dostarczyło badanie Wingerchuka i wsp., którzy wykazali poprawę pod wpływem kwasu acetylosalicylowego w dawce 1300 mg na dobę w porównaniu z placebo⁽⁴⁷⁾.

Obecnie w trakcie prób klinicznych jest nowa klasa leków działających na funkcje neuropeptydów. Są to antagoniści substancji P, antagoniści wazopresyny (stosowane eksperymentalnie w modelach stresu) i antagoniści receptora hormonu konwentrującego melanokortynę⁽²⁾.

W ciągu ostatnich lat coraz większą uwagę zwraca się na pozytywny wpływ aktywizacji ruchowej na poczucie zmęczenia u pacjentów SM oraz na terapię poznawczo-behawioralną⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾. Ćwiczenia powinny być dostosowane indywidualnie do każdego pacjenta z uwzględnieniem jego objawów i dolegliwości⁽⁵⁰⁾. Intensywność ćwiczeń należy stopniowo zwiększać. Najczęściej zalecane są ćwiczenia aerobowe (*aerobic exercises*), tak zwany *walking programs*, ćwiczenia z użyciem cykloergometru, chód na bieżni ruchomej, czasem dowolna aktywność ruchowa, np. taniec⁽⁵⁰⁾. W większości badań obserwowano spadek natężenia zmęczenia o średnio 40-50%^(48,49). Korzystne efekty obserwowano po zastosowaniu zmiennych pól magnetycznych i krioterapii^(52,53).

PODSUMOWANIE

Chociaż powszechnie uważa się, że zmęczenie należy do najczęstszych i powodujących największą niesprawność objawów stwardnienia rozsianego, jest ono problemem niedocenianym przez lekarzy. Nadal mamy duże trudności z ustaleniem jego definicji, oceną ilościową, wyjaśnieniem patofizjologii i leczeniem. Rolą lekarza powinno być wczesne wykrycie oraz wyjaśnienie pacjentowi przyczyny zmęczenia i zmniejszenie wpływu innych czynników przyczyniających się do jego odczuwania, takich jak: zaburzenia snu, choroby współistniejące, depresja, ból. Ważny jest stopniowany program ćwiczeń fizycznych, dostosowany do możliwości danego pacjenta. Istotne jest również uświadomienie choremu, że brak aktywności fizycznej może zwiększać uczucie zmęczenia poprzez rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego oraz osłabienie siły mięśni. Pomocne są wsparcie emocjonalne chorego i, w razie potrzeby, terapia poznawczo-behawioralna. Należy także pamiętać o wpływie wielu leków mogących nasilać zmęczenie. W razie potrzeby zaleca się leczenie farmakologiczne, którego skuteczność wciąż nie jest w pełni udokumentowana.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Vucic S., Burke D., Kiernan M.C.: Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms and management. *Clin. Neurophysiol.* 2010; 121: 809-817.
2. Braley T.J., Chervin R.D.: Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep* 2010; 33: 1061-1067.
3. Dworżańska E., Mitosek-Szewczyk K., Stelmasiak Z.: Zespół zmęczenia w stwardnieniu rozsianym. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2009; 43: 71-76.
4. Giovanni G.: Multiple sclerosis related fatigue. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 2-5.
5. Broła W., Ziomek M., Czernicki J.: Zespół zmęczenia w przewlekłych chorobach neurologicznych. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2007; 41: 340-349.
6. Comi G., Leocani L., Rossi P., Colombo B.: Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2001; 248: 174-179.
7. Koch M., Uyttenboogaart M., van Harten A. i wsp.: Fatigue, depression and progression in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2008; 14: 815-822.
8. Palasik W.: Zespół zmęczeniowy, depresja i zaburzenia funkcji poznawczych – podstawowe czynniki zmieniające jakość życia chorych ze stwardnieniem rozsianym. *Aktualn. Neurol.* 2009; 9: 267-271.
9. Trojan D., Arnold D., Collet J.P. i wsp.: Fatigue in multiple sclerosis: association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. *Mult. Scler.* 2007; 13: 985-995.
10. Schapiro R.T.: Managing symptoms of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 2005; 23: 177-187.
11. Andreasen A.K., Jakobsen J., Petersen T., Andersen H.: Fatigued patients with multiple sclerosis have impaired central muscle activation. *Mult. Scler.* 2009; 15: 818-827.
12. Lobentanz I.S., Asenbaum S., Vass K. i wsp.: Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol. Scand.* 2004; 110: 6-13.
13. Lerdal A., Celius E.G., Moum T.: Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2003; 9: 509-514.
14. Filippi M., Rocca M.A., Colombo B. i wsp.: Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 15: 559-567.
15. Dittner A.J., Wessely S.C., Brown R.G.: The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J. Psychosom. Res.* 2004; 56: 157-170.
16. Gruszczak A., Bartosik-Psujek H., Pocińska K., Stelmasiak Z.: Analiza walidacyjna wybranych aspektów psychometrycznych polskiej wersji Zmodyfikowanej Skali Wpływu Zmęczenia (Modified Fatigue Impact Scale) – wyniki wstępne. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2009; 43: 148-154.
17. Téllez N., Río J., Tintoré M. i wsp.: Does the Modified Fatigue Impact scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult. Scler.* 2005; 11: 198-202.
18. Pellicano C., Gallo A., Li X. i wsp.: Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2010; 67: 447-453.
19. Sepulcre J., Masdeu J.C., Goñi J. i wsp.: Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Mult. Scler.* 2009; 15: 337-344.
20. Calabrese M., Rinaldi F., Grossi P. i wsp.: Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2010; 16: 1220-1228.
21. Andreasen A.K., Jakobsen J., Soerensen L. i wsp.: Regional brain atrophy in primary fatigued patients with multiple sclerosis. *Neuroimage* 2010; 50: 608-615.
22. Téllez N., Comabella M., Julià E. i wsp.: Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of dehydro-epiandrosterone. *Mult. Scler.* 2006; 12: 487-494.
23. Kelley K.W., Bluthé R.M., Dantzer R. i wsp.: Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav. Immun.* 2003; 17 (supl. 1): 112-118.
24. Heesen C., Nawrath L., Reich C. i wsp.: Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 34-39.

25. Rönnbäck L., Hansson E.: On the potential role of glutamate transport in mental fatigue. *J. Neuroinflammation* 2004; 1: 22.
26. Fluge Ø., Mella O.: Clinical impact of B-cell depletion with the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome: a preliminary case series. *BMC Neurol.* 2009; 9: 28-34.
27. Zifko U.A., Rupp M., Schwarz S. i wsp.: Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of an open-label study. *J. Neurol.* 2002; 249: 983-987.
28. Stankoff B., Waubant E., Confavreux C. i wsp.: Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64: 1139-1143.
29. Murray T.J.: Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1985; 12: 251-254.
30. Canadian MS Research Group: A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1987; 14: 273-278.
31. Geisler M.W., Sliwinski M., Coyle P.K. i wsp.: The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1996; 53: 185-188.
32. Pucci E., Branäs P., D'Amico R. i wsp.: Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 1: CD002818.
33. Kraft G.H., Bowen J., Stankoff B. i wsp.: Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 65: 1995-1997.
34. Willoughby E.: Modafinil for fatigue in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 150.
35. Littleton E.T., Hobart J.C., Palace J.: Modafinil for multiple sclerosis fatigue: does it work? *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2010; 112: 29-31.
36. Brown J.N., Howard C.A., Kemp D.W.: Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44: 1098-1103.
37. Brioschi A., Gramigna S., Werth E. i wsp.: Effect of modafinil on subjective fatigue in multiple sclerosis and stroke patients. *Eur. Neurol.* 2009; 62: 243-249.
38. Lange R., Volkmer M., Heesen C., Liepert J.: Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J. Neurol.* 2009; 256: 645-650.
39. Rossini P.M., Pasqualetti P., Pozzilli C. i wsp.: Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult. Scler.* 2001; 7: 354-358.
40. Chwieduk C.M., Keating G.M.: Dalfampridine extended release: in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2010; 24: 883-891.
41. Goodman A.D., Brown T.R., Edwards K.R. i wsp.: A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 494-502.
42. Goodman A.D., Brown T.R., Krupp L.B. i wsp.: Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 732-738.
43. Hussein L., Leussink V.I., Kieseier B.C., Hartung H.P.: 4-Aminopyridine (Fampridine). A new attempt for the symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Nervenarzt* 2010; 81: 203-211.
44. Flet L., Polard E., Guillard O. i wsp.: 3,4-diaminopyridine safety in clinical practice: an observational, retrospective cohort study. *J. Neurol.* 2010; 257: 937-946.
45. Tejani A.M., Wasdell M., Spiwak R. i wsp.: Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 2: CD007280.
46. Siniscalchi A., Gallelli L., Tolotta G.A. i wsp.: Open, uncontrolled, nonrandomized, 9-month, off-label use of bupropion to treat fatigue in a single patient with multiple sclerosis. *Clin. Ther.* 2010; 32: 2030-2034.
47. Wingerchuk D.M., Benarroch E.E., O'Brien P.C. i wsp.: A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: 1267-1269.
48. Heesen C.: Exercise and MS fatigue. *Mult. Scler.* 2007; 13: 7-273.
49. Mostert S., Kesselring J.: Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2002; 8: 161-168.
50. Opara J., Szwejkowski W., Broła W.: Aktualne kierunki rehabilitacji w stwardnieniu rozsianym. *Aktualn. Neurol.* 2009; 9: 140-146.
51. Johansson S., Ytterberg C., Hillert J. i wsp.: A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008; 79: 454-457.
52. Piatkowski J., Kern S., Ziemssen T.: Effect of BEMER magnetic field therapy on the level of fatigue in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *J. Altern. Complement. Med.* 2009; 15: 507-511.
53. Miller E.: Kriostymulacja czynnikiem wspomagającym rehabilitację chorych na stwardnienie rozsiane z zespołem zmęczenia. *Wiad. Lek.* 2010; 63: 41-45.