

Aktualne zasady terapii stwardnienia rozsianego

Current therapy of multiple sclerosis

Katedra i Klinika Neurologii UM w Lublinie

Correspondence to: Katedra i Klinika Neurologii UM w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-554 Lublin, tel.: 081 724 47 20

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest autoimmunologiczną chorobą układu nerwowego prowadzącą do nieodwracalnego kalectwa. Obecnie ordynowana terapia w SM obejmuje leczenie ostrego rzutu choroby, stosowanie leków immunomodulujących wpływających na naturalny przebieg schorzenia oraz leków objawowych eliminujących lub zmniejszających dodatkowe objawy towarzyszące stwardnieniu rozsianemu. W leczeniu rzutu choroby stosuje się sterydoterapię. Standardowy schemat podawania to 500 lub 1000 mg metyloprednizolonu przez 3 lub 5 dni. Do leczenia immunomodulującego zostały zaaprobowane preparaty interferonu beta (IFN), octan glatirameru (GA), natalizumab oraz mitoksantron. Wszystkie te preparaty istotnie zmniejszają aktywność choroby (mniejsza częstość rzutów, dłuższe okresy między rzutami, mniejsza liczba zmian w badaniu MRI) oraz opóźniają powstawanie niepełności u chorych. Największą skuteczność IFN wykazano u chorych z postacią rzutowo-remisyjną przy rozpoczęciu leczenia w najwcześniejszym okresie choroby. Natalizumab jest lekiem drugiego rzutu, zalecanym w przypadku nieskuteczności leczenia IFN lub GA, szczególnie w SM z częstymi rzutami choroby. Podobne zastosowanie ma mitoksantron, rekomendowany do leczenia pacjentów z szybko postępującą niepełnością i częstymi rzutami oraz w postaci wtórnie postępującej. Inne leki immunosupresyjne nie mają rejestracji do stosowania w SM, ponadto ograniczeniem terapii immunosupresyjnych są poważne działania niepożądane. W leczeniu objawowym stosuje się preparaty zmniejszające spastyczność, ból, zmęczenie, zaburzenia w oddawaniu moczu, depresję czy zaburzenia poznawcze.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, leczenie rzutu, terapia immunomodulująca, terapia immunosupresyjna, leczenie objawowe

Summary

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the nervous system leading to irreversible disability. The currently used therapies in MS include treatment of relapse, disease-modifying therapies and symptomatic therapy. Steroid treatment is used for therapy of relapse. For disease-modifying therapies three different interferon beta products (IFN), glatiramer acetate (GA), natalizumab and mitoxantrone are approved. All those agents significantly reduce disease activity and delay the increase of disability in relapsing-remitting MS. The highest efficacy for IFN was shown in a very early phase of disease. Natalizumab represents the second-line therapy and is used for the ineffectiveness of IFN or GA treatment, in particular in the MS with frequent relapses. Mitoxantrone is approved for reducing neurologic disability and/or the frequency of clinical relapses in patients with worsening relapsing-remitting or secondary progressive MS. Symptomatic treatment includes spasticity, pain, fatigue, bladder dysfunction, depression and cognitive impairment therapies.

Key words: multiple sclerosis, treatment of relapse, immunomodulatory therapy, immunosuppressive therapy, symptomatic treatment

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest narządowo swoistą chorobą autoimmunologiczną – najczęstszą chorobą neurologiczną u osób poniżej 40. roku życia, prowadzącą do trwałego inwalidztwa. Szczyt zachorowań przypada pomiędzy 20. a 30. rokiem życia, a więc w czasie

pełnej aktywności rodzinnej, zawodowej i społecznej chorych. U większości pacjentów (85-90%) w okresie pierwszych lat od zachorowania przebieg SM to okresy rzutów, po których następuje całkowita lub częściowa remisja objawów. W dalszym okresie choroba przechodzi często w postać wtórnie

postępującą, w której występuje stałe, systematyczne pogarszanie się stanu neurologicznego. Około 10% chorych ma postać pierwotnie postępującą, w której pogarszanie stanu neurologicznego występuje od początku choroby. W rezultacie kumulowania się nawracających bądź postępujących uszkodzeń układu nerwowego następuje stopniowe narastanie inwalidztwa, zmieniając zupełnie życie pacjenta. Obecnie stosowana terapia w SM obejmuje:

- leczenie ostrego rzutu choroby;
- stosowanie leków immunomodulujących wpływających na naturalny przebieg choroby;
- stosowanie leków objawowych eliminujących lub zmniejszających dodatkowe objawy towarzyszące chorobie.

LECZENIE RZUTU W SM

Za rzut choroby uważa się wystąpienie lub nasilenie obiektywnych (przedmiotowych), ogniskowych objawów neurologicznych, które trwają dłużej niż 24 godziny. Ostre rzuty narastają zazwyczaj w ciągu kilku dni, osiągając maksymalne natężenie w ciągu mniej więcej jednego tygodnia. Pojawienie się rzutów jest związane z powstaniem nowych ognisk demielinizacji zlokalizowanych w mózgu lub rdzeniu kręgowym. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) z podaniem środka kontrastowego – gadoliny, zmiany te ulegają wzmocnieniu, co przemawia za obecnością procesu zapalnego. U chorych na SM mogą również pojawiać się krótkotrwałe, odwracalne objawy neurologiczne, które nie wiążą się z nowymi ogniskami demielinizacji. Określa się je mianem pseudorzutów lub rzutów rzekomych. Najczęściej są to symptomy pojawiające się pod wpływem czynników zewnętrznych, takich jak temperatura (np. gorąca kąpiel, upały), infekcje czy dysregulacja metaboliczna. Rozpoznanie pseudorzutów ma duże znaczenie z punktu widzenia klinicznego, ponieważ tacy chorzy nie powinni być leczeni kortykosteroidami, które na podstawie licznych badań klinicznych i eksperymentalnych uznane są za lek z wyboru w leczeniu ostrych rzutów. Efekt terapeutyczny kortykosteroidów jest prawdopodobnie związany z różnorodnymi mechanizmami prowadzącymi do zmniejszenia zapalenia, poprawy przewodzenia w neuronach, jak również odwracania zmian w obrębie bariery krew-mózg. W badaniach MRI kortykosteroidy zmniejszały czas trwania i stopień wzmocnienia gadoliną ognisk demielinizacji i było to związane ze stabilizacją stanu klinicznego.

Powszechnie przyjętym sposobem leczenia ostrego rzutu choroby jest stosowanie metyloprednizolonu (MP) (Solu-Medrol) w dawce 500-1000 mg dziennie, dożylnie (i.v.) przez 3 do 5 dni, w zależności od ciężkości rzutu. Lek podaje się w postaci wlewu kroplowego w 500 ml soli fizjologicznej w ciągu 1-2 godzin, najlepiej w godzinach porannych, aby zapobiec bezsenności. Jednocześnie z kortykosteroidami należy podawać potas w celu uniknięcia hipokaliemii. Doustne, stopniowe zmniejszanie dawki sterydów na zakończenie kuracji jest opcjonalne – nie ma wiarygodnych dowodów na większą skuteczność takiego postępowania. Alternatywą dla dożylnego podawania MP jest stosowanie ekwiwalentnych terapii steroidowych doustnie

lub domięśniowo. Najczęściej podaje się preparaty deksametazonu lub prednizonu. Badania oceniające skuteczność leczenia w zależności od drogi podania leku wykazały bardzo dobrą reakcję na steroidy podawane doustnie, zbliżoną do uzyskanych przy podawaniu i.v. Ze względu na podobną skuteczność, a jednocześnie mniejszy koszt terapii i większą wygodę pacjenta niektórzy autorzy sugerują wyłączne podawanie steroidów doustnie w leczeniu rzutu SM. Przeciwwskazaniem do stosowania steroidów jest współistnienie aktywnej infekcji, niewłaściwie leczonej cukrzycy oraz psychozy lub posterydowych reakcji psychotycznych w wywiadzie.

W przypadku ciężkiego rzutu i braku poprawy po standardowym leczeniu zalecane jest następujące postępowanie:

1. Jeżeli po 2 tygodniach od zakończeniu leczenia MP nie obserwuje się wyraźnej poprawy, należy powtórzyć podawanie MP i.v. Jeśli to możliwe – w większej dawce (do 2 g MP przez 5 dni);
2. Jeżeli po 2 tygodniach od zakończenia podawania drugiego cyklu MP nadal nie ma poprawy, należy zastosować plazmaferezę. Najlepiej 3-5 cykli co 2 dni;
3. Jeżeli w pierwszych dniach leczenia stwierdza się wyraźne pogarszanie stanu neurologicznego mimo zastosowania MP, można rozważyć przerwanie podawania MP, wykonanie plazmaferezy, a następnie podanie MP w pełnej dawce.

W praktyce do leczenia rzutów o średnim nasileniu, które nie wymagają hospitalizacji chorego, stosuje się steroidy podawane doustnie. W leczeniu ciężkich zaostrzeń, połączonych z leczeniem szpitalnym, ordynuje się MP i wdraża postępowanie przedstawione powyżej. Podstawową zasadą jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia rzutu. Należy jednak pamiętać, że nie powinno się powtarzać kuracji kilka razy w roku; leczenie steroidami jest wskazane w czasie zaostrzeń. Niecelowe jest podawanie małych dawek steroidów w sposób ciągły czy w postaci „prewencyjnych” kuracji oraz stosowanie kortykoidów u chorych w postępującej fazie choroby, z dużym zaawansowaniem niesprawności^(1,2).

LECZENIE WPŁYWAJĄCE NA NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY

PRZEBIEG Z RZUTAMI I REMISJAMI

Lekami, dla których przeprowadzono wiarygodne badania kliniczne i które zostały zaaprobowane do leczenia SM, są preparaty interferonu beta, octan glatirameru, natalizumab i mitoksantron. Obecnie stosuje się kilka preparatów interferonu beta (IFN-β): **rekombinowany interferon β-1a** (Avonex), **rekombinowany interferon β-1b** (Betaferon, Betaseron) i **naturalny interferon β-1a** (Rebif). Mechanizm działania IFN-β jest złożony i nie do końca poznany. Lek ten hamuje pierwotną immunizację limfocytów T na obwodzie i wtórną w OUN, obniża ich aktywność, proliferację i wpływa na poszczególne subpopulacje limfocytów T, zwiększając ilość limfocytów supresorowych CD8+. Powoduje spadek syntezy TNF-α, IFN-γ, NO i metalloproteinaz – czynników najbardziej zaangażowanych w procesie demielinizacji. Zatem najistotniejszą rolą IFN-β jest

zmniejszenie odczynu zapalnego, wpływ na limfocyty T, ograniczanie demielinizacji pochodzenia zapalnego oraz w niewielkim stopniu zredukowanie uszkodzenia aksonów⁽³⁾. Dzięki stosowaniu preparatów IFN zmniejsza się częstość rzutów o około 29-34% w stosunku do okresu przed leczeniem, wzrasta liczba chorych bez rzutów do 31-38% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo oraz wydłuża się czas do kolejnego rzutu. Wykonywane w czasie leczenia badania MRI wykazały zmniejszenie całkowitej powierzchni ognisk chorobowych oraz spadek liczby ognisk aktywnych. Obserwacje chorych przyjmujących IFN- β są obecnie wieloletnie i u pacjentów odpowiadających na terapię korzystny wpływ leku utrzymuje się przez cały okres leczenia, a ponadto stwierdzono większą skuteczność wyższej dawki leku i częstszego podawania. Wskazuje to na zasadność stosowania wyższych dawek IFN- β , zwłaszcza u chorych z częstymi rzutami, niepełnymi remisjami i szybką progresją oraz z aktywnymi, licznymi ogniskami w MRI. Do najczęściej stwierdzanych objawów ubocznych należą objawy grypopodobne, które pojawiają się 3-4 godziny po iniekcji IFN, osiągają szczyt nasilenia po 12-18 godzinach i ustępują zwykle po 24 godzinach. Ich nasilenie jest największe w początkowym okresie terapii i zmniejsza się w trakcie jej kontynuowania. Najprostszym sposobem przeciwdziałania stanowi wykonywanie iniekcji IFN- β w godzinach wieczornych i przyjmowanie preparatów paracetamolu lub NLPZ. Rzadziej spotykane są objawy skórne w miejscach wstrzykiwania leku (pokrzywka, rumień, zapalenie skóry, martwica skóry), przejściowy wzrost spastyczności, zaburzenia snu. Interferony są bezpiecznymi, dobrze tolerowanymi lekami i mogą być stosowane nawet przez wiele lat pod kontrolą obrazu krwi i funkcji wątroby^(4,5).

Octan glatirameru (Copaxone) jest mieszaniną syntetycznych polipeptydów wpływającą na drodze konkurencji z białkiem zasadowym mieliny, prawdopodobnym autoantygenem SM, na procesy immunologiczne w stwardnieniu rozsianym. Kopolimer wiąże się z cząsteczkami kompleksu zgodności tkankowej, hamuje aktywację limfocytów Th1 i indukuje limfocyty Th2. Efektem tego działania jest ograniczenie wytwarzania cytokin prozapalnych, głównie interferonu γ . Badania kliniczne oceniające skuteczność preparatu Copaxone u chorych z rzutowo-remisyjnym SM dowiodły obniżenia wskaźnika rzutów o około 22%, wzrostu liczby pacjentów, którzy nie mieli rzutu choroby, oraz nieznacznego spowolnienia narastania niewydolności ruchowej. Jednocześnie wykazano znaczne zmniejszenie liczby nowych zmian w MRI. Korzystny efekt stosowania kopolimeru zależy od czasu trwania terapii – dłuższe leczenie jest skuteczniejsze. Objawy niepożądane są najczęściej miejscowe, ograniczone do miejsca wstrzyknięcia leku i mają charakter przemijający. Obserwowano również przemijające bóle w klatce piersiowej, duszność czy bóle stawowe, które nie wymagały leczenia^(3,4).

Natalizumab (Tysabri), rekombinowane przeciwciało skierowane przeciwko integrynie $\alpha 4\beta 1$, hamuje przechodzenie limfocytów T przez barierę krew-mózg i aktywowanie reakcji w obrębie OUN. W przeprowadzonej rejestracyjnej próbie klinicznej wykazano, że natalizumab obniża współczynnik rzutów o 68% w porównaniu z grupą placebo (73% vs 23%), po 2 latach

u większości pacjentów nie odnotowano rzutu (67% vs 41%), a progresję choroby obserwowano u 17% chorych leczonych w porównaniu z 29% pacjentów otrzymujących placebo. Lek został zaaprobowany do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci SM w listopadzie 2004 roku, niemniej już w lutym 2005 roku zaprzestano stosowania natalizumabu ze względu na poważne objawy uboczne (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia). Lek ponownie zaczęto stosować w 2006 roku, ale z ograniczonymi wskazaniami. Zalecany jest w monoterapii, jako lek drugiego rzutu przy nieskuteczności IFN lub bardzo aktywnym przebiegu choroby. Główne objawy uboczne terapii to postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, reakcje nadwrażliwości, hepatotoksyczność, nawracające infekcje^(2,5,6).

Mitoksantron jest antybiotykiem antracyklinowym o właściwościach cytostatycznych. Po zastosowaniu uszkadza DNA, hamuje topoizomerazę II i wywołuje efekt cytotoksyczny. W badaniu rejestracyjnym wykazano, że stosowanie mitoksantronu przez okres 2 lat powoduje zmniejszenie częstości rzutów, wydłużenie czasu do trwałego pogorszenia, stwierdzono również mniejszą liczbę ognisk T2 oraz wzmacniających się po gadolinie w badaniu MRI. Brak jednoznacznych danych na temat zahamowania progresji. Jego stosowanie jest obciążone ryzykiem wystąpienia licznych objawów ubocznych. Najczęstsze to nudności (u 76%), wypadanie włosów (61%), zaburzenia miesiączkowania (61%) i częste infekcje dróg oddechowych czy moczowych (25-32%). Jednak najbardziej niebezpieczne jest wystąpienie ostrej białaczki polekowej (do 2,5%) oraz uszkodzenia mięśnia sercowego (u około 2%). Liczba i nasilenie działań niepożądanych wzrastają przy większej dawce skumulowanej^(2,5,7). Wskazania i schematy podawania leków zebrano w tabeli 1.

Do leczenia preparatami IFN- β i octanem glatirameru powinni być kwalifikowani chorzy z pewną klinicznie rzutowo-remisyjną postacią SM, u których w okresie ostatnich 2 lat wystąpiły co najmniej 2 rzuty choroby albo jeden ciężki, bez pełnego wycofania się objawów neurologicznych. W Polsce przyjęto ponadto kryteria uzupełniające, które faworyzują pacjentów w młodym wieku, chorujących krótko i tylko takich, u których wystąpiły minimum 2 rzuty choroby. Powszechnie obowiązuje zasada jak najwcześniejszego rozpoczynania leczenia immunomodulującego, ponieważ jest ono najbardziej skuteczne we wczesnym okresie choroby. Większość ekspertów opowiada się za rozpoczynaniem leczenia po pierwszym klinicznym epizodzie sugerującym SM (CIS), ale tylko u pacjentów z dużym ryzykiem szybkiej konwersji w pewne SM. W praktyce leczenie immunomodulujące można rozpocząć po wystąpieniu CIS, jeżeli u chorego wykluczono inny niż SM proces chorobowy oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym wykazano wewnątrzprzynową syntezę IgG lub obecność oligoklonalnych prążków IgG i w czasie 2 miesięcy po leczeniu typowymi dla rzutu dawkami steroidów utrzymują się istotnie funkcjonalnie objawy neurologiczne. Ponadto leczenie to stosuje się, jeżeli w MRI głowy stwierdzono znaczną powierzchnię zmian z obecnością więcej niż 6 ognisk albo jeśli wykazano nowe ognisko wzmacniające się po podaniu gadoliny lub zdefiniowany wzrost liczby zmian T2 w MRI wykonanym po 3 lub 6 miesiącach. Natalizumab

Preparat	Wskazania	Dawkowanie	Uwagi
Interferon β -1a (Avonex)	CIS, RRMS	30 μg domięśniowo, 1/tydzień	
Interferon β -1a (Rebif)	RRMS	22 lub 44 μg podskórnice, 3 razy/tydzień	
Interferon β -1b (Betaferon)	CIS, RRMS, SPMS	250 μg podskórnice, co 2 dni	
Octan glatirameru (Copaxone)	RRMS	20 mg podskórnice, codziennie	
Natalizumab (Tysabri)	RRMS	300 mg dożylnie, co 4 tygodnie	Monoterapia u chorych z dużą aktywnością choroby mimo leczenia IFN- β . Pacjenci nieleczeni dotychczas, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią RRMS – co najmniej 2 ciężkie rzuty w ciągu roku
Mitoksantron	RRMS, SPMS	10–12 mg/m ² p.c. co 3 miesiące, dożylnie Skumulowana maksymalna dawka życiowa wynosi 140 mg/m ² p.c. Powyżej dawki skumulowanej 90 mg/m ² znacznie wzrasta toksyczność leku	Pacjenci z gwałtownie postępującą postacią RRMS (kilka rzutów w okresie roku poprzedzającego lub/i udokumentowany postęp choroby o co najmniej 2 punkty w skali EDSS) Pacjenci w fazie wtórnie przewlekłej, ale z udokumentowanym postępem choroby o co najmniej 1 stopień w skali EDSS w ciągu roku poprzedzającego
CIS – klinicznie izolowany zespół objawów sugerujących SM, RRMS – postać rzutowo-remisyjna SM, SPMS – wtórnie postępująca postać SM, p.c. – powierzchnia ciała			

Tabela 1. Dawkowanie i wskazania do stosowania leków zarejestrowanych do leczenia SM

i mitoksantron są lekami drugiego rzutu, zasady rozpoczynania leczenia tymi preparatami przedstawiono w tabeli 1^(1,2,5). Mimo wieloletnich obserwacji nie ustalono dotychczas jednoznacznie okresu trwania kuracji immunomodulującej. Dość powszechnie przyjmuje się, że leczenie powinno być stosowane tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści z takiej terapii. W trakcie leczenia należy oceniać aktywność kliniczną choroby, czyli częstość rzutów, progresję niesprawności oraz aktywność choroby w badaniu MRI. Jednocześnie należy kontrolować występowanie objawów ubocznych, głównie zmian skórnych w miejscach iniekcji, oraz przeprowadzać badania biochemiczne krwi (morfologia krwi, próby wątrobowe). Badania wykonuje się co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia i co 6 miesięcy w późniejszym okresie. Kontrolne badania MRI należy przeprowadzać po każdym 12 miesiącach lub w przypadku pełnej stabilności klinicznej po 24 miesiącach terapii. W przypadku braku efektu klinicznego lub utrzymujących się objawów ubocznych należy rozważyć zmianę leczenia. Decyzja o odstawieniu leku powinna być podjęta mniej więcej po rocznym leczeniu, ponieważ dopiero wówczas daje się zauważyć korzystny wpływ leku. Trzeba wówczas ocenić parametry kliniczne i objawy uboczne. Do parametrów klinicznych, które wskazują na konieczność zmiany leczenia, należą wystąpienie co najmniej jednego poważnego rzutu po pierwszych 6 miesiącach kuracji, systematyczne narastanie niesprawności ruchowej lub pojawienie się nowych ognisk demielinizacyjnych ze wzmocnieniem kontrastowym w trakcie trwania terapii. Działania niepożądane, które uniemożliwiają dalszą terapię, to trwale występowanie objawów paragrypowych z wysoką gorączką, spadek leukocytów <3000, który utrzymuje się po 50% redukcji dawkowania albo powraca po przywróceniu pełnego dawkowania, dwukrotny wzrost enzymów wątrobowych, który utrzymuje się po 50% redukcji dawkowania albo powraca po przywróceniu pełnego dawkowania, wystąpienie depresji z myślami samobójczymi, wystąpienie jakichkolwiek innych groźnych dla życia objawów prawdopodobnie związanych z leczeniem. Można

wtedy przerwać całkowicie leczenie albo zastosować u chorego inną opcję terapeutyczną, według następujących zasad: z terapii niską dawką interferonu beta przechodzimy do leczenia wysoką dawką, z terapii interferonem beta – do leczenia octanem glatirameru, z leczenia glatiramerem – do leczenia interferonem beta, z terapii glatiramerem bądź wysoką dawką interferonu – do leczenia mitoksantronem lub natalizumabem^(1,2,5,8).

PRZEBIEG POSTĘPUJĄCY

Leczenie postępujących postaci SM, szczególnie o aktywnym, agresywnym przebiegu, jest trudne i często nie pozwala na uzyskanie satysfakcjonującego wyniku. Podstawą terapii są leki immunosupresyjne, ale ich poważne działania niepożądane wymagają od lekarza podejmującego decyzję o zastosowaniu takiej terapii dokładnej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka oraz dopasowania kuracji do indywidualnej sytuacji chorego. Stosuje się mitoksantron, którego schemat podawania jest różny w zależności od doświadczeń i preferencji danego ośrodka. Jednorazowa dawka wynosi zazwyczaj 12 mg/m² powierzchni ciała, niemniej istnieją ośrodki, w których przyjmuje się schemat podawania 5, 8 lub 10 mg/m², zwłaszcza przy schematach z wcześniejszą indukcją. Drugim problemem jest wartość dawki skumulowanej. Maksymalna życiowa dawka skumulowana zaaprobowana przez FDA wynosi 140 mg/m² powierzchni ciała i takie dawki były często stosowane. Jednakże ostatnie zalecenia rekomendują obniżenie dawki skumulowanej do maksimum 100 mg/m² powierzchni ciała⁽²⁾. W Polsce dość często akceptuje się dawki skumulowane równe 140 mg niezależnie od powierzchni ciała. Bardzo różny jest także czas stosowania terapii mitoksantronem, który wynika z przyjętej w danym ośrodku dawki jednorazowej i dawki skumulowanej^(9,10).

Do leczenia wtórnie postępującej postaci SM rekomendowany jest również IFN β -1b (Betaferon). W wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą stosowanie tego preparatu istotnie spowalniało progresję choroby i narastanie niepełnosprawności

w czasie 27 miesięcy obserwacji, jednak przedłużenie okresu badań o kolejne 18 miesięcy wykazało mniejszą skuteczność stosowanego leczenia. Ponadto rezultaty ośrodków w Europie i Ameryce Północnej nie były w pełni zgodne. Obecnie uważa się, że lek ten może być używany w postępujących postaciach choroby, ale tylko wówczas, gdy łącznie ze stałą progresją pojawiają się zaostrzenia choroby i w badaniu MRI stwierdza się obecność aktywnych ognisk, wzmacniających się po podaniu gadoliny^(1,2).

W przypadku innych leków immunosupresyjnych nie przeprowadzono wiarygodnych badań, nie mają one też rejestracji do leczenia SM, choć są często używane na podstawie doświadczenia i obserwacji klinicznych. Bardzo często podawana jest azatiopryna w dawce 2-3 mg/kg masy ciała/dobę. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od niskich dawek i stopniowe zwiększanie do dawki optymalnej. Efekty terapii są widoczne po 6-12 miesiącach, czas trwania leczenia nie został określony – przy dobrej tolerancji może trwać kilka lat, jednakże skumulowana dawka nie powinna przekraczać 600 g. Przeciwwskazaniami są ciąża, przewlekłe schorzenia wątroby i przewlekłe infekcje. Należy monitorować parametry układu białokrwinkowego i pamiętać o zwiększonej tendencji do powstawania zmian nowotworowych. Stosowanie cyklofosfamidu w SM ma długą historię, ale obserwacje pochodzą z badań przeprowadzanych metodą próby otwartej. Wskazują, że jego skuteczność u chorych z postępującym przebiegiem SM nie jest pewna – wyniki badań nie są jednoznaczne. Nie ma jednolitego i akceptowanego schematu podawania. W Polsce jest znacznie rzadziej używany niż mitoksantron i często traktowany jako kolejny krok eskalacji leczenia agresywnych postaci SM. Może również doprowadzić do poważnych działań ubocznych. W odróżnieniu od mitoksantronu nie ma restrykcyjnego ograniczenia dawki leku do osiągnięcia dawki kumulacyjnej, mimo że ostatnio pojawiły się również spostrzeżenia, że całkowita dawka cyklofosfamidu nie powinna przekroczyć 30 g⁽⁹⁾. Podsumowując: zarówno terapia mitoksantronem, jak i cyklofosfamidem wymaga bardzo wnikliwej kwalifikacji pacjentów i systematycznego monitorowania kuracji leczniczej. Żaden z proponowanych leków nie przynosi znaczących korzyści w leczeniu postępującego SM i terapia takich chorych ogranicza się najczęściej do leczenia objawowego.

LECZENIE OBJAWOWE

SPASTYCZNOŚĆ

Leczenie spastyczności oprócz farmakoterapii powinno obejmować równoległe prowadzenie fizykoterapii i ćwiczeń rozciągających mięśnie. Przed rozpoczęciem leczenia należy wyeliminować czynniki nasilające spastyczność. Są to najczęściej infekcje dróg moczowych, przewlekłe zaparcia, ból czy gorączka. Lekami pierwszego rzutu to baklofen i tizanidyna. Dawki powinny się stopniowo zwiększać aż do osiągnięcia skuteczności terapeutycznej, niemniej należy pamiętać o osobniczej wrażliwości na oba preparaty, jak również o stosowaniu minimalnej skutecznej dawki. Maksymalna dawka baklofenu wynosi

80 mg/dobę, tizanidyny – 36 mg/dobę. Nie należy gwałtownie odstawiać leków podawanych w dużych dawkach, gdyż może to doprowadzić do szybkiego pogłębienia się spastyczności lub drgawek. Najczęściej występującym objawem ubocznym przy stosowaniu baklofenu jest senność, z kolei tizanidyna może powodować bradykardię i zaburzenia funkcji wątroby. Należy je monitorować, zwłaszcza przy współistnieniu innych terapii hepatotoksycznych⁽¹¹⁻¹³⁾. Jako lek obniżający napięcie, szczególnie w przypadku spastyczności współistniejącej z bólem, można stosować gabapentynę. Dawkę początkową 300 mg/dobę powinno się szybko zwiększyć do 1800 mg/dobę; maksymalne dawki to 3600 mg/dobę i wyższe. Pochodne benzodwiazepiny są skuteczne zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach z innymi lekami. Dawkę początkową należy stopniowo zwiększać do osiągnięcia efektu terapeutycznego, uwzględniając oczywiście wszystkie objawy uboczne. Ostatnio pojawiły się doniesienia o korzystnym wpływie kanabinooidów na obniżenie napięcia mięśniowego, niemniej wyniki nie są jednoznaczne⁽¹²⁾.

Przy braku skuteczności doustnego leczenia farmakologicznego można miejscowo podawać toksynę botulinową – dawka jest zależna od miejsca podania i rodzaju preparatu. Stosuje się również blokadę nerwów obwodowych fenolem. Korzystny efekt utrzymuje się różnie długo, najczęściej kilka miesięcy, przy czym iniekcje muszą być powtarzane. Skuteczną metodą jest dokonałowe podawanie baklofenu przez pompę infuzyjną – metoda najrzadziej stosowana ze względu na duże koszty i trudności techniczne.

ZMĘCZENIE

Problem dotyczy bardzo dużej grupy chorych na SM (około 80%). Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest określenie typu zmęczenia (zmęczenie nerwowo-mięśniowe jako wynik niedowładu, związane z depresją, zmęczenie w dzień jako efekt bezsenności w nocy lub ogólne znużenie). W zmęczeniu nerwowo-mięśniowym zaleca się przede wszystkim fizykoterapię i regularne ćwiczenia aerobowe. Przy zmęczeniu pojawiającym się przy wzroście temperatury ciała bardzo dobre efekty daje pływanie. Leki przeciwdepresyjne przynoszą korzyść w zmęczeniu z depresją. Zaburzenia snu wymagają konsekwentnego utrzymania rytmu snu i czuwania, a w razie potrzeby farmakoterapii preparatami nasennymi. W ogólnym znużeniu związanym z SM można zalecić amantadynę w dawce 100-200 mg/dobę. Podobne wskazania ma modafinil, który jednak jest w Polsce niedostępny⁽¹¹⁻¹³⁾.

ZABURZENIA CZYNNOŚCI DRÓG MOCZOWYCH

Występują u około 96% chorych na SM i dotyczą zaburzeń w oddawaniu moczu i zaburzeń gromadzenia moczu; mogą też mieć charakter mieszany. Przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego wskazane są dokładne badanie ogólne i posiew moczu oraz badanie urologiczne i urodynamiczne. Przy trudnościach w opróżnianiu pęcherza na skutek dysfunkcji mięśnia wypieracza stosuje się leki cholinomimetyczne – betanechol

(Urecholine) w dawce 10-25 mg 2-6 razy na dobę, neostygminy (Polstigminum) w dawce do 45 mg/dobę lub pilokarpinę w dawce 5-10 mg podskórną. W celu zmniejszenia napięcia wewnętrznego zwieracza pęcherza podaje się α -adrenolityki, np. prazosynę (Minipress, Polpressin) w dawce 6-20 mg/dobę, lub sympatykolityki, np. guanetydynę w dawce do 30 mg/dobę. Obniżenie napięcia mięśnia zwieracza zewnętrznego można uzyskać, stosując baklofen, diazepam, dantrolen czy tolperison. Zaburzenia gromadzenia moczu wynikające z nadmiernej aktywności mięśnia wypieracza pęcherza można leczyć preparatami antycholinergicznymi – oksybutyniną w dawce do 20 mg/dobę i tolterodyną w dawce do 4 mg/dobę. Można stosować także dopęcherzowe podawanie leków – oksybutyniny i toksyny botulinowej. Przy nietrzymaniu moczu, wynikającym z zaburzenia funkcji mięśnia zwieracza, zaleca się leki sympatykomimetyczne (Efedryna), w dawce do 100 mg/dobę, lub Gutron, w dawce do 15 mg/dobę. Można stosować trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – imipraminę w dawce 75 mg/dobę. W przypadkach niepoddających się leczeniu farmakologicznemu wskazane jest samocewnikowanie lub cewnik na stałe. Ze względu na częste współistnienie infekcji dróg moczowych przy zaburzeniach pęcherzowych korzystne jest przyjmowanie leków hamujących rozwój bakterii lub dużych dawek witaminy C^(12,13).

BÓL

Ostre i przewlekłe bóle neuropatyczne są częstym objawem SM. Zazwyczaj nie odpowiadają na typowe leczenie NLPZ. Największą skuteczność wykazuje gabapentyna w dawce do 1800 mg/dobę lub wyższej, zwłaszcza przy nerwobólu związanym z ogniskami rdzeniowymi. Karbamazepina i oksykarbazepina są szczególnie skuteczne przy neuralgii n. V lub uporczywych parastezjach. Dawki powinny być zwiększane powoli, do osiągnięcia efektu klinicznego. Należy pamiętać o możliwościach hiponatremii przy stosowaniu tych leków. W przypadku przewlekłych dyzestezi kończyn ordynuje się leki przeciwdepresyjne. Rzadko stosuje się chirurgiczne przecięcie korzeni tylnych lub dokanałowe podawanie morfiny czy innych leków⁽¹¹⁻¹³⁾.

DEPRESJA

Objawy depresyjne występują u chorych na SM znacznie częściej niż u osób zdrowych. Zasady leczenia są identyczne jak w przypadku innych pacjentów z objawami depresyjnymi. Najczęściej używa się trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny^(11,13).

ZABURZENIA POZNAWCZE

Pojawiają się u około 50% pacjentów i najczęściej dotyczą pamięci i uczenia się. Objaw ten może być powodem znacznych trudności w nauce czy pracy u chorego i nie należy go lekceważyć. Badania oceniające zaburzenia poznawcze w SM trwają od niedawna. Zaleca się stosowanie technik behawioralnych, psychologicznych i farmakoterapii. Najlepiej ocenionymi lekami są inhibitory acetylocholinesterazy. Stwierdzono, że donepezyl

poprawia pamięć i zdolność uczenia się u chorych⁽¹⁴⁾. Stosowanie terapii interferonem beta bądź octanem glatirameru może częściowo hamować pogłębianie się zaburzeń poznawczych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Rieckmann P., Toyka K.V., Bassetti C. i wsp.: Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group: Escalating immunotherapy of multiple sclerosis – new aspects and practical application. *J. Neurol.* 2004; 251: 1329-1339.
2. Wiendl H., Toyka K.V., Rieckmann P. i wsp.: Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J. Neurol.* 2008; 255: 1449-1463.
3. Neuhaus O., Kieseier B.C., Hartung H.P.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon-betas, glatiramer acetate, and mitoxantrone in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2007; 259: 27-37.
4. Goodin D.S.: Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: update and clinical implications. *Neurology* 2008; 71 (supl. 3): S8-S13.
5. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. i wsp.: AFFIRM Investigators: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 899-910.
6. Coyle P., Arnason B., Hurwitz B., Lublin F.: Optimizing outcomes in multiple sclerosis – a consensus initiative. *Mult. Scler.* 2009; 15 (supl.): S5-S35.
7. Hartung H.P., Gonsette R., König N. i wsp.: Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS): Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025.
8. Karussis D., Biermann L.D., Bohlega S. i wsp.: International Working Group for Treatment Optimization in MS: A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 61-71.
9. Rovaris M., Confavreux C., Furlan R. i wsp.: Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 343-354.
10. Le Page E., Leray E., Taurin G. i wsp.: Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008; 79: 52-56.
11. Henze T.: What is new in symptom management? *Int. MS J.* 2007; 14: 22-27.
12. Henze T., Rieckmann P., Toyka K.V.; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society: Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur. Neurol.* 2006; 56: 78-105.
13. Kesselring J., Beer S.: Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 643-652.
14. Christodoulou C., MacAllister W.S., McLinskey N.A., Krupp L.B.: Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? *CNS Drugs* 2008; 22: 87-97.