

Dagmara Mirowska-Guzel^{1,2}

Received: 10.08.2016
Accepted: 15.08.2016
Published: 30.09.2016

Rola rzutów oraz zasady stosowania glikokortykosteroidów w stwardnieniu rozsianym

Use of glucocorticosteroids in the management of multiple sclerosis relapses

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT), Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

² II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel, Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Centrum Badań Przedklinicznych, ul. Banacha 1b, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 116 61 60, 22 116 61 16, e-mail: dmirowska@wum.edu.pl

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego. W około 85% przypadków początkowo przebiega z rzutami i remisjami. Rzuty są typowym objawem stwardnienia rozsianego, ale częstość ich występowania w przebiegu choroby jest zmienna i nieprzewidywalna. We wczesnej fazie stan neurologiczny pacjenta po rzucie zwykle niemal całkowicie się poprawia; w późniejszych etapach kolejne rzuty mogą pozostawiać objawy resztkowe. Nie każde pogorszenie stanu neurologicznego jest rzutem. Może ono bowiem wynikać z infekcji lub być reakcją na stres – określa się je wtedy mianem „pseudorzutu”. W celu łagodzenia nasilenia i następstw rzutów oraz przyspieszenia poprawy stanu neurologicznego stosuje się glikokortykosteroidy. Z dotychczas opublikowanych obserwacji i badań wynika, że leki te mają wyłącznie działanie objawowe i nie wpływają na postęp niepełnosprawności w obserwacji odległej. Nie zapobiegają także kolejnym rzutom choroby. Glikokortykosteroidy nie muszą być podawane w przypadku każdego podejrzenia rzutu. Przed ich wdrożeniem należy wykluczyć inne przyczyny pogorszenia stanu neurologicznego, rozważyć korzyści oraz potencjalne ryzyko związane z chorobami współistniejącymi i przeciwwskazaniami. Wobec braku konsensusu dotyczącego wyboru preparatu, drogi podania i czasu trwania kuracji stosuje się różne schematy leczenia. Nie ma dowodów na to, że rodzaj preparatu, dawka i droga podania wpływają na skuteczność kliniczną glikokortykosteroidów. W artykule przedstawiono zasady podawania tych leków w stwardnieniu rozsianym, korzyści z tego wynikające i ograniczenia terapii.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, rzut, pseudorzut, glikokortykosteroidy

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic demyelinating disease of the central nervous system. At diagnosis, about 85% of patients with multiple sclerosis have a relapsing-remitting form of the disease. Relapses are the typical multiple sclerosis manifestation, yet their frequency during the disease's course is variable and unpredictable. Usually at the disease onset relapse symptoms resolve totally, whereas in the later period relapses leave permanent residual neurological deficits. Neurological worsening in the course of multiple sclerosis may have aetiology other than relapse. Recurrence of pre-existing symptoms of multiple sclerosis in the context of infection or stress is termed a pseudo-relapse. Glucocorticosteroids are used to improve neurological recovery after a relapse. In the light of the current knowledge they act exclusively to counteract the symptoms, and do not affect disability progression in long-term observation, nor do they prevent subsequent relapses. The use of glucocorticosteroids is not necessary with every case of neurological worsening. Other reasons for exacerbation or occurrence of symptoms should be excluded, such as infection, stress or disease fluctuation. Benefits and risk, including adverse effects, comorbidities and contraindications should be considered before applying glucocorticosteroids for multiple sclerosis relapses. There is no universal dosing regimen. The article presents general rules for glucocorticosteroid use in multiple sclerosis, discussing its advantages and limitations.

Key words: multiple sclerosis, relapse, pseudo-relapse, glucocorticosteroids

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Jej patogenezę nie została dotąd w pełni poznana, a wśród wielu czynników, które mogą być odpowiedzialne za wystąpienie SM, wymienia się predyspozycje genetyczne i czynniki środowiskowe (Ascherio i Munger, 2007; Disanto *et al.*, 2014).

Chociaż trudno przewidzieć przebieg SM, jego cechą charakterystyczną jest narastanie niepełnosprawności, zwłaszcza w późnej fazie choroby (Scalfari *et al.*, 2013).

RZUTY I ICH ROLA W SM

Typową cechą kliniczną SM, szczególnie w początkowym etapie, są rzuty. Wystąpienie rzutów o typowej lokalizacji anatomicznej pozwala w wielu przypadkach na rozpoznanie choroby ze znacznym prawdopodobieństwem (Scalfari *et al.*, 2010).

Rzutom w przebiegu SM nazywamy pogorszenie stanu neurologicznego, które charakteryzuje się obecnością nowego objawu lub nowych objawów albo nasileniem tych już istniejących oraz trwa co najmniej 24 godziny. Pogorszenie to powoduje wzrost wyniku w rozszerzonej skali niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale, EDSS), standardowo stosowanej w praktyce klinicznej, o co najmniej 1 punkt. Uważa się, że wystąpienie nowego objawu albo nowych objawów neurologicznych (ewentualnie nasilenie tych już trwających) w ciągu 30 dni od wcześniej rozpoznanego rzutu stanowi jego kontynuację oraz nie upoważnia do rozpoznania kolejnego rzutu i jego ponownego leczenia.

Pogorszenie stanu neurologicznego wynikające z infekcji lub będące reakcją na stres nie jest rzutem. Określa się je mianem „pseudorzutu”.

Częstość rzutów w przebiegu SM jest zmienna i nieprzewidywalna. Zazwyczaj osiąga szczyt w trzeciej i czwartej dekadzie życia oraz maleje wraz z wiekiem chorego i czasem trwania choroby (Tremlett *et al.*, 2008).

W początkowej fazie SM stan neurologiczny po rzucie zwykle niemal całkowicie się poprawia. W późniejszych etapach kolejne rzuty mogą pozostawiać objawy resztkowe.

W około 85% przypadków SM przebiega najpierw z rzutami i remisjami (Confavreux i Compston, 2005). Czas trwania fazy rzutowo-remisyjnej jest trudny do przewidzenia. Średnio u 80% chorych SM w ciągu 25 lat przechodzi w postać wtórnie postępującą z nakładającymi się rzutami albo bez nich (Lublin i Reingold, 1996; Scalfari *et al.*, 2010; Weinschenker *et al.*, 1989a). W pewnej grupie pacjentów następuje remisja, której rezultatem jest brak postępu choroby lub minimalna niepełnosprawność nawet po wielu latach trwania SM. W takich sytuacjach można rozpoznać tzw. łagodną postać SM (Correale *et al.*, 2012). Nadal nie istnieje jednoznaczna jej definicja. Według części autorów wyznacznikiem łagodnego przebiegu jest niska punktacja w EDSS (najczęściej $\leq 3,0$ lub $\leq 2,0$) w ciągu co najmniej 10 lat choroby (Ramsaransing

i De Keyser, 2006; Sayao *et al.*, 2007). Zdaniem innych ekspertów parametrem świadczącym o łagodnym przebiegu powinien być niski wskaźnik progresji – iloraz punktacji uzyskanej w EDSS i czasu trwania SM (Weinschenker *et al.*, 1989a). Należy zauważyć, że niekiedy, pomimo braku ewidentnego pogorszenia neurologicznego i rzutów, postęp choroby może dotyczyć tych czynności OUN, które są trudne do oceny neurologicznej, np. funkcji poznawczych.

Rola rzutów w progresji SM nie jest jasna. Rozpowszechnił się pogląd, że następstwa kolejnych rzutów kumulują się i prowadzą do niepełnosprawności, jednak wyniki przeprowadzonych do tej pory badań nie wskazują jednoznacznie i zgodnie na występowanie takiej zależności. W większości badań wykazano, iż rokowanie jest gorsze u osób z częstszymi rzutami w ciągu 2–5 lat od wystąpienia pierwszych objawów SM (Confavreux *et al.*, 2003; Kantarci *et al.*, 1998; Weinschenker *et al.*, 1989b) oraz u tych, u których czas między pierwszymi rzutami był krótszy (Confavreux *et al.*, 2003; Weinschenker *et al.*, 1989b). Z kolei Kremenchutzky i wsp. (2006) oraz Scalfari i wsp. (2010) zaobserwowali, że ryzyko przejścia choroby w fazę wtórnie postępującą i czas jej wystąpienia nie mają związku z całkowitą liczbą rzutów. U pacjentów doświadczających mniejszej liczby rzutów przed stwierdzeniem postaci wtórnie postępującej i u tych doświadczających mniejszej liczby rzutów w późniejszej fazie choroby (od trzeciego roku trwania SM do wystąpienia postaci wtórnie postępującej) istotnie wcześniej dochodziło do przejścia w fazę wtórnie postępującą (Scalfari *et al.*, 2010). Ci sami autorzy wskazali, iż postęp choroby jest niezależny od procesów immunologicznych typowych dla fazy rzutowo-remisyjnej SM (Scalfari *et al.*, 2010, 2013).

Wpływ rzutów o różnym nasileniu objawów oraz pochodzących z różnych anatomicznie lokalizacji na postęp niepełnosprawności nie został dotąd jednoznacznie określony. W związku z tym otwarte pozostaje pytanie, czy leczenie niektórych z nich może mieć większe znaczenie dla przebiegu SM od innych (Goodin *et al.*, 2016).

Objawy rzutu słabną lub znikają zwykle w czasie od kilku tygodni do 2–3 miesięcy, ale mogą się utrzymywać nawet przez rok (Hirst *et al.*, 2008). W celu łagodzenia objawów rzutów i przyspieszenia poprawy stanu neurologicznego standardowo stosuje się glikokortykosteroidy (GKS). Rzuty nieleczone ustępują samoistnie, lecz ich objawy zwykle utrzymują się dłużej niż tych leczonych.

GKS – CHARAKTERYSTYKA, ZASADY STOSOWANIA I ZAGROŻENIA

Glikokortykosteroidy są wykorzystywane w leczeniu wielu chorób autoimmunologicznych. Skuteczność tych leków wynika przede wszystkim z działania immunosupresyjnego (Arnason *et al.*, 2013). Należy pamiętać, że jako grupa GKS wpływają nie tylko na procesy metaboliczne, lecz także na gospodarkę wodno-mineralną. Modyfikacje budowy chemicznej mogą zmieniać siłę działania zarówno przeciwpalnego, jak i mineralnego. Na przykład w przypadku

metyloprednizolonu (MP) wprowadzenie grupy metylowej w położeniu 6a (przy węglu 6. drugiego pierścienia cykloheksanowego) pięciokrotnie wzmacnia działanie przeciwzapalne i dwukrotnie zmniejsza wpływ na gospodarkę mineralną (Langwiński i Kleinrok, 2003).

Pierwszym lekiem zastosowanym w celu zmniejszenia nasilenia objawów rzutów SM i skrócenia czasu ich trwania była adrenokortykotropina (ACTH) podawana domięśniowo (*i.m.*). W 1970 roku opublikowano wyniki badania klinicznego, w którym podawano *i.m.* ACTH lub placebo 197 chorym z rzutowo-remisyjną postacią SM. U pacjentów otrzymujących lek wykazano jego korzystny wpływ na szybkość poprawy w ciągu 4 tygodni obserwacji (Rose *et al.*, 1970). W latach 80. zastąpiono ACTH preparatami GKS podawanymi doustnie (*p.o.*), np. prednizolonem, a następnie tymi podawanymi dożylnie (*i.v.*), m.in. MP. W związku z brakiem konsensusu dotyczącego wyboru preparatu, drogi podania i czasu trwania kuracji stosuje się różne schematy leczenia. Do niedawna podejmowano próby terapii przedłużonej, w której po zastosowaniu preparatu *i.v.* kontynuowano leczenie doustnie (*p.o.*) w stopniowo zmniejszanych dawkach. Obecnie jednak zwykle nie zaleca się terapii przedłużonej, która nie przynosi dodatkowych korzyści, a może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (Perumal *et al.*, 2008).

Pomimo wspomnianego braku jednoznacznych zaleceń w leczeniu SM stosuje się zazwyczaj MP *i.v.* w dawce 500 lub 1000 mg przez 3–5 dni. Alternatywnie można podawać prednizon w dawce 60 mg na dobę przez 10 dni i następnie zmniejszać dawkę o 10 mg co 3 dni (Frohman *et al.*, 2007; Thrower, 2009) lub wdrożyć MP w odpowiednio mniejszej dawce (4 mg metyloprednizolonu odpowiadają 5 mg prednizonu). W ubiegłym roku opublikowano wyniki badania klinicznego, które wykazało, że skuteczność MP podawanego *p.o.* oraz *i.v.* jest podobna; ostateczną decyzję o drodze podania powinien podjąć lekarz (Le Page *et al.*, 2015).

Przy braku poprawy po typowych dawkach MP można również przedłużyć terapię do maksymalnie 10 dni lub, jeśli objawy się utrzymują, po dwutygodniowej przerwie zwiększyć dawkę i stosować 2000 mg MP codziennie przez 5 dni (Rieckmann *et al.*, 2004).

Analiza Cochrane wykazała, że preparaty GKS podane drogą doustną i dożylną charakteryzują się podobną skutecznością (Burton *et al.*, 2012).

GKS nie należy stosować w przypadku „pseudorzutów”, ponieważ nie ma danych świadczących o skuteczności takiego postępowania. Trzeba pamiętać, że objawy pogorszenia stanu neurologicznego mogą utrzymywać się przez pewien czas, np. po ustąpieniu infekcji – co nadal nie jest wskazaniem do natychmiastowego leczenia GKS. Ponowną ocenę stanu neurologicznego należy przeprowadzić po 30 dniach od zakończenia skutecznego leczenia przyczyny „pseudorzutu” (np. od uzyskania prawidłowego wyniku badania ogólnego moczu). Jeżeli objawy trwają, można rozważyć zastosowanie GKS.

Glikokortykosteroidy są uważane za leki bezpieczne. Dotychczas opublikowane metaanalizy badań, prowadzonych głównie w latach 80., wskazują na występowanie typowych

działań niepożądanych o nasileniu łagodnym albo umiarkowanym, które ujawniały się w trakcie terapii lub tuż po jej zakończeniu (Burton *et al.*, 2012; Filippini *et al.*, 2000). Trzeba jednak pamiętać o doniesieniach kazuistycznych dotyczących działań niepożądanych, również tych zagrażających życiu: reakcji anafilaktycznej (van den Berg *et al.*, 1997), zaburzeń rytmu serca (Vasheghani-Farahani *et al.*, 2011), autoimmunologicznego zapalenia wątroby (Takahashi *et al.*, 2008) i innych (praca przeglądowa Smoliński *et al.*, 2015). Częstość występowania poważnych działań niepożądanych GKS, w tym tych najpoważniejszych, nie została jeszcze dokładnie opisana (Miśkiewicz *et al.*, 2014).

KIEDY, JAK CZĘSTO I JAK DŁUGO STOSOWAĆ GKS W PRZEBIEGU SM?

Decyzja o zastosowaniu GKS zawsze powinna zostać dokładnie rozważona i klinicznie uzasadniona. Nie zaleca się podawania GKS w sposób przewlekły bądź regularny (np. przez kilka dni w miesiącu). Według obecnej wiedzy takie postępowanie nie zmniejsza ryzyka rzutów choroby ani nie ogranicza narastania niepełnosprawności (Ciccone *et al.*, 2008).

GKS nie muszą być podawane w przypadku każdego podejrzenia rzutu. Należy najpierw wykluczyć „pseudorzut”, rozważyć korzyści oraz potencjalne ryzyko związane z chorobami współistniejącymi i przeciwwskazaniami, np. cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, osteoporozą. Przed rozpoczęciem stosowania GKS w leczeniu rzutu SM zasadne jest wykonanie badań: morfologii krwi obwodowej, badań biochemicznych (w celu określenia glikemii i stopnia wydolności wątroby), oceny białka C-reaktywnego (CRP), badania elektrokardiograficznego (EKG) i pomiaru ciśnienia tętniczego. Ponadto warto ocenić ryzyko osteoporozy, a w uzasadnionych przypadkach – wykonać gastroscopię (Miśkiewicz *et al.*, 2014).

W miarę możliwości należy ograniczać liczbę stosowanych sterydoterapii. Zwykle przyjmuje się, że jeżeli w ciągu roku występuje więcej niż jeden rzut, wskazuje to na konieczność rozpoczęcia leczenia immunomodulującego lub zmiany dotychczas stosowanej terapii. Jak się wydaje, nie ma jednoznacznych ograniczeń dotyczących liczby lat, w ciągu których można stosować GKS. O ile rzuty nie pojawiają się częściej niż raz w roku, w uzasadnionych przypadkach wolno podawać GKS przez kolejne lata choroby. Trzeba jednak pamiętać, że w znacznym odsetku przypadków postać rzutowo-remisyjna przechodzi z czasem w postać przewlekłą postępującą, w której nadal mogą występować zaostrzenia. Na późniejszych etapach SM często obserwuje się brak klinicznej skuteczności GKS – i w takich sytuacjach nie ma podstaw do ich podawania. Trzeba raczej wdrażać inne leczenie objawowe, tak by zmniejszyć nasilenie dolegliwości zgłaszanych przez chorego.

GKS – WPŁYW NA POSTĘP NIEPEŁNOSPRAWNOŚCI

Jak wynika z dotychczas opublikowanych obserwacji i badań, leki te mają wyłącznie działanie objawowe. Nie istnieją dane,

które świadczyłyby o ich wpływie na postęp niepełnosprawności i rokowanie odległe. Ponadto GKS nie zapobiegają kolejnym rzutom choroby. W jednym z badań, które wskazały na brak wpływu GKS w przewlekłej obserwacji, 457 chorych z zapaleniem nerwu wzrokowego podzielono na trzy grupy, otrzymujące MP *i.v.* w dawce 1000 mg/d przez 11 dni lub prednizon *p.o.* w dawce 1 mg/kg m.c./d w stopniowo zmniejszanej dawce w ciągu 3 dni, lub placebo. Ocena ostrości widzenia wykazała szybszą poprawę u osób leczonych, ale po 6 miesiącach nie stwierdzano istotnych różnic między grupami (Beck *et al.*, 1992). Krótkoterminowy efekt (do 5 tygodni) działania GKS odnotowano także w analizie Cochrane (Filippini *et al.*, 2000). Jednocześnie autorzy podkreślili pilną potrzebę przeprowadzenia badań oceniających odległe korzyści i ryzyko stosowania tych leków oraz działania niepożądane w obserwacji długofalowej. Ponieważ nadal nie przeprowadzono takich wiarygodnych analiz, nie można z całą pewnością wykluczyć odległego wpływu GKS na niepełnosprawność. Nie ma również dowodów na to, że rodzaj preparatu, stosowana dawka i droga podania przekładają się na skuteczność kliniczną GKS (Goodin *et al.*, 2016).

ZMIANY PRZEBIEGU SM A STOSOWANIE GKS

W ostatnich 25 latach obserwuje się istotne zmiany w przebiegu SM. Wynika to z dwóch powodów. Pierwszy z nich to upowszechnienie badania mózgu metodą rezonansu magnetycznego i zmiany kryteriów rozpoznawania choroby (Przybek *et al.*, 2015). Pozwalają one na diagnozowanie SM na coraz wcześniejszym etapie, kiedy objawy nie są jeszcze tak ewidentne. Drugim czynnikiem jest wprowadzenie leków modyfikujących przebieg choroby. Coraz większa ich liczba i dostępność oraz coraz większe możliwości eskalacji terapii i wykorzystania leków drugiej, a nawet trzeciej linii, także u pacjentów niereagujących na leczenie standardowe, modyfikują naturalny przebieg SM. Wśród chorych kwalifikowanych do badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w SM na przestrzeni lat stwierdzano zmniejszenie liczby i wskaźnika rzutów (Uitdehaag *et al.*, 2011). Mniejsza liczba rzutów determinuje ograniczenie konieczności wdrażania GKS. Wydaje się jednak, że GKS nadal bywają stosowane zbyt pochopnie, szczególnie w sytuacjach, w których nie ma jasności co do etiologii pogorszenia stanu neurologicznego. Należy zaznaczyć, że według dotychczasowej wiedzy leki te mają jedynie działanie objawowe, a w związku z działaniami niepożądanymi, w tym potencjalnie groźnymi dla życia, nie powinny być nadużywane.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji lub rościć sobie do niej prawo. Autorka otrzymała wynagrodzenie za działalność doradczą oraz związaną z przygotowaniem wykładów konferencyjnych i artykułów naukowych w innym zakresie niż tematyka powyższego artykułu od następujących firm: Roche Polska, Novartis Polska, Bayer Polska, Biogen Polska.

Piśmiennictwo

- Arnason BG, Berkovich R, Catania A *et al.*: Mechanisms of action of adrenocorticotrophic hormone and other melanocortins relevant to the clinical management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 130–136.
- Ascherio A, Munger KL: Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61: 288–299.
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr *et al.*: A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 581–588.
- van den Berg JSP, van Eikema Hommes OR, Wuis EW *et al.*: Anaphylactoid reaction to intravenous methylprednisolone in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 813–814.
- Burton JM, O'Connor PW, Hohol M *et al.*: Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD006921.
- Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F *et al.*: Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD006264.
- Confavreux C, Compston A: The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassmann H *et al.* (eds.): *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone Elsevier, 2005: 183–272.
- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P: Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126: 770–782.
- Correale J, Ysrraelit MC, Fiol MP: Benign multiple sclerosis: does it exist? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 601–609.
- Disanto G, Dobson R, Pakpoor J *et al.*: The refinement of genetic predictors of multiple sclerosis. *PLoS One* 2014; 9: e96578.
- Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA *et al.*: Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD001331.
- Frohman EM, Shah A, Eggenberger E *et al.*: Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 618–626.
- Goodin DS, Reder AT, Bermel RA *et al.*: Relapses in multiple sclerosis: relationship to disability. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 6: 10–20.
- Hirst C, Ingram G, Pearson O *et al.*: Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 280–287.
- Kantarci O, Siva A, Eraksoy M *et al.*: Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. *Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG)*. *Neurology* 1998; 51: 765–772.
- Kremenchtzky M, Rice GP, Baskerville J *et al.*: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129: 584–594.
- Langwiński R, Kleinrok Z: Farmakologia hormonów przysadki i nadnerczy. In: Kostowski W, Herman ZS (eds.): *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Vol. 1, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003: 321–355.
- Le Page E, Veillard D, Laplaud DA *et al.*; COPOUSEP investigators; West Network for Excellence in Neuroscience: Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 974–981.
- Lublin FD, Reingold SC: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. *Neurology* 1996; 46: 907–911.
- Miśkiewicz P, Kryczka A, Ambroziak U *et al.*: Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe? *Endokrynol Pol* 2014; 65: 402–413.
- Perumal JS, Caon C, Hreha S *et al.*: Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008; 15: 677–680.
- Przybek J, Gniatkowska I, Mirowska-Guzel D *et al.*: Evolution of diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2015; 49: 313–321.
- Ramsaransing GSM, De Keyser J: Benign course in multiple sclerosis: a review. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 359–369.

- Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C *et al.*: Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group: Escalating immunotherapy of multiple sclerosis – new aspects and practical application. *J Neurol* 2004; 251: 1329–1339.
- Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF *et al.*: Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. ACTH vs. placebo – final report. *Neurology* 1970; 20: 1–59.
- Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H: Longitudinal follow-up of “benign” multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 2007; 68: 496–500.
- Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M *et al.*: Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013; 70: 214–222.
- Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A *et al.*: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133: 1914–1929.
- Smoliński Ł, Mirowska-Guzel D, Członkowska A: Działania niepożądane glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu rzutów stwardnienia rozsianego. *Farmakoter Psych Neurol* 2015; 31: 29–44.
- Takahashi A, Kanno Y, Takahashi Y *et al.*: Development of autoimmune hepatitis type 1 after pulsed methylprednisolone therapy for multiple sclerosis: a case report. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5474–5477.
- Thrower BW: Relapse management in multiple sclerosis. *Neurologist* 2009; 15: 1–5.
- Tremlett H, Zhao Y, Joseph J *et al.*: UBCMS Clinic Neurologists: Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1368–1374.
- Uitdehaag BMJ, Barkhof F, Coyle PK *et al.*: The changing face of multiple sclerosis clinical trial populations. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1529–1537.
- Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L *et al.*: Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; 309: 75–78.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP *et al.*: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989a; 112: 133–146.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP *et al.*: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989b; 112: 1419–1428.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

(“Current Neurology”)

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztcie.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych. W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
 - Drogą mailową: redakcja@neurologia.com.pl.
 - Telefonicznie: 22 651 97 83.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.neurologia.com.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Aktualności Neurologiczne”

(“Current Neurology”)

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC SA Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
5. The order should be send via e-mail at: redakcja@neurologia.com.pl.