

ZDROWIE I JEGO UWARUNKOWANIA

ROZDZIAŁ II

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Department of Neurology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

EWA BELNIAK, IWONA HALCZUK, PIOTR BELNIAK,
PAWEŁ HALCZUK, MARTA TYNECKA-TUROWSKA,
KONRAD REJDAK

Leczenie w stwardnieniu rozsianym – podejście holistyczne

Treatment of multiple sclerosis – holistic dimension

Słowa kluczowe; stwardnienie rozsiane, leczenie rzutu, leki immunomodulujące, leczenie objawowe

Key words: multiple sclerosis, treatment of relapses, immunomodulatory drugs, symptomatic treatment

Stwardnienie rozsiane (SM) jest chorobą autoimmunologiczną narządowo-swoistą, w której do tej pory nie udało się znaleźć skutecznego leczenia przyczynowego. W ostatnich latach dokonał się wyraźny postęp w leczeniu stwardnienia rozsianego, który wiąże się to przede wszystkim z wprowadzeniem do leczenia tej choroby preparatów immunomodulujących. W badaniach wieloośrodkowych wykazano, że leki te zmniejszają częstość rzutów choroby, oraz hamują postęp deficytu neurologicznego. Leki immunomodulujące stosuje się przede wszystkim w postaci rzutowej SM, a w mniejszym stopniu — w postaciach przewlekłych choroby (SP SM i PP SM). W ostatnim czasie wzrosło również ponownie zainteresowanie lekami cytostatycznymi o działaniu immunosupresyjnym, w związku z korzystnymi wynikami leczenia SM za pomocą mitoksantronu.

Leczenie objawowe, dostosowane do aktualnych potrzeb pacjenta, jest bardzo istotnym, a w niektórych okresach choroby, najistotniejszym kierunkiem terapii stwardnienia rozsianego. Leczenie objawowe może znacznie poprawić jakość życia chorego, ponadto powinno chronić przed wtórnymi komplikacjami wynikającymi z istniejącej niesprawności. Leczenie objawowe obejmuje m.in. zwalczanie spastyczności, zaburzeń czynności zwieraczy, zaburzeń seksualnych, zespołów bólowych, objawów napadowych, depresji, zaburzeń koordynacji i drżenia, zaburzeń równowagi, zespołu zmęczenia. Dodatkowo specjaliści, tacy jak psychologowie, fizjoterapeuci, terapeuci zajęciowi pomagają w problemach z poruszaniem się, koordynacją, nietrzymaniem moczu oraz pamięcią i koncentracją.

LEKI MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY

Mimo znacznego rozwoju nauki do tej pory nie wynaleziono leku, który spowodowałby wyleczenia SM. Istnieją jednak leki, które mogą wpływać na naturalny przebieg chorób. Większość z tych leków jest skuteczna tylko w postaci rzutowo-remisyjnej choroby; Powodują zmniejszenie częstości rzutów, zmniejszają ich ciężkość oraz w pewnym stopniu opóźniają narastanie niepełnosprawności. Do tego typu leków należą leki o działaniu immunomodulującym i immunosupresyjnym

Leki immunomodulujące są preparatami, które w pewnym stopniu "przywracają prawidłową czynność układu odpornościowego". Nie są w stanie wyeliminować przyczyn choroby, lecz poprzez wpływ na różne mechanizmy immunologiczne sprawiają, że rzuty choroby stają się rzadsze, ich przebieg – łagodniejszy, a narastanie niesprawności chorego wolniejsze. Do leków tego typu należą:

Interferony beta [2], które zmniejszając liczbę aktywnych limfocytów limfocytów. Stosowane są preparaty interferonu beta-1b podawane w formie zastrzyków podskórnych co drugi dzień lub raz na 2 tygodnie (pegylowana forma interferonu) i interferonu beta-1a podawany w formie zastrzyków domięśniowych jeden raz w tygodniu lub w formie zastrzyków podskórnych 3x w tygodniu. Wskazaniem do leczenia interferonami jest klinicznie pewne stwardnienie rozsiane przebiegające z rzutami i remisjami, gdyż na podstawie badań naukowych stwierdzono, iż tylko u takich pacjentów leki te są skuteczne [3, 11]. Objawy uboczne, które mogą wystąpić przy leczeniu preparatami interferonu beta to objawy rzekomo grypowe (gorączka, bóle mięśniowe i stawowe, bóle głowy), miejscowe odczyny skórne, przejściowy wzrost napięcia mięśniowego, objawy depresyjne, oraz obniżenie poziomu leukocytów (białych ciałek krwi) i zaburzenia funkcji wątroby..

Octan glatirameru [12, 13] jest związkiem syntetycznym, mieszaniną polipeptydów immunochemicznie podobnych do białka mieliny, Lek ten podawany jest w formie zastrzyków podskórnych podawanych codziennie (dawka 20mg) lub 3 razy w tygodniu (dawka 40mg). Tolerancja leku jest zazwyczaj dobra, nie powoduje on objawów grypowych, mogą jednak występować zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia. Preparat ten stosowany jest tylko w postaci z rzutami i remisjami i uważa się, że ma podobną skuteczność w zmniejszaniu częstości rzutów do interferonów.

Fumaran dimetylu [19] – lek doustny - dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy dziennie, po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Objawy uboczne występujące bezpośrednio po przyjęciu leku to *nagle zaczerwienienie skóry*, zaburzenia żołądkowe (nudności, biegunki, bóle brzucha), ale również limfopenia.

Natalizumab [9, 10, 17] jest pierwszym zarejestrowanym do leczenia przeciwciałem monoklinalnym, które hamuje migrację limfocytów T z krwi do tkanek. Lek ten jest podawany dożylnie we wlewie jeden raz w miesiącu. Ze względu na to, że może powodować bardzo poważne działania uboczne w postaci szybko postępują-

cego wieloogniskowego uszkodzenia mózgu obecnie zalecany jest, jako lek II rzutu, tj u osób, u których których/których leki immunomodulujące są nieskuteczne. Badania wskazują, że natalizumab powoduje zmniejszenie częstości rzutów o ok. 68%, ma również pozytywny wpływ na opóźnienie narastania niesprawności.

Fingolimod jest agonistą receptora S1P pierwszym lekiem doustnym w leczeniu SM podawanym 1 raz dziennie. Powoduje redukcję częstości rzutów o 54-60%. Pacjentów badania FREEDOMS wynika, że po 2 latach leczenia 70-75% pacjentów jest wolnych od rzutów, a redukcja ryzyka potwierdzonej 3 miesięcznej progresji wynosi 30-32%, [14] Objawy uboczne to limfopenia – czasem bardzo znaczna, infekcje, bradykardia, obrzęk płamki żółtej, wzrost poziomu enzymów wątrobowych [15]

W ostatnich latach zostały zarejestrowane kolejne bardzo obiecujące leki immunomodulujące do których należą: alemtuzumab, laquinimod [5, 6], daclizumab – nie są one jednak jeszcze refundowane w Polsce

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

Jednym z leków zarejestrowanych do leczenia wtórnie i pierwotnie postępującej postaci SM oraz postaci rzutowej jest Mitoxantron [4]. Mitoxantron jest znany jako dobrze tolerowany lek cytostatyczny, jednakże jak każdy lek z tej grupy posiada skutki uboczne. Najczęściej występującymi objawami ubocznymi są nudności i wymioty, które można hamować podając profilaktycznie leki przeciwwymiotne. Immunosupresyjne działanie mitoxantronu może powodować obniżenie liczby leukocytów, co z kolei może wywoływać większą wrażliwość na infekcje. Innym objawem ubocznym jest obniżenie liczby płytek krwi, co może powodować zaburzenia krzepnięcia krwi, objawiające się krwawieniami z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, oddawaniem moczu czy stolca podbarwionego krwią. Niekiedy w trakcie leczenia może wystąpić biegunka. Ważnym objawem ubocznym jest uszkodzenie serca spowodowane przez to, że część leku może się gromadzić w mięśniu sercowym. Z tego powodu celem wczesnego wykrycia takiego powikłania w trakcie leczenia kilkakrotnie jest wykonywane badania ultrasonograficzne serca (ECHO serca) z oceną tzw. frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Przy niskich parametrach tej frakcji leczenie zostaje wstrzymane lub odstawione. Szczególną ostrożność należy zachować u chorych z chorobą nowotworową w wywiadzie.

W leczeniu SM, szczególnie w leczeniu postępujących postaci stosowane są również inne leki immunosupresyjne jednakże ich skuteczność nie jest w pełni potwierdzona. Ponadto należy pamiętać, że wszystkie leki immunosupresyjne osłabiają odporność, co zwiększa możliwość infekcji a ponadto mogą działać na układ rozrodczy i płód.

LECZENIE RZUTÓW

Standardem leczenia rzutu u chorego na SM jest podanie kortykosterydów. Zwyczaj stosowany jest metylprednizolon podawany we wlewach dożylnych 500-1000mg jeden raz dziennie przez 3 do 5 dni, lub prednizon 1mg/kg/dobę 7-10 dni. Na podstawie wyników metaanalizy prób klinicznych wykazano, że sterydy powodują skrócenie okresu zaostrzenia choroby, nie mają wpływu na poprawę długoterminową, brak jest różnicy w skuteczności terapii w zależności od drogi podania leku i brak skuteczności w postaciach postępujących. Stosując kortykosterydy należy pamiętać o przeciwwskazaniach (zakażenia, źle leczona cukrzyca, psychozy) i objawach ubocznych. Ze względu na liczne działania uboczne, oraz świadomość, że sterydy nie mają wpływu na postęp choroby i działają skutecznie tylko w okresie rzutu nie zaleca się przewlekłego (wielotygodniowego a nawet wielomiesięcznego) przyjmowania tych leków.

LECZENIE OBJAWOWE

Leczenie objawowe jest strategią wielodyscyplinarną (leczenie farmakologiczne, chirurgiczne, rehabilitacja, psychoterapia) i powinno być możliwie jak najbardziej skuteczne, aby poprawić funkcjonowanie pacjentów, zapobiegać powikłaniom a przede wszystkim poprawić komfort życia chorych na SM [1, 7, 8, 16, 18]

SPASTYCZNOŚĆ

Wzmożone napięcie mięśniowe o typie spastyczności występuje u około 60% chorych na SM. Przyczyną spastyczności jest m.in. zaburzenie równowagi między bodźcami z wstępujących i zstępujących dróg pobudzających i hamujących w mózgu i rdzeniu kręgowym. Jednym z neuroprzekaźników jest kwas gamma-aminomasłowy. Spastyczność w znacznym stopniu nasila niesprawność, pogarsza zdolność poruszania się i aktywność pacjentów, powodując zaburzenia chodu, dyskomfort lub dolegliwości bólowe, a w bardziej zaawansowanych stadiach przykurcze stawowe. Z drugiej strony przy obecności niedowładu spastyczność daje stabilizację kończyny niedowładnej. Z tego powodu spastyczność powinna być poddana leczeniu jedynie w sytuacjach, gdy stanowi źródło bólu, zaburza codzienne funkcjonowanie lub powoduje przykurcze.

Leczenie należy rozpocząć do usunięcia czynników nasilających spastyczność (ból, infekcje układu moczowego, zaleganie moczu, leki-SSRI, INF beta). Ważne znaczenie ma fizjoterapia (ćwiczenia rozciągające, aerobowe, metody Bobach, Voita, Brunnstrom), niestety u większości pacjentów jest to metoda niewystarczająca. Konieczne staje się zastosowanie leczenia farmakologicznego: Baklofen, Tizanidyna, Tolperizon, Benzodiazepiny (tetrazepam, diazepam), Dantrolen..

U części pacjentów spastyczność może być oporna na leczenie. Jeżeli spastyczność dotyczy pojedynczych mięśni lub kilku grup mięśniowych, albo powoduje powstawanie przykurczów skuteczne jest miejscowe podanie Toksyny botulinowej

typu A. Toksyna botulinowa powoduje przejściowe zaburzenie transmisji nerwowo-mięśniowej poprzez zahamowanie transportu acetylocholinę z pęcherzyków w zakończeniach synaptycznych, przez wiązanie białek transportujących acetylocholinę. Efekt działania utrzymuje się przez około 12-16 tygodni, po tym okresie wstrzyknięcia należy powtórzyć. W spastyczności miejscowej można również stosować blokady nerwów obwodowych za pomocą fenolu. Jest metoda tansza od TXB, efekt utrzymuje się dłużej (10-16 miesięcy), ale wadą są objawy uboczne w postaci uszkodzenia również nerwów czuciowych, co daje w rezultacie bolesne dysestezje, a uszkodzenie naczyń może powodować nieodwracalne niedokrwienie.

W przypadku spastyczności uogólnionej lub odpornej na leczenie doustne skuteczne może być zastosowanie pompy baklofenowej. Przed implantacji urządzenia należy podać dokanałowo dawkę próbną 50-100 mg

U części chorych konieczne może być zastosowanie leczenia operacyjnego (przecięcie i plastyka ścięgien, przecięcie korzeni nerwowych), lub dokanałowe podanie fenolu, które powoduje uszkodzenie korzeni łądźwiowo-krzyżowych dające w rezultacie przekształcenie niedowładu spastycznego w wiotki z utratą funkcji pęcherza i zaburzeniami czucia..

ZABURZENIA PĘCHERZOWE

Zaburzenia dotyczące funkcji pęcherza moczowego jedynie w 1-12% przypadków początkowym objawem SM. W trakcie przebiegu choroby dotyczą one jednak 75-90% chorych. Około 20% chorych ma trudności z gromadzeniem moczu tj. przymusowe parcie na mocz, częste i/lub mimowolne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu, 30% trudności z oddawaniem moczu tj. trudności w opróżnianiu pęcherza i zatrzymanie moczu. a u 50% występują zarówno trudności z utrzymaniem moczu jak i z oddawaniem moczu.

Zaburzenia czynności pęcherza w początkowym okresie choroby są spowodowane stanami związanymi z nadmierną lub niedostateczną czynnością mięśnia wypieracza, mięśnia zwieracza wewnętrznego lub mięśnia zwieracza zewnętrznego pęcherza. W późniejszym okresie pęcherz jest hiperaktywny i występuje dyssynergia pęcherzowo-zwieraczowa w której skurczowi wypieracza nie towarzyszy jednocześnie rozluźnienie zwieracza zewnętrznego lub rzadziej wewnętrznego. Powoduje to niedostateczne opróżnienie pęcherza i zaleganie moczu.

Leczenie zaburzeń czynności pęcherza powinno być poprzedzone dokładnymi badaniami. W pierwszej kolejności powinno to być badanie urologiczne w celu wykluczenia schorzeń dróg moczowych. Następnym etapem są badania urodynamiczne. Prosty test sprawdzającym zaleganie moczu jest cewnikowanie pęcherza zaraz po oddaniu moczu. Dokładniejszym badaniem pozwalającym na określenie ciśnienia śród-pęcherzowego, ciśnienia tłoczni brzusznej i wypieracza moczu oraz przepływ przez cewkę moczową jest cystometria. W badaniu tym najczęściej stwierdzanymi nieprawidłowościami są: zaleganie moczu, zmniejszenie lub zwiększenie pojemności pęcherza, zmniejszenie lub brak pobudliwości mięśnia wypieracza moczu oraz zwolnione opróżnianie pęcherza.

Na podstawie badania cystometrycznego można wyróżnić kilka typów pęcherza: hipertoniczny (chorzy skarżą się na częste oddawanie moczu), normotoniczny, hipotoniczny ze zwiększeniem pojemności, obniżeniem napięcia błony mięśniowej i zniesieniem czucia, zmienny (okresowe skargi na częste oddawanie moczu), atoniczny (skargi na zapoczątkowanie mikcji, bolesne zaleganie moczu, rozpieranie pęcherza moczowego)

Leczenie w okresie początkowym, gdy zaleganie moczu po opróżnieniu pęcherza nie przekracza 100ml polega na ograniczeniu przyjmowania płynów i regularnym opróżnianiu pęcherza.

W okresie późniejszym rodzaj leczenia i podawanych leków uzależniamy od typu zaburzeń pęcherzowych.

TRUDNOŚCI Z UTRZYMANIEM MOCZU (ZABURZENIA GROMADZENIA MOCZU)

Przy trudnościach z utrzymaniem moczu na tle nadmiernej aktywności m. wypieracza pęcherza (pęcherz spastyczny, neurogeny, autonomiczny; przyczyną jest utrata korowej kontroli odruchu rdzeniowego oddawania moczu) stosujemy leki cholinolityczne, Oxybutynina, Tolterodine, oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (Imipramina). Należy pamiętać, że skutkiem ubocznym leczenia może być zaleganie moczu. W przypadku zaburzeń gromadzenia moczu można również podjąć próbę zastosowania przed snem syntetycznych analogów wazopresyny np. desmopresyny, które zmniejszają wytwarzanie moczu). W niektórych przypadkach istnieje konieczność zastosowania leczenia miejscowego, poprzez dopęcherzowe podanie oxybutyniny oraz kapsaicyny (ostrzy składnik chili) czy resiniferatoksyny (ekstrakt z *Euphorbia resinifera*, 1000x silniejsze działanie od capsaicyny), które działają poprzez toksyczne uszkodzenie pozazwojowych włókien C; Efekt działania utrzymuje się 1do 6 m-cy. Niekiedy podawana jest również Toksyna botulinowa do mięśnia wypieracza

Jeżeli zaś objawy są spowodowane zaburzoną czynnością mięśnia zwieracza stosujemy leki sympatykomimetyczne - midodryna; efedryna lub leki trójcykliczne p/depresyjne (Imipramina - nocna dawka)

W uporczywym nietrzymaniu moczu pomocne jest zakładanie tzw. cewników zewnętrznych u mężczyzn, czy pieluchomajtek.

TRUDNOŚCI W OPRÓŻNIANIU PĘCHERZA, ZALEGANIE MOCZU

Przy zatrzymaniu moczu na skutek hipo lub arefleksji m. wypieracza wymagane jest zwiększenie ciśnienia śródpęcherzowego poprzez stosowanie cholinomimetyków, lub poprzez próbę Valsalvy

Przy nadmiernej aktywności zwieraczy, rozluźnienie zwieracza wewnętrznego można uzyskać stosując leki blokujące receptory alfa-1 adrenergiczne: doksazosyna, alfuzosyna, tamsulosin.

Przy wzmożonym napięciu m. zwieracza zewnętrznego obserwuje się oddawanie małych porcji moczu przy pełnym pęcherzu (ischiuria paradoxa) i trudności w zapo-

czątkowaniu mikcji. Obniżenie napięcia m. zwieracza zewnętrznego można uzyskać stosując baklofen, tetrazepam, tyzanidynę, lub miejscowe iniekcje BNT-A).

Utrudnione oddawanie moczu, niedostateczna i przerywana mikcja może występować również przy spastyczności m. krocza. W leczeniu stosujemy wówczas Baklofen, benzodwazepiny.

Poza leczeniem farmakologicznym w stanach zatrzymania moczu należy wypracować proste techniki ułatwiające zapoczątkowanie i dokonanie mikcji takie jak lekkie uderzenia w okolicę nadłonową, drażnienie wewnętrznej części ud. U chorych, u których zabiegi te są nieskuteczne konieczne jest jałowe, powtarzane co 5-8 godzin cewnikowanie. Cewnikowanie o stałych porach dnia powoduje obkurczanie się pęcherza i pozwala na wyrobienie odruchu opróżniania pęcherza. Po 1-2 tygodniach takiego postępowania chory może zacząć oddawać mocz po zastosowaniu ucisku w okolicy nadłonowej. Założenie cewnika na stałe (wymiana co 2 tygodnie) jest ostatecznością. Długotrwałe utrzymywanie cewnika może spowodować bolesne zmiany nadżerkowe w cewce moczowej i utrudniać wymianę cewnika. Niekiedy konieczne staje się założenie przetoki nadłonowej.

Dużym problemem zarówno przy zaleganiu moczu (powyżej 100ml) jak i przy stosowaniu cewnikowania są infekcje dróg moczowych. Zapobieganie im polega na przyjmowaniu leków hamujących rozwój flory bakteryjnej. Prosty i bezpiecznym sposobem jest podawanie dużych dawek (do 4g dziennie) witaminy C, urosept.

ZABURZENIA SEKSUALNE

Zaburzenia funkcji seksualnych u chorych z SM występują częściej niż w innych chorobach przewlekłych i obserwuje się je u ponad 70% pacjentów z SM. Dysfunkcja czynności płciowych obserwowana jest zarówno u mężczyzn (23 - 85%; zaburzenia erekcji, ejakulacji, obniżone libido i zdolność odczuwania orgazmu) jak i u kobiet (> 70%; zwykle obniżone libido). Częstość i nasilenie zaburzeń jest proporcjonalne do czasu trwania choroby, nasilenia niesprawności (ocenianej w skali EDSS), objętość zmian demielinizacyjnych w OUN.

Zaburzenia seksualne mogą być wynikiem bezpośredniego uszkodzenia układu nerwowego (zmiany demielinizacyjne w rdzeniu kręgowym i mózgu, mogą stanowić objawy wtórne do objawów stwardnienia rozsianego (spastyczność, zaburzenia czynności zwieraczy, ból, zespół zmęczenia), mogą stanowić objaw uboczny stosowanych leków (np. baklofen, benzodiazepiny, SSRI, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne; neuroleptyki fenotiazynowe, beta blokery; antagoniści receptora H2; digoksyna, alfa1 blokery; glikokortykosteroidy, progestageny), albo mieć podłoże psychosomatyczne

Leczenie zaburzeń funkcji seksualnych powinno obejmować usunięcie lub zminimalizowanie objawów SM: męczliwość, spastyczność, ból, zaburzenia zwieraczy, zaburzenia nastroju, modyfikację stosowanego leczenia objawowego (jeżeli jego objawem ubocznym jest leczenie jest dysfunkcja seksualna), psychoterapia, terapia wspomagająca, oraz farmakoterapia. W leczeniu farmakologicznym stosowane są selektywne inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), które poprzez hamowanie rozkładu cyklicznego GMP umożliwiają i przedłużają rozkurcz mięśni gładkich

naczyń i napływ krwi do ciał jamistych prącia (sildenafil, verdenafil, tadalafil)
Można również podawać docewkowo prostaglandynę PGE1 (aprostadil) o bezpośrednim działaniu na naczynia krwionośne ciał jamistych

ZESPOŁY BÓLOWE

Na różnego rodzaju zespoły bólowe uskarża się od 29 do 86% chorych z SM.

Zespoły bólowe w oparciu o kryteria patofizjologiczne można podzielić na nocyceptywne (somatyczne/wisceralne) np. bóle kręgosłupa, bolesne skurcze mięśni, bolesne skurcze pęcherza; neuropatyczne (wynikające z pierwotnego uszkodzenia lub dysfunkcji obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego; wzrost gęstości i modyfikacja kanałów jonowych sodowych i wapniowych spowodowana demielinizacją, powodująca powstanie ekotopowych miejsc generacji sygnału odczuwanego jako ból) np. dysestezje i parestezje, neuralgia n. V, allodynia, hyperelgesia, oraz psychogenne.

U chorych na SM zespoły bólowe mają najczęściej (85%) charakter przewlekły (bolesne dysestezje kończyn, bóle kręgosłupa, bolesne kurcze podudzi), rzadziej są to zespoły ostre (neuralgia nerwu trójdzielnego, objaw Lhermitte'a, napadowe kurcze toniczne kończyn)

Najbardziej praktyczny wydaje się podział zespołów bólowych na „pierwotne” (ból jako bezpośrednie następstwo SM, nole neuropatyczne) takie jak np PZNW, neuralgia n. V, napadowe dyskinezy z bolesnymi skurczami mięśni, objaw Lermitta, przewlekłe bolesne dys- i parestezje, bóle wzgórzowe i pseudokorzeniowe; „wtórne”, które wynikają z powikłań i innych objawów choroby: bóle mięśniowe i stawowe wynikające ze spastyczności, przykurczów, zaburzenia pęcherza moczowego i zaparcia, odleżyny, uszkodzenia nerwów obwodowych (źle dobrane zaopatrzenie ortopedyczne), oraz zespoły bólowe spowodowane leczeniem (np. INF)

Jednym z najczęściej rozpoznawanych neuropatycznych zespołów bólowych jest neuralgia nerwu trójdzielnego. U podstaw jest patofizjologii leżą ekotopowe wylądowania spowodowane przez obecność plaki demielinizacyjnej w miejscu wejścia nerwu do mostu.. Lekiem z wyboru w leczeniu neuralgii n. V jest karbamazepina (300-1600mg), która działa na zależne od napięcia kanały sodowe. Inne leki to lamotrygina (dawka 50-500mg; blokowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych, oraz zmniejszenie uwalniania neurotransmiterów pobudzających), gabapentyna (300-2400mg), baklofen, topiramata, oxcarbamazepina, kwas walproinowy. U niewielkiej grupy pacjentów wykazano skuteczność podawania analogu PGE1 – (misoprostol) w dawce do 600mg/dobę, który teoretycznie powinien działać nocyceptywnie poprzez wpływ na przewodzenie w kanałach wapniowych i uwalnianie substancji P. jego działanie opiera się raczej na wpływie na komórki immunologiczne, takie jak makrofagi, które hamują cytokiny pozapalne i w ten sposób hamują zapalenie w plakach demielinizacyjnych.

W przypadkach opornych na leczenie farmakologiczne pozostaje zastosowanie leczenia chirurgicznego (rizotomia, termokoagulacja, iniekcje glicerolu, dekompresja naczyniowa, radiochirurgia)

Najczęściej opisywanym przewlekłym zespołem bólowym u chorych na SM są przewlekłe bolesne dys- i parestezje. Opisywane są one jako ciągły dyskomfort w postaci symetrycznego lub asymetrycznego palenia głównie w dystalnych częściach kończyn. U podstawy tych dolegliwości leży generacja sygnałów ekotopowych w uszkodzonych aksonach i zaburzenia równowagi między zstępującymi włóknami pobudzającymi i hamującymi. Lekami z wyboru są trójcykliczne leki p/depresyjne (amitryptylina 50-75mg/dobę), które działają na poziomie synaptycznym, zwiększając transmisję serotonergiczną i noradrenergiczną i wpływając na kanały sodowe. Efektywne bywają też niektóre leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina, gabapentyna, lamotrygina, topiramata, jak również amantadyna, morfina i stosowana miejscowo kapsaicyna.

Zespoły napadowe takie jak napadowa dyzartria i ataksja, skurcze toniczne czy objaw Lermitta poddają się leczeniu karbamazepiną, lub gabapentyną. W przypadku padaczki, która występuje u 5-13% chorych na SM, a która spowodowana jest ogniskami demielinizacji zlokalizowanymi podkorowo należy zastosować typowe leki przeciwpadaczkowe

DEPRESJA

Występuje u 25-60% chorych na SM, a u ok. 22% jest to depresja ciężka, której często towarzyszą próby samobójcze (7.5 razy częściej niż w populacji generalnej). Uważa się, iż na powstanie depresji u chorych z SM mogą mieć wpływ następujące czynniki: Lokalizacja zmian demielinizacyjnych, zaburzenia immunologiczne i endokrynologiczne, czynniki genetyczne i czynniki jatrogenne (sterydy, INF beta). W leczeniu depresji u chorych z SM najbardziej skuteczne wydają się być inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, sertralina (zoloft), tianeptyna) oraz trójpierścieniowe leki p/depresyjne, które oddziałują również skutecznie na inne objawy SM takie jak np. zaburzenia pęcherzowe.

ZABURZENIA KOORDYNACJI I DRŻENIE

Występują w 50% populacji pacjentów. Jest to zwykle drżenie mózdkowe lub drżenie rubralne. Są to objawy źle poddające się leczeniu.

W leczeniu farmakologicznym stosujemy: benzodwiazepiny (klonazepam 2-6mg/dobę), izoniazyd (toksyczne działanie na komórki mózdku; 600-1200 mg/dobę), propranolol, prymidon, gabapentyna, acetazolamid, glutetimid, toksyna botulinowa (miejscowo przy drżeniu głowy)

Przy bardzo zaawansowanym drżeniu może być konieczne leczenie chirurgiczne – stereotaktyczne (talamotomia, elektrostymulacja jądra brzuszego pośredniego wzgórza)

Leczenie usprawniające,

ZESPÓŁ ZMĘCZENIOWY

Występuje u 75–95% chorych i jest to uczucie męczliwości, zła tolerancja wysiłku, które należy różnicować z depresją, zaburzeniami snu, zmęczeniem nerwowo-mięśniowym, zmęczeniem wynikającym z osłabienia kondycji fizycznej,

W zespole zmęczeniowym obowiązuje postępowanie wielodyscyplinarne: fizykoterapia (ćwiczenia/joga), rehabilitacja ruchowa i psychologiczna, pomoc socjalna, modyfikacja trybu życia. W leczeniu farmakologicznym stosujemy Amantadyna (200mg/dobę), Pemolina, modafinil (200mg/dobę), hematyna, leki przeciwdepresyjne - SSRI (fluoksetyna), Amfetamina, metylfenidat

TERAPIE ALTERNATYWNE (NIEKONWENCJONALNE)

W leczeniu SM popularne są również niekonwencjonalne sposoby terapii. Wydaje się, że osoby cierpiące na stwardnienie rozsiane są bardziej skłonne stosować metody alternatywne niż inni chorzy. Przyczyną tego jest m.in. ograniczona skuteczność tradycyjnych metod leczenia. Jednak zarówno metody alternatywne, jak i tradycyjne, które nie zostały naukowo przebadane należy stosować w sposób bardzo ostrożny i przemyślany. Na podstawie badań wykazano, że prawie wszyscy chorzy z SM łącznie z postępowaniem tradycyjnym stosują alternatywne metody leczenia, traktując je często jako leczenie uzupełniające. Pośród niekonwencjonalnych metod najczęściej stosowanych przez chorych na SM są różnego rodzaju diety, suplementy diety (antyoksydanty, wyciąg z żurawin oraz inne suplementy stosowane w leczeniu zakażeń dróg moczowych, wyciąg z jeżówki wąskolistnej (Echinacea) oraz inne suplementy o działaniu pobudzającym układ odpornościowy, miłorząb japoński (Ginkgo biloba), padma 28, witamina B12, witamina D, wapń, cynk), akupunktura, leczeniem jadem pszczoł, hipotermia, chiropraktyka, masaże, terapia tlenem hiperbarycznym, magnetoterapia (elektromagnetoterapia), refleksjologia, tai-chi, joga. Niektóre z tych metod rzeczywiście mogą sprawiać, że osoba z SM poczuje się lepiej. Decydując się na którąkolwiek z tych metod leczenia, trzeba pamiętać, że dopóki nie zostanie ona dokładnie naukowo zbadana, dopóty nie będzie dowodów na jej skuteczność. Należy również pamiętać, aby przed podjęciem decyzji o leczeniu niekonwencjonalnym zebrać jak najwięcej obiektywnych danych dotyczących roli danej metody w leczeniu SM, jej skuteczności, a w szczególności jej bezpieczeństwa.

Podjęciem decyzję o zastosowaniu niekonwencjonalnych sposobów leczenia, warto rozważyć kilka problemów. Przede wszystkim należy wiedzieć, kiedy istnieją wskazania do postępowania niekonwencjonalnego. Dla przykładu, leczenie alternatywne, (np. masaże, krioterapia) może stanowić dobre rozwiązanie w przypadku łagodnych objawów, takich jak umiarkowane zmęczenie albo nieznaczny stopień spastyczności. Leczenie tego typu może być również wskazane wówczas, gdy dostępne metody leczenia tradycyjnego wykazują jedynie częściową skuteczność. Istnieją jednak sytuacje, kiedy metody niekonwencjonalne nie są wskazane np. w stanach znacznego zaawansowania choroby, u chorych odczuwających bardzo nasilony ból, przy znacznej spastyczności mięśni, utrudniającej prawidłowe funkcyjono-

wanie, albo u chorych z poważnymi dodatkowymi chorobami. Ostatecznie decyzję odnośnie zastosowania leczenia niekonwencjonalnego należy omówić z lekarzem.

Bardzo ostrożnie i krytycznie należy podchodzić do publikacji dotyczących medycyny niekonwencjonalnej, gdyż niekiedy zawierają one opinie nieprawdziwe a nawet potencjalnie szkodliwe. Istnieje wiele fałszywych stwierdzeń dotyczących suplementów diety w skład, których wchodzi witaminy, minerały oraz zioła.

PODSUMOWANIE

Mimo braku terapii przyczynowej w SM leczenie tych chorych ma ogromne znaczenie dla poprawy jakości ich życia i polega na równoczesnym stosowaniu leków wpływających na naturalny przebieg choroby (leki immunomodulujące lub/i immunosupresyjne), leki objawowe, ale również wsparcie psychologiczne i doradztwo socjalno-prawne, opieka pielęgniarska, zaopatrzenie w sprzęt ortopedyczny, korzystanie z ośrodków rehabilitacyjnych, grup samopomocy

PIŚMIENNICTWO

1. Christodoulou C i wsp. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? *CNS Drugs*. 2008; 22: 87–97.
2. Comi G i wsp. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 1576–1582.
3. Goodkin D i wsp. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: clinical and MRI results of a 3-year randomized controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 2352.
4. Hartung H. i wsp. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo- -controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2221.
5. [He D](#) i wsp. Laquinimod for multiple sclerosis. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2013 Aug 6;(8).
6. [He D](#) i wsp. Teriflunomide for multiple sclerosis [Cochrane Database Syst Rev](#). 2012 Dec 12;12:.
7. Henze T. What is new in symptom management? *Int. MS. J.* 2007; 14: 22–27.
8. Henze T. I wsp. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur. Neurol.* 2006; 56: 78–105.
9. Hutchinson M, i wsp.: The efficacy of natalizumab in patients with relapsing MS: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256, 405–415.
10. Hutchinson M: Natalizumab: a new treatment for relapsing remitting MS. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3, 259-268.

11. Jacobs L i wsp. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285–294.
12. Johnson K. i wsp. Sustained clinical benefit of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Multi. Scler.* 2000; 6: 255–266.
13. Johnson K.P. i wsp. Copolymer 1 reduces rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45: 1268–1276
14. Kappos L, i wsp A placebo controlled trial of fingolimod in relapsing multiple sclerosis *NEJM*, 2010, 362
15. Kappos L. I wsp. Freedoms study , AAN 2010 S11.004 Radue EW et coll Freedoms study AAN 2010.S11.005
16. Kesselring J., Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 643–652.
17. Kivisakk P, i wsp: Natalizumab treatment is associated with peripheral sequestration of proinflammatory T cells. *Neurology* 2009; 72, 1922-1930.
18. Selmaj. K. Leczenie objawowe. W: Stwardnienie rozsiane. Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań 2006; 257–270.
19. [Xu Z](#) i wsp Dimethyl fumarate for multiple sclerosis [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2015 Apr 22;(4):.

STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą, postępującą chorobą autoimmunologiczną narządowo-swoistą, w której do tej pory nie udało się znaleźć skutecznego leczenia przyczynowego. W SM stosowane są jednak leki modyfikujące przebieg choroby, które mają za zadanie zmniejszyć częstość i siłę rzutów, oraz spowolnić postęp choroby. W SM jednocześnie może występować wiele różnych objawów i dolegliwości. Niektóre z nich występują częściej, inne, choć rzadsze, mają znaczny wpływ na jakość życia. Skuteczne leczenie tych objawów i dolegliwości stanowi ważny element terapii SM, a powodzenie leczenia objawowego może w znacznej mierze poprawić jakość życia chorych.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic, progressive autoimmune organ-specific disease in which there is no effective causal treatments until now. There are some immunomodulatory therapies, which can reduce relapses, and disease progression. Many different signs and symptoms are simultaneously observed in MS. Some of them are more often, another, although not so often, have major impact on quality of life. Effective treatment of these signs and symptoms is the important part of MS therapy and the success of symptomatic treatment can considerably improve quality of patient's life.

Artykuł zawiera 32366 znaków ze spacjami