

Stwardnienie rozsiane

– przyczyny, rodzaje, objawy i leczenie

Multiple sclerosis – causes, types, symptoms and treatments

Streszczenie:

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą i nieuleczalną chorobą ośrodkowego układu nerwowego oraz jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności neurologicznej wśród młodych ludzi. Choroba atakuje osoby w pełni aktywne zawodowo, rozwijające kariery, zakładające własne rodziny, czyli w okresie największej aktywności życiowej. Ponieważ nie jest znana przyczyna choroby, nie ma leku mogącego ją wyleczyć. W terapii stosuje się leki mające na celu zatrzymanie rozwoju choroby oraz zmniejszenie nasilenia objawów. Poszukiwane są coraz to nowe opcje terapeutyczne. Badania kliniczne obejmują przeciwciała monoklonalne, komórki macierzyste, systemy transdermalne.

Słowa kluczowe:

stwardnienie rozsiane, leki immunomodulujące, leki immunosupresyjne, leczenie objawowe, mielina

Abstract:

Multiple sclerosis is a chronic and incurable disease of the central nervous system. It is one of the most common causes of neurological disability among young people. The disease attacks the person fully active, developing careers, establishing their own families or in the period of greatest activity of life. Because it is not known to cause disease, there is no medicine that can cure it. In therapy, apply medications aimed at stopping the development of the disease and to reduce the severity of symptoms. They are looking for more and more new therapeutic options. Clinical trials include monoclonal antibodies, stem cells, transdermal systems.

Key words:

multiple sclerosis, immunomodulating drugs, immunosuppressants, symptomatic myeloma

Zatwierdzono do opublikowania: listopad 2015 r.

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM, ang. *multiple sclerosis*, MS) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, w której dochodzi do uszkodzenia tkanki nerwowej. Uszkodzenie to dotyczy przede wszystkim osłonki mielinowej nerwów, dlatego SM należy do tak zwanych chorób demielinizacyjnych. Na zakończeniach włókien nerwowych, w miejscach gdzie doszło do zaniku mieliny, powstają blizny lub zgrubienia (łac. *sclerosis*). Ponieważ stwardnienia występują zwykle w wielu miejscach, chorobie nadano nazwę: wiele stwardnień – *sclerosis multiplex*.

Częstotliwość występowania

Liczba chorych na świecie przekracza 2,3 mln; w Polsce na SM choruje obecnie około 60 tys. osób, a rocznie stwierdza się 1,1-1,7 tys. nowych przypadków. Największa zachorowalność jest odnotowana u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowa-

nym. Częściej SM dotyka kobiet niż mężczyzn. Choroba jest zazwyczaj diagnozowana między 20. a 40. rokiem życia, ale obecnie rozpoznaje się ją we wszystkich grupach wiekowych; coraz częściej także u osób poniżej 18 roku życia oraz u dzieci (najmłodsze dziecko, u którego wykryto SM miało kilkanaście miesięcy).

Przyczyny zachorowania

Przyczyny wystąpienia SM nie są dokładnie znane. Uważa się, że do wystąpienia objawów doprowadza wiele czynników. Najważniejsze z nich dotyczą zaburzeń układu immunologicznego. Przypuszcza się, że kluczową rolę w patogenie SM stanowią autoreaktywne limfocyty T, które rozpoznają mielinę jako obcą substancję i kierują przeciwko niej swoją odpowiedź. Zostaje naruszona bariera krew-mózg, co z kolei sprzyja takim uszkodzającym procesom, jak obrzęk, aktywacja makrofagów i silniejsza aktywacja cytokin i enzymów



mgr farm. Marzena Świątek
„Apteka Słoneczna”, Sieradz

niszczących tkanki. Kiedy mielina zostaje zniszczona, neuron nie może skutecznie przewodzić sygnałów. Proces naprawy, zwany remielinizacją, odbywa się we wczesnych fazach choroby. Kolejne rzuty SM doprowadzają jednak do coraz mniejszej skuteczności remielinizacji. Nowo tworzona osłonka mielinowa jest cieńsza i często nie pełni swej funkcji tak dobrze jak wcześniej.

Postacie SM

Przebieg choroby jest różny u różnych osób. U niektórych charakteryzuje się okresami pogorszenia i poprawy, u innych ma formę postępującą. Wyróżnić można cztery główne postacie SM:

- postać rzutowo-remisyjna (*relapsing-remitting*, MS-RRMS) – najczęściej występująca postać choroby, dotyczy około 60 proc. chorych. Objawy występują przez pewien okres (dni, tygodnie, miesiące), a następnie stan chorego ulega częściowej lub całkowitej poprawie – remisji, która może trwać zarówno kilka miesięcy jak i lat

- postać pierwotnie postępująca (*primary progressive*, MS-PPMS) – dotyczy około 10-15 proc. chorych diagnozowanych zwykle w wieku 40 lat lub później. Podczas, gdy w innych postaciach SM zmiany demielizacyjne pojawiają się zarówno w mózgu jak i w rdzeniu kręgowym, w pierwotnie postępującym SM większość uszkodzeń ma miejsce w rdzeniu kręgowym, dlatego charakteryzuje

się postępującym przebiegiem, zwykle bez wyraźnych rzutów lub remisji

- postać wtórnie postępująca (*secondary progressive*, MS-SPMS) – zaczyna się jako postać z rzutami i remisjami. Później choroba w różnym tempie postępuje, ale mogą też występować rzuty; statystycznie u około 65 proc. osób z SM rzutowo-remisyjnym, po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępująca

- postać pierwotnie postępująca z rzutami (*progressive relapsing* MS-PRMS) – charakteryzuje się postępującym przebiegiem z ostrymi rzutami od początku. Między rzutami SM nie przestaje postępować; właściwie brak stabilnego okresu chorobowego.

Objawy SM

Objawy SM są następstwem uszkodzenia układu nerwowego (demielinizacji różnych fragmentów mózgu i rdzenia kręgowego) i zależą od miejsca wystąpienia ognisk choroby. Do objawów występujących w SM zaliczyć można:

- trudności z utrzymaniem równowagi i koordynacją ruchów (drżenie kończyn, niestabilny chód, przykurcze stóp, uczucie osłabienia mięśni, utrata częściowej kontroli nad kończynami, niedowład)

- zaburzenia napięcia mięśniowego, spastyczność (wzmoczone napięcie mięśniowe i sztywność mięśni, skurcze)

- zaburzenia wzroku (niewyraźne lub podwójne widzenie, oczopląs, zapalenie nerwu wzrokowego)

- zaburzenia mowy (mowa spowolniona, bełkotliwa, trudności z polykaniem)

- zaburzenia funkcji pęcherza moczowego i jelit (często powtarzająca się potrzeba oddania moczu lub zaleganie moczu w pęcherzu, nietrzymanie moczu i stolca, zaparcia)

- zaburzenia w sferze seksualnej (impotencja, zmniejszenie popędu płciowego)

- zmęczenie, słabość, zawroty głowy

- zaburzenia percepcji i zaburzenia emocjonalne (trudności z koncentracją, oceną sytuacji lub logicznym myśleniem, obniżenie nastroju, depresja)

- zmiany w odbiorze bodźców (uczucie drętwienia, mrowienia, pieczenia)

- odleżyny

- jeśli choroba rozpoczyna się przed 10 rokiem życia, przebieg jest nieco inny niż u dorosłych; mogą pojawić się symptomy, których nie doświadczają osoby dorosłe, np.

zaburzenia świadomości, napady padaczkowe. Wśród pierwszych objawów przeważają zaburzenia czucia i koordynacji ruchowej, po pewnym czasie mogą dołączyć zaburzenia poznawcze i emocjonalne – nadmierna drażliwość i chwiejność emocjonalna.

Rozpoznanie SM

Lekarz rozpoznaje SM na podstawie objawów choroby zgłaszanych i występujących u chorego; przeprowadza z pacjentem wywiad celem poznania przebiegu, pojawienia się oraz stopnia natężenia objawów, ustala też czy SM występowało w rodzinie chorego. Przeprowadza testy neurologiczne, które mają ocenić stan układu nerwowego. Obejmują one m.in. ocenę prawidłowości odruchów, siłę mięśni, pomiar intensywności czucia, ruchomość gałek ocznych oraz funkcjonowanie nerwów wzrokowych. Celem zwiększenia pewności właściwego rozpoznania lekarz może zlecić dodatkowe badania diagnostyczne, do których należą:

- tomografia komputerowa – wykorzystuje promieniowanie rentgenowskie dając obraz mózgu w przekroju. Badanie to musi być wykonane w okresie rzutu, gdyż tylko wtedy blizny po demielinizacji są dobrze widoczne; aby obszary stwardnień były lepiej widoczne czasami stosuje się kontrast

- rezonans magnetyczny (MRI – *Magnetic Resonance Imaging*) – metoda nowocześniejsza i czulsza niż tomografia; wynikiem tego badania jest trójwymiarowy obraz, na którym widoczne są obszary stwardnień, co umożliwi dokładne ich umiejscowienie, ocenę zachodzących zmian oraz wykrycie nowych obszarów uszkodzenia

- punkcja lędźwiowa – polega na pobraniu do badań laboratoryjnych niewielkiej ilości płynu mózgowo-rdzeniowego celem potwierdzenia obecności przeciwciał jako dowodu istnienia stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Terapia SM obejmuje:

1. leczenie rzutów choroby – stosuje się leki o silnym działaniu przeciwzapalnym – najczęściej glikokortykosteroidy

2. leczenie modyfikujące przebieg choroby

- leki immunomodulujące – mają za zadanie zmienić naturalny przebieg choroby, opóźnić jej rozwój (poprzez zmniejszenie liczby rzutów choroby i ich nasilenia). Wczesne podanie leku daje szansę na zaha-

mowanie procesu chorobowego i zmniejsza ryzyko niepełnosprawności;

- leki immunosupresyjne – hamują reakcje układu odpornościowego wyciszając tym samym jego działanie autoagresywne; ze względu na znaczną cytotoksyczność w większości stanowią tzw. terapię ratunkową przy znacznym pogorszeniu się stanu zdrowia pacjenta;

3. leczenie objawowe, łagodzące dolegliwości towarzyszące rozwojowi choroby, oprócz farmakoterapii obejmuje też rehabilitację, fizjoterapię oraz psychoterapię.

Leczenie rzutu choroby

Rzut (nazywany też zaostrzeniem, nawrotem lub atakiem) to pojawienie się nowych objawów neurologicznych lub nasilenie dotychczasowych, trwający co najmniej 24 godziny i poprzedzony co najmniej 30-dniowym okresem stabilności klinicznej. Rzuty zazwyczaj trwają od kilku dni do kilku tygodni, chociaż czas ich trwania może też sięgać miesięcy.

Rzut SM jest efektem stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym, dlatego podstawowymi lekami są leki działające bardzo silnie przeciwzapalnie – glikokortykosteroidy, m.in. metyloprednizolon, deksametazon czy prednizon. Lek podawany jest choremu dożylnie lub doustnie. W zależności od ciężkości rzutu przez 3-5 dni podawany jest dożylnie metyloprednizolon, następnie doustna terapia sterydowa w dawkach zmniejszanych w ciągu 2-3 tygodni.

Leczenie immunomodulujące

Według wskazań medycznych leki immunomodulujące powinny być podawane osobie chorej już przy pierwszych objawach, są one tzw. lekami pierwszego rzutu dla pacjentów z SM. Preparatami wskazanymi do stosowania na początku choroby są interferony beta oraz octan glatirameru.

Interferony beta: interferon beta-1a oraz interferon beta-1b wytwarzane są metodą inżynierii genetycznej. Stosowane są w celu zmniejszenia częstości rzutów SM oraz opóźnienia postępu choroby. Głównym działaniem niepożądanym po podaniu interferonów są objawy paragrypowe: bóle mięśniowo-stawowe, dreszcze, gorączka, bóle głowy, nudności. Spośród objawów ogólnoustrojowych może wystąpić leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość.

U niektórych chorych w miejscu wstrzyknięcia występują nasilone objawy skórne (zaczerrwienie, obrzęk, stan zapalny, ból, ropień). Utrzymują się one przez kilka dni.

Octan glatirameru zwany również Copolimerem-1 dzięki podobieństwu budowy do zasadowego białka mieliny (MBP–*myelin basic protein*), działa poprzez hamowanie aktywności limfocytów T swoistych dla białek mieliny. Copolimer-1 jest lekiem dobrze tolerowanym, a obserwowane działania niepożądane dotyczą przede wszystkim miejscowych zmian skórnych po wstrzyknięciu oraz tzw. bliżej nieokreślonej reakcji systemowej, która polega na wystąpieniu uczucia duszności, ciężaru w klatce piersiowej, zaczerwienieniu twarzy i tachykardii.

Wśród leków stosowanych doustnie w terapii SM wyróżnić można:

- fingolimod – chemicznie zmodyfikowany produkt przemiany materii grzyba *Isaria sinclairii*; posiada kilka mechanizmów działania: poza ograniczaniem aktywności limfocytów T przenika także do mózgu, gdzie hamuje czynniki prozapalne i aktywuje komórki mikrogleju; może powodować zaburzenia rytmu serca lub zaburzenia przewodzenia

- teryflunomid – doustny lek immunomodulujący przebieg choroby, posiada również właściwości przeciwzapalne; blokuje proliferację oraz działanie aktywowanych limfocytów T oraz B

- fumaran dimetylu – zarejestrowany przez Komisję Europejską w 2014 roku; zmniejsza liczbę rzutów SM oraz zmian mózgowych, a także spowalnia progresję stopnia niepełnosprawności. Najczęstszymi skutkami ubocznymi są uderzenia gorąca i zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, bóle brzucha). Do innych działań niepożądanych należy obniżenie średniej liczby limfocytów obserwowane w pierwszym roku leczenia, która następnie ulega stabilizacji.

Przeciwciała monoklonalne

Natalizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem. Podawany we wlewie dożylnym, skutecznie zmniejsza ryzyko występowania rzutów i spowalnia postęp niepełnosprawności. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych leku należą: bóle głowy, bóle stawów, zakażenia układu moczowego, dreszcze i gorączka. Stosowanie natalizumabu może być związane z zakażeniami mózgu m.in. z pro-

gresywną wielogniskową leukoencefalopatią (PML–*progressive multifocal leukoencephalopathy*) – rzadką, bardzo groźną chorobą wirusową o niepomyślnym rokowaniu, wywołaną przez wirus *polyoma JC* (JCV), charakteryzującą się rozsianą demielinizacją w obrębie istoty białej mózgu. Przed zastosowaniem leku należy wykonać test na obecność przeciwciał anti-JCV w celu klasyfikacji do leczenia i oceny ryzyka PML.

Leki immunosupresyjne

Leki immunosupresyjne hamują reakcje immunologiczne; w przypadku SM hamują rozwój komórek układu immunologicznego, zwłaszcza limfocytów. W większości stanowią tzw. terapię ratunkową przy znacznym pogorszeniu stanu pacjenta. Są to leki obciążone dużym ryzykiem stosowania ze względu na ich toksyczne działanie na układ białokrwinkowy, spadki poziomu leukocytów i płytek krwi, a przy tym zwiększone zagrożenie zakażeniami. Leki immunosupresyjne stosowane w SM: mitoksantron, azatiopryna, metotreksat, kladrybina, cyklofosfamid.

Leczenie objawowe

Celem leczenia objawowego jest minimalizowanie objawów dokuczliwych dla chorego.

- w leczeniu spastyczności oprócz leków zmniejszających napięcie mięśniowe tj.: baklofen, tyzanidyna, tetrazepam stosowane są zabiegi rehabilitacyjne i fizjoterapeutyczne, które mają na celu wzmocnienie siły mięśni i zakresu ruchów, poprawę koordynacji, zwiększenie ruchliwości stawów czy zapobieganie otyłości

- w leczeniu zaburzeń czynności zwieraczy, w zależności od charakteru niewydolności (pęcherz nadreaktywny, zaleganie moczu w pęcherzu) stosowane są spazmolityki, leki antycholinergiczne: oksybutynina, tolterodyna, solifenacyna, bądź antagoniści receptora α -adrenergicznego: doksaazosyna, terazosyna, tamzulosyna. Przy braku możliwości leczenia farmakologicznego stosuje się cewnikowanie, a w ostateczności leczenie operacyjne

- w leczeniu depresji stosowane są inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, wskazane jest stałe leczenie psychoterapeutyczne

- w leczeniu bólu neuropatycznego pomocne są karbamazepina, gabapentyna czy preparaty kwasu walproinowego

- nowym lekiem wprowadzonym do obrotu w Polsce od grudnia 2012 roku w leczeniu spastyczności mięśniowej i bólu mięśni u chorych na SM jest lek zawierający kanabinoide – standaryzowane wyciągi z liści i kwiatów konopi siewnych (*Cannabis sativa*). Stosowanie tego preparatu wiąże się z ciężkimi efektami ubocznymi w postaci możliwego uzależnienia, upośledzenia funkcji poznawczych, objawów psychotycznych. Zgodę na indywidualną terapię wydaje za każdym razem Ministerstwo Zdrowia, gdy nieskuteczne okażą się inne formy terapii

- w 2011 roku Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE leku zawierającego w składzie substancję czynną o nazwie famprydyna; jego działanie polega na zamykaniu kanałów potasowych w aksonie i hamowaniu ucieczki potasu. Lek stosowany u osób dorosłych chorych na SM w celu poprawy chodzenia, a tym samym powodujący znaczne polepszenie jakości życia.

Terapie przyszłości

Jedną z nowych metod jest aplikacja antygenów na powierzchnię skóry, która polega na powtarzalnym nakładaniu na skórę peptydów pochodzących z białek mieliny w celu wywołania stanu tolerancji immunologicznej. Badania wykazały dużą skuteczność nowej terapii (zmniejszenie liczby rzutów choroby oraz liczby ognisk demielinizacji w badaniu MRI mózgu) przy dobrej tolerancji i braku znaczących działań niepożądanych.

Bada się również możliwość wykorzystania komórek macierzystych w terapii SM ze względu na ich potencjalnie nieograniczoną liczbę podziałów oraz różnicowanie się do innych typów komórek. Jednak przeszczepy komórek macierzystych w SM to nadal leczenie eksperymentalne, co więcej, wyniki terapii zależą od wielu czynników, np. stopnia zaawansowania choroby, wieku osoby poddawanej leczeniu czy stopnia niepełnosprawności.

Prowadzone są intensywne badania nad nowymi lekami mogącymi skutecznie zahamować bądź ograniczyć uszkodzenia układu nerwowego u osób ze stwardnieniem rozsianym.

adres do korespondencji:
mswiatek2511@wp.pl

Wykaz piśmiennictwa u autorki