

*Jacek Zaborski, Anna Członkowska*

## **Leczenie objawowe stwardnienia rozsianego Przegląd wybranych problemów**

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

W artykule dokonano przeglądu najbardziej istotnych problemów w leczeniu objawowym stwardnienia rozsianego (zaburzenia czynnościowe dolnych dróg moczowych, drżenie, wzmożone napięcie mięśniowe, zaburzenia seksualne, ból). W każdym przypadku leczenie objawowe winno być maksymalnie dostosowane do potrzeb pacjenta. Leczenie objawowe nie wpływa na przebieg choroby, jednakże poprzez zmniejszenie liczby powikłań przyczynia się do wyższego komfortu życia chorych i pośrednio zmniejsza śmiertelność.

### **Summary**

In paper was made review of most important problems in symptomatic treatment of multiple sclerosis (urinary bladder dysfunction, tremor, spasticity, sexual disorders, pain). In each case the symptomatic treatment should be maximal adapted to individual need of every patient. The symptomatic treatment has no influence on the course of the disease, but limits number of complications and in this way increases the quality of life and indirectly decreases morbidity.

---

**Słowo kluczowe:** stwardnienie rozsiane – leczenie objawowe – ból – spastyczność – drżenie – zaburzenia czynnościowe układu moczowego

---

Stwardnienie rozsiane (s.r.) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną układu nerwowego dotyczącą przede wszystkim młodych dorosłych. Jej pierwsze objawy występują przeważnie między 20–40 rokiem życia i tylko u kilku procent pacjentów choroba rozwija się przed 15 lub po 55 roku życia. Istotą choroby jest przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego. Mimo że etiologia choroby jest wciąż niejasna, uważa się, że podstawową rolę odgrywa nieprawidłowa reakcja układu odpornościowego, powodująca odpowiedź autoimmunologiczną skierowaną przeciwko antygenom mieliny. Doprowadza to do uszkodzenia osłonki mielinowej włókien nerwowych i upośledzenia przewodnictwa, a w konsekwencji powoduje wystąpienie objawów neurologicznych.

W chwili obecnej nieznany jest pierwotny czynnik uaktywniający nieprawidłową reakcję immunologiczną. Dlatego też brak jest skutecznego leczenia przyczynowego. Stosowanie leków immunomodulacyjnych w terapii stward-

nienia rozlanego uwzględnia autoimmunologiczną etiopatogenezę choroby, jednakże ich efektywność jest w dużym stopniu ograniczona.

Zasadniczymi celami leczenia stwardnienia rozlanego są: 1. zwalnianie przebiegu choroby (zmniejszenie częstości występowania rzutów i ich ciężkości; leki immunomodulujące: interferony, kopolimer-1, cytostatyki: azatiopryna, metotreksat, mitoksantron, kladrybina i inne) oraz 2. leczenie objawowe mające na celu łagodzenie następstw rzutów (głównie kortykosteroidy) oraz innych przewlekłych dolegliwości (spastyczność, ataksja, ból, zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych, depresja, zmęczenie, zaburzenia seksualne).

W artykule skoncentrowaliśmy się na bardzo istotnej części terapii stwardnienia rozlanego – leczeniu objawowym. Mimo że nie wpływa ono w sposób zasadniczy na naturalny przebieg choroby, jednakże przyczynia się do wyższego komfortu życia pacjentów. Również poprzez zmniejszenie liczby powikłań w sposób pośredni, wpływa na przedłużenie życia i sprawności chorych. Leczenie objawowe dotyczy wielu, czasami różnorodnych problemów i powinno być w każdym przypadku maksymalnie dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta.

### Leczenie rzutu choroby

W leczeniu rzutu choroby stosuje się przede wszystkim glikokortykosteroidy. Ich działanie jest wielokierunkowe: przeciwzapalne i immunosupresyjne. Zmniejszają one syntezę wielu cytokin (interleukiny II-1, II-2, II-4, II-6; czynnika martwicy guza alfa –  $TNF\alpha$ , interferonu gamma  $INF\gamma$ ). Działanie przeciwzapalne rozwijają po przez hamowanie syntezy pochodnych kwasu arachidowego. Dodatkowo w przebiegu rzutu choroby steroidy „uszczelniają” uszkodzoną barierę krew–mózg, co zostało potwierdzone w przypadku metylprednisolonu badaniem z zastosowaniem MRI (badanie z kontrastem w czasie T1) (27). Obecnie uważa się, że leki te winny być zarezerwowane tylko do leczenia zaostrzeń choroby (rzutu), a nie stosowane w terapii przewlekłej.

Lekiem z tej grupy mającym obecnie największe zastosowanie kliniczne jest metylprednisolon. Przeważnie jest on podawany we wlewie dożylnym (ok. 120 min.) w dawce 500–1000 mg przez trzy do pięciu dni. Skuteczność takiej terapii potwierdzono licznymi badaniami klinicznymi. Mimo że glikokortykosteroidy wywierają efekt immunosupresyjny, skuteczność tych leków w s.r. nie jest w pełni udowodniona, a zwłaszcza ich wpływ na naturalny przebieg choroby. Przeprowadzone w latach 70-tych badania z zastosowaniem ACTH wykazały, że lek ten szybciej prowadzi do poprawy w okresie rzutu. Stosowanie ACTH stopniowo zostało zastąpione podawaniem prednisolonu. W ostatnich latach w okresie zaostrzenia podaje się dożylnie metylprednisolon (1000 mg przez 3–5 dni). Uważa się, że lek ten jest szczególnie korzystny w przypadkach pozagałkowego zapalenia nerwów wzrokowych. Wykazano też, że po podaniu metylprednisolonu u osób z izolowanym zapaleniem

nerwów wzrokowych objawy s.r. pojawiały się później, niż u osób leczonych doustnie prednisonem. Na podstawie dotychczasowo przeprowadzonych badań klinicznych wydaje się, że działanie doustnych preparatów prednisonu jest nieco słabsze niż podawanych dożylnie (1, 4, 5)

### Zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych

Ocenia się, że zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych występują u około 96% chorych na s.r. i mogą stać się główną przyczyną śmiertelności w tej chorobie (54–70%) (2, 7, 8, 9, 17, 20, 29). Początkowo większość chorych może być skutecznie leczona przez neurologa, jednakże w miarę postępu choroby, część pacjentów wymaga stałej konsultacji urologicznej. Nasilenie zaburzeń czynności układu moczowego jest proporcjonalne do stopnia uszkodzenia dróg piramidowych, unerwiających kończyny dolne (3).

W przypadkach s.r. trzy podstawowe mechanizmy doprowadzają do zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych:

1. **nadmierna czynność skurczowa pęcherza ze zmniejszeniem pojemności (hiperrefleksja)** spowodowana jest brakiem świadomej kontroli oddawania moczu. Zaburzenie to występuje w przypadkach uszkodzenia dróg nerwowych biegnących od kory czołowej (zakręt czołowy górny) lub od tworu siatkowatego pnia mózgu (jądra mostu) do pęcherza. Prawidłowa czynność tych dróg jest niezbędna do świadomej kontroli mikcji. W przypadku ich uszkodzenia dochodzi do nieświadomego rozluźnienia zwieracza pęcherza i nadmiernej aktywności mięśnia wypieracza. Ten typ zaburzeń występuje u 52–78% chorych (3, 8, 17, 20).

2. **upośledzona koordynacja między czynnością mięśnia zwieracza wewnętrznego pęcherza i mięśnia wypieracza moczu (dyssynergia)**. Ten typ zaburzeń obserwowany jest u ok. 50% pacjentów (2, 17, 20). Prawidłowa mikcja wymaga ścisłej koordynacji mięśni pęcherza. W wyniku uszkodzenia dróg zapewniających integrację pomiędzy tworem siatkowatym, a jądrami przywspółczulnymi w krzyżowym odcinku rdzenia dochodzi do niekontrolowanej czynności mięśni pęcherza zwieracza i wypieracza. W tym typie zaburzeń obserwuje się również niekontrolowane skurcze pęcherza.

3. **pęcherz pozbawiony czynności odruchowej (arefleksja pęcherza)**. Z zaburzeniem tym spotykamy się przeważnie w późniejszych fazach choroby. W zaburzeniu tym obserwuje się często zaleganie moczu z wtórnym uszkodzeniem funkcji nerek. Częstość występowania arefleksji pęcherza ocenia się do 40%. Izolowana arefleksja pęcherza występuje rzadko, przeważnie towarzyszy innym zaburzeniom pęcherzowym (2, 17, 20).

Chociaż uszkodzenie korowych lub mostowych ośrodków mikcji może wystąpić w stwardnieniu rozsianym, to wydaje się że główną przyczyną zaburzeń w oddawaniu moczu są uszkodzenia w obrębie rdzenia kręgowego (3, 17). Ze względu na mnogość uszkodzeń OUN w przebiegu s.r. spotykamy się przeważnie z patologią mikcji będącą kombinacją trzech ww. typów zaburzeń.

Dla celów praktycznych i leczniczych uproszczono podział zaburzeń czynności układu moczowego na trzy grupy (9, 16, 29):

1. zaburzenia gromadzenia moczu,
2. zaburzenia oddawania moczu,
3. połączenie 1 i 2.

**Zaburzenia gromadzenia moczu** są obserwowane najczęściej. Są wynikiem nadmiernej czynności skurczowej pęcherza i zmniejszenia jego objętości czynnościowej. W tym typie zaburzeń rzadko dochodzi do zalegania moczu, zakażeń układu moczowego i wtórnego uszkodzenia nerek. Działania lecznicze będą zmierzały do zahamowania nadmiernej czynności skurczowej pęcherza oraz do zwiększenia oporu podpęcherzowego (poprawienie mechanizmów zamykających cewkę moczową).

Początkowa terapia będzie miała na celu uzyskanie maksymalnego rozluźnienia pęcherza i nie obciążanie go nadmierną ilością płynów. Obejmują one: planowe pory przyjmowania płynów (częściej w małych ilościach), ograniczenie picia w pewnych godzinach (np. przed wyjściem z domu) oraz umiejętność panowania nad nagłą koniecznością oddania moczu (ćwiczenia mięśni dna miednicy małej).

Głównym neuroprzekaznikiem powodującym skurcz pęcherza jest acetylocholina, dlatego też leki hamujące jej działanie, zmniejszają czynność skurczową pęcherza. W leczeniu farmakologicznym stosuje się zasadniczo cztery grupy leków (9, 29, 39):

1. **leki o działaniu antycholinergicznym** (atropinopodobne) (hamują one przewodnictwo cholinergiczne we włóknach za- i przedwojowych po przez blokowanie receptorów muskarynowych): **skopolamina** (bloker obwodowy i ośrodkowy rec. muskarynowych) (Buscopan, Scopolan-drażetki, czopki) dawka:  $4 \times 20$  mg p.o lub  $4 \times 10$  mg per rectum; **propantelina\*** (Pro-Banthine) dawka:  $3 \times 15$ – $30$  mg p.o.; **emperonium\*** (Cisrelax, Cetiprin Uro-Ripirin) dawka:  $3 \times 200$  mg p.o.,  $3 \times 25$  mg i.m. Działania niepożądane leków cholinolitycznych obejmują przede wszystkim efekty antymuskarynowe: uczucie suchości w ustach, tachykardię, zaburzenia akomodacji, nieznaczne spowolnienie psychoruchowe oraz zaparcia. Głównym przeciwwskazaniem dla tej grupy leków jest jaskra i przerost gruczołu krokowego.

2. **leki spazmolityczne** (o bezpośrednim działaniu na mięśniówkę gładką pęcherza): **oksybutynina** (Ditropan, Cistrin), dawka:  $3 \times 5$  mg p.o.; **dicykloweryna\*** (bloker M1 oraz bezpośrednio działanie na mm. gładkie) (Optimal, Bentyloł, Merbentył) dawka:  $4 \times 10$  mg p.o.; **flawoksat\*** (antagonista Ca oraz inhibitor fosfodiesterazy) (Sapasuret, Urispas) dawka:  $3 \times 100$ – $200$  mg. Działania niepożądane tej grupy leków są zbliżone do działań antymuskarynowych. Alternatywą dla podawania doustnego, może być podawanie oksybutyniny we wlewkach dopęcherzowych (w roztworze soli fizjologicznej – dawkowanie jak doustnie).

3. **leki sympatykomimetyczne** (zwiększają opór podpęcherzowy – wzrost napięcia zwieracza zewnętrznego pęcherza poprzez pobudzenie receptorów adrenergicznych alfa): **midodryna** (agonista receptora  $\alpha_1$ ) (Gutron) dawka:

1 × 2,5 mg p.o.; **pseudoefedryna** (sympatykomimetyk) (Sudafed) dawka: 1 × 60 mg p.o. Główne działania niepożądane leków sympatykomimetycznych to: bradykardia, lęk, niepokój, błądź powłok, bezsenność, omamy, uczucie osłabienia, zaburzenia oddychania, drgawki.

4. **trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: imipramina** (blokowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny – działanie ośrodkowe oraz działanie obwodowe, antycholinergiczne we włóknach przedzwojowych), dawka: 10–50 mg/dobę w dawkach podzielonych lub jednorazowo na noc; **doksepina** (mechanizm działania jak imipramina), dawka: 2 × 10 mg p.o. lub jednorazowo na noc 25 mg p.o. Działania niepożądane tej grupy leków dotyczą przede wszystkim działań antycholinergicznych.

W przypadkach upośledzonego gromadzenia moczu, spowodowanego bardzo nasiloną hiperrefleksją pęcherza, można również podawać dopęcherzowo **kapsaicynę\***. Zmniejsza ona napięcie wypieracza poprzez toksyczne uszkodzenie zazwojowych włókien C. Skuteczność tego rodzaju terapii wystarcza na 1–5 miesięcy (15).

Nadmierne oddawanie moczu w godzinach nocnych można ograniczyć podając **dezmopresynę** (DDAVP) (Adiuretin, Minirin), która powoduje zmniejszenie produkcji moczu. Jest to syntetyczna pochodna wazopresyny, o silniejszym i dłuższym działaniu (13). Lek podaje się donosowo w dawce 20–40 µg wieczorem przez 4–6 tygodni.

W tabeli 1 zaproponowany jest schemat leczenia w przypadku zaburzeń gromadzenia moczu (29).

Tabela 1. Proponowany sposób postępowania w przypadkach upośledzonego gromadzenia moczu (wg Parsona i wsp. 1997)

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>propanteina*</b> (Pro-Banthine) 15–30 mg 4 razy dziennie lub</li> <li>2. <b>oksybutynina</b> (Ditropan) 5 mg 3 razy dziennie</li> <li>3. <b>imipramina</b> (Imipramine) 10–25 mg cztery razy dziennie</li> <li>4. <b>propanteina</b> lub <b>oksybutynina</b> w połączeniu z <b>imipraminą</b></li> </ol> |
|---|

**Zaburzenia opróżniania pęcherza** występują rzadziej, jednakże są częściej przyczyną zalegania moczu, zakażeń układu moczowego, refluksu pęcherzowo-moczowodowego, a w konsekwencji wtórnego uszkodzenia miąższu nerek. W przypadku upośledzonego opróżniania pęcherza leczenie będzie miało na celu poprawę czynności skurczowej pęcherza i zmniejszenie do minimum czynnościowych oporów podpęcherzowych. Proponowany schemat postępowania w tym rodzaju zaburzeń zawarty jest w tabeli 2. W leczeniu farmakologicznym mają zastosowanie następujące grupy leków (16, 29):

1. **leki cholinomimetyczne** (zwiększają napięcie mięśniówki wypieracza moczu poprzez pobudzenie receptorów muskarynowych): **betanechol\*** (Duvoid, Urecholine, Myocholine), dawka: 2 × 25 mg p.o.; **karbamylcholina\*** (Carbachol, Doryl), dawka: 3 × 2 mg p.o., 3 × 0,25 mg i.m. lub s.c. Najczęściej obser-

wowane działania niepożądane tej grupy leków to: nudności i wymioty, zaburzenia widzenia, częste oddawanie moczu, skurcze w podbrzuszu.

2. **leki blokujące receptory adrenergiczne typu alfa** (zmniejszają napięcie mięśnia zwieracza zewnętrznego pęcherza): **fenoksybenzamina** (bloker rec.  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$ ) (Dibenyline), dawka:  $1 \times 10$  mg; **prazosyna** (bloker rec.  $\alpha_1$ ) (Minipress, Polpressin) dawka:  $1 \times 1$  mg, **doksazosyna** (bloker rec.  $\alpha_1$ ) (Cardura) dawka: 1–4 mg dziennie; **tetrazosyna\*** (bloker rec.  $\alpha_1$ ) (Hytrin), dawka: 1–2 mg dziennie; **aflozosyna\*** (bloker rec.  $\alpha_1$ ) (Dalfaz), dawka:  $1 \times 2,5$  mg. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: niedociśnienie, bradykardia, duszność, biegunka, wymioty, uczucie osłabienia, depresja, przyrost masy ciała.

3. **inhibitory esterazy acetylocholinowej: neostygmina** (Prostigminum, Polstiminum) dawka: 40–60 mg dziennie w dawkach podzielonych; **distygmina\*** (Ubretid), dawka: 5–10 mg/dobę; **pirydostygmina** (Mestinon), dawka: 20–60 mg  $2 \times$  dziennie.

4. **leki zmniejszające opór cewkowy** (zmniejszenie napięcia zwieracza zewnętrznego pęcherza-mm.szkieletowe – typowe leki zmniejszające napięcie mięśniowe): baklofen, tyzanidyna, diazepam, tetrazepam.

Tabela 2. Proponowany sposób postępowania w przypadkach upośledzonego opróżniania pęcherza (wg Parsona i wsp. 1997)

1. **zwiększenie ciśnienia śródpecherzowego**  
farmakologiczne np. betanechol\* (Urecholine), metakarbachol\* (Robaxin)  
próbą Valsalvy
2. **zmniejszenie oporu cewkowego (ułatwienie odpływu moczu)**  
prazosyna (Minipress, Polpressin), fenoksybenzamina  
(rozluźnienie zwieracza wewnętrznego) lub  
baklofen, tetrazepam, tyzanidyna (rozluźnienie zwieracza zewnętrznego)
3. **okresowe samo cewnikowanie**
4. **założenie cewnika na stałe**
5. **leczenie operacyjne:**  
przecięcie zwieracza  
przecięcie nerwu sromowego
6. **cewnikowanie nadłonowe**

W przypadkach, gdy nie udaje się uzyskać zadowolającej poprawy leczeniem farmakologicznym, leczeniem z wyboru staje się okresowe samocewnikowanie się pacjenta. W tych przypadkach bardzo istotne jest zachowanie maksymalnej jałowości zabiegu, by nie dopuścić do zakażenia układu moczowego (29, 39). U części chorych istnieje konieczność założenia na stałe cewnika nadłonowego.

### Zaburzenia napięcia mięśniowego – spastyczność

Wzmoczone napięcie mięśniowe jest często obserwowanym objawem u chorych na stwardnienie rozsiane. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby, bywa objawem dominującym. Jest ono wynikiem braku funkcji hamującej

aktywność neuronów pośrednich rdzenia w wyniku uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. Spastyczności często towarzyszą bolesne, samoistne skurcze mięśni. Może ona również prowadzić do głębokich i nieodwracalnych przykurczów mięśni. Jednakże trzeba pamiętać, że czasami wzmożone napięcie mięśniowe spełnia pozytywną funkcję. Dzięki niemu pacjent, mimo znacznego niedowładu może się poruszać i być niezależnym. Dlatego też redukując spastyczność, dawki leków należy dobierać indywidualnie, gdyż u wielu chorych zbyt obniżenie napięcia może się przyczynić do pogorszenia sprawności.

Pierwszym etapem w leczeniu spastyczności jest usunięcie wszystkich czynników dodatkowo ją nasilających. Należą do nich: bodźce bólowe, zakażenia układu moczowego, zainfekowane otarcia naskórka lub odleżyny, zbyt ciasne ubranie i nieprawidłowo dobrany sprzęt ortopedyczny.

Leczenie spastyczności obejmuje: leczenie farmakologiczne, fizjoterapię oraz w wybranych przypadkach leczenie operacyjne (przecięcie i plastyka ścięgien oraz przecięcie korzeni nerwowych) (14, 33). W leczeniu farmakologicznym mają zastosowanie leki podawane doustnie, blokady nerwowe oraz leki podawane dokanałowo. Dawkowanie leków podano w tabeli 3.

Lekiem najbardziej znanym i najczęściej stosowanym w leczeniu spastyczności jest **baklofen** (Baclofen, Lioresal). Mechanizm działania tego leku polega m.in. na hamowaniu aktywności neuronów pośrednich rdzenia (jest on agonistą presy-

Tabela 3. Proponowane leczenie spastyczności w przypadkach s.r.

Lek	Mechanizm działania	Dawka (dzienna)	Działania niepożądane
Baklofen (Baklofen, Lioresal)	agonista receptora GABA-B	80–150 mg	rozdrażnienie, ataksja, bóle i zawroty głowy, napady drgawkowe, zaburzenia widzenia, senność, spadek ciśnienia, nudności
Tetrazepam (Myolastan, Musaril)	działanie GABAergiczne	200–400 mg	senność, spowolnienie, zaburzenia spostrzegania, spadki ciśnienia krwi, tachykardia, bezsenność, zaburzenia mowy, zespół uzależnienia
Diazepam (Relanium, Valium)	działanie GABAergiczne	5–50 mg	j.w.
Dantrolen (Dantrium)	śródkomórkowe hamowanie uwalniania jonów Ca	200–400 mg	uszkodzenie wątroby, senność, zawroty głowy, nudności i wymioty, bóle brzucha, biegunka, pomarańczowe zabarwienie moczu
Memantadyna* (Akatinol)	antagonista receptora NMDA	10–60 mg	niepokój, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia pamięci, pobudzenie psychoruchowe, działanie psychozomimetyczne
Tyzanidina (Sirdalud)	ośrodkowy antagonist receptoru alfa <sub>2</sub>	12–24 mg	nudności, bóle i zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, zaburzenia snu, splątanie, zaburzenia akomodacji, drżenia, stany lękowe, omamy

naptycznego receptora GABA-B, strukturalnie zbliżonym do kwasu gamma-aminomasłowego). Działania niepożądane w trakcie stosowania baklofenu są zazwyczaj przemijające i występują przeważnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki leku. Obejmują one objawy neuropsychiatryczne (euforia, depresja, zaburzenia spostrzegania i świadomości), neurologiczne (ataksja, drżenie, oczopląs) oraz ze strony przewodu pokarmowego (nudności, biegunka). Bardzo skuteczne okazało się leczenie baklofenem podawanym dokanałowo. Ta metoda wymaga jednak dosyć dokładnej selekcji pacjentów, gdyż można się spodziewać bardzo nasilonych działań niepożądanych baklofenu związanych z łatwością przedawkowania (spadek ciśnienia tętniczego, niewydolność oddechu lub zapalenie opon) oraz ze względu na wysokie koszty sprzętu (pompy) (30). Podawana dawka leku wynosi średnio 1/1000 dawki stosowanej doustnie.

Inną grupą leków stosowanych do leczenia spastyczności są **benzodiazepiny**. Działają one przez kompleks receptorowy GABA-A w rdzeniu i na poziomie ponadrdzeniowym. Z grupy benzodiazepin najsilniej wyrażone działanie anty-spastyczne ma tetrazepam (Myolastan, Musaril) oraz modelowy lek tej grupy diazepam (Relanium, Valium). Ich działania niepożądane są zbliżone do tych, które obserwuje się w trakcie stosowania innych benzodiazepin. Trzeba pamiętać, że tetrazepam ma jedynie silniejsze działanie sprofilowane (obniżenie napięcia), ale nie jest pozbawiony innych działań tej grupy leków. Inne benzodiazepiny również wywierają działanie miorelaksacyjne, jednakże mniej wyrażone.

W leczeniu spastyczności znalazł zastosowanie **dantrolen** (Dantrium). Ma on działanie obwodowe – bezpośrednie działanie w mięśniach (hamuje wewnątrzkomórkowe uwalnianie jonów wapnia) zmniejszając siłę skurczu. Jest szczególnie skuteczny w zapobieganiu bolesnym skurczom mięśniowym, jednakże jego zastosowanie jest znacznie ograniczone, gdyż istotnie zmniejsza siłę, dlatego należy go stosować u chorych niechodzących. Z działań niepożądanych opisywane są polekowe uszkodzenia wątroby zależne od dawki leku, biegunka, brak apetytu, senność, zawroty głowy, nietrzymanie moczu w skutek upośledzenia funkcji zwieraczy oraz pomarańczowe zabarwienie moczu. Nie powinien być podawany pacjentom z upośledzoną funkcją wątroby, a w czasie leczenia należy regularnie kontrolować jej czynność (39).

Lekiem o innym mechanizmie działania jest **tyzanidyna** (Sirdalud). Jest on ośrodkowym (rdzeniowym) antagonistą receptora alfa<sub>2</sub> adrenergicznego, hamującym pobudzające działanie neuronów pośrednich. W trakcie leczenia mogą wystąpić zawroty, suchość w jamie ustnej, senność, nudności. Po większych dawkach może powodować zaburzenia snu, upośledzenie akomodacji, stany lękowe, bóle głowy. W bardzo rzadkich przypadkach występuje obniżenie ciśnienia tętniczego (25, 37)

W leczeniu spastyczności zastosowano również **memantadynę\*** (Akatinol). Preparat ten o działaniu ośrodkowym jest antagonistą receptora NMDA. W trakcie leczenia obserwowano niepokój, bóle głowy, bez senności. Nie powinien być stosowany w godzinach wieczornych i u pacjentów z uszkodzoną wątrobą (39).



Inną drogą podania leków antyspastycznych są blokady (neuroлиза) ruchowych nerwów obwodowych. W tego rodzaju leczeniu znalazły zastosowanie roztwory fenolu i alkoholu etylowego, jak i leki miejscowo znieczulające (np. bupiwukaina). Najczęściej podaje się leki do: nerwu zasłonowego (mm.przywodziciele); nerwu piszczelowego tylnego, pośrodkowego i łokciowego. Skuteczność takiej terapii wystarcza na 2–3 miesiące i po tym czasie zabieg należy powtórzyć (33).

W leczeniu wzmoczonego napięcia mięśniowego stosuje się również **toksynę botulinową A**. Podawana jest przeważnie do mięśni przywodzicieli w celu umożliwienia lepszej pielęgnacji okolicy krocza. Ze względu na dużą masę mięśniową konieczne jest podawanie dużych dawek toksyny co 2–3 miesiące (10, 34). Dawkowanie leku w każdym przypadku jest indywidualne.

U pacjentów z prawidłową czynnością zwieraczy pęcherza moczowego i odbytu można zmniejszyć napięcie mięśniowe po przez przecięcie korzeni przednich nerwów rdzeniowych. Skutki zabiegu są nieodwracalne i należy je stosować u chorych ze znacznie zaawansowaną chorobą.

### **Męczliwość i uczucie osłabienia siły mięśniowej**

Uczucie męczliwości, zła tolerancja wysiłku są jednym z najczęstszych, niespecyficznych objawów w przebiegu stwardnienia rozsianego, które w znaczący sposób obniżają sprawność chorych. Obecnie nie ma specyficznego leczenia tych dolegliwości. Uczucie to jest dodatkowo potęgowane przez trudności w poruszaniu spowodowane niedowładami, zaburzenia czynności układu moczowego oraz depresję. Dlatego należy w pierwszym rzędzie leczyć te dolegliwości, a dopiero w następnym etapie rozpocząć terapię tych niespecyficznych objawów.

Z leków, które znalazły zastosowanie w leczeniu męczliwości, znaczenie w praktyce klinicznej mają: **pemolina\*** (Senior, Tradon, Volital) w dawce 37,5 mg w godzinach porannych oraz **amantadyna** (Viregyt K) w dawce 2 × 100 mg. Mechanizm działania tych leków przypadku męczliwości nie jest do końca poznany. Sugeruje się, że istotną rolę odgrywa aktywacja układu dopaminergicznego oraz niespecyficzne pobudzenie OUN. W leczeniu osłabienia siły mięśniowej podjęto również próby stosowania blokerów kanałów potasowych: **3,4-diaminopirydyny\*** i **4-aminopirydyny\***. Istotą działania tych leków jest przedłużenie fazy repolaryzacji potencjału czynnościowego włókna nerwowego, przez co następuje poprawa przewodnictwa. Lek podaje się w dawce do 0,5 mg/kg m.c., jednorazowo lub w dawkach podzielonych. Z objawów niepożądanych w trakcie leczenia obserwowano: bóle brzucha, nieukładowe zawroty głowy, nudności, bezsenność oraz drżenie (11, 12, 23, 24, 31, 38).

### **Drżenie**

Drżenie występuje u wielu chorych na stwardnienie rozsiane i jest objawem, który bardzo szybko przyczynia się do istotnego obniżenia sprawności chorych. Podstawową przyczyną drżenia u pacjentów z s.r. jest zespół mózdz-

kowy, jednakże wszystkie patomechanizmy tego objawu nie są do końca wyjaśnione. Leczenie ataksji i drżenia obejmuje leczenie usprawniające, stosowanie leków oraz leczenie chirurgiczne. Skuteczność wszystkich ww. metod leczenia jest w dużym stopniu ograniczona i tylko u pewnego odsetka chorych przynosi poprawę.

Początkowo celem kontroli drżenia stosowano **hydrazyd kwasu nikotynowego** (Izoniazyd). Izoniazyd będący lekiem tuberkulostatycznym zwiększa stężenie GABA w OUN, związku o silnym działaniu hamującym pobudzenia w drogach piramidowych i połączeniach z mózdzkiem. Lek ten niestety jest często przyczyną działań niepożądanych, takich jak: odczyny skórne, polineuropatia (spowodowaną niedoborem witaminy B6), toksyczne uszkodzenie wątroby (18, 21).

W leczeniu drżenia stosuje się leki przeciwdrgawkowe, o różnym mechanizmie działania. Należą do nich: **karbamazepina** (Amizepin, Tegretol), **klonazepam** (Clonazepam, Rivotril). Leki te, a zwłaszcza benzodiazepiny, nasilają transmisję GABA-ergiczną, jednakże mechanizm działania nie jest w pełni poznany.

Innym lekiem stosowanym celem kontroli drżenia jest **memantadyna\*** (Akatinol). Jest ona antagonistą receptora NMDA. Obecność tego rodzaju receptorów stwierdzono na komórkach warstwy ziarnistej i komórkach Purkiniego w mózdzku. Dokładny mechanizm nie jest w pełni wyjaśniony, ale przypuszcza się, że memantadyna może zmniejszać pobudzenie komórek Purkiniego spowodowane impulsami docierającymi z innych dróg nerwowych. Komórki Purkiniego w istotny sposób obniżają aktywność neuronów w obrębie jąder mózdzku, przez co w konsekwencji mogą się przyczyniać się do zmniejszenia drżenia. Jej działanie nie obejmuje jedynie receptora NMDA. Działa również przez receptor AMPA (działanie modulacyjne) i ma niewielki wpływ pobudzający na układ dopaminergiczny (22, 32, 39).

Tabela 4. Leczenie objawowe drżenia u chorych z s.r.

Lek	Mechanizm działania	Dawka (dzienna)	Działania niepożądane
Klonazepam (Clonazepam, Rivotril)	działanie GABAergiczne	0,5–8 mg	senność, spowolnienie, zaburzenia spostrzegania, spadki ciśnienia krwi, tachykardia, bezsenność, zaburzenia mowy, zespół uzależnienia
Memantadyna* (Akatinol)	antagonista receptora NMDA	10–60 mg	niepokój, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia pamięci, pobudzenie psychoruchowe, działanie psychozomimetyczne
Propranolol i inne beta blokery	blokowanie receptorów beta adrenergicznych	80–320 mg (propranolol)	bradykardia, spadki ciśnienia krwi, zaburzenia przewodnictwa, skurcz oskrzeli, zapalenie spojówek, nudności, wymioty, odczyny skórne
Izoniazyd (Isoniazidum, Rifamazid)	działanie GABAergiczne	600–1200 mg	polineuropatia, uszkodzenie wątroby, odczyny skórne, zaburzenia snu, depresja, niepokój, uszkodzenie naczyń włosowatych

Uwzględniając, że drżenie, zwłaszcza spoczynkowe może być wynikiem nadmiernej aktywacji układu adrenergicznego zastosowanie kliniczne mają **leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne** (propranolol, metoprolol). Dawkowanie leków stosowanych w terapii drżenia podano w tabeli 4.

W przypadkach całkowitego braku lub bardzo nieznacznej skuteczności leczenia farmakologicznego w leczeniu drżenia można wykonać stereotaktyczną operację neurochirurgiczną polegającą na przecięciu włókien łączących wzgórze z mózdzkiem (19, 35).

## Ból

We wcześniejszych pracach uważano, że ból jest dość rzadkim objawem w przebiegu stwardnienia rozsianego, jednakże obecnie uważa się, że problem ten może dotyczyć do 65% chorych. W s.r. spotykamy się przeważnie z bólem przewlekłym, tylko u 10% chorych występują bóle ostre, przeważnie napadowe; najczęściej neuralgia n. trójdzielnego (300 razy częściej niż w populacji generalnej) (28, 36, 39).

W leczeniu bólu ostrego najczęściej stosuje się karbamazepinę w dawce wzrastającej do  $3-4 \times 200$  mg i niesterydowe leki przeciwzapalne. Alternatywnym lekiem jest fenytoina w dawce  $3-5 \times 100$  mg. W przypadku bólu przewlekłego rozróżniamy jego trzy podstawowe postacie: 1. bardzo nasilone bóle związane z zaburzeniami czucia, 2. bóle okolicy lędźwiowo-krzyżowej oraz 3. bolesne skurcze kończyn (głównie dolnych). Największe problemy lecznicze sprawiają bóle związane z zaburzeniami czucia. W tych przypadkach zastosowanie mają (z różnym efektem) **trójcykliczne leki przeciwdepresyjne** (np. amitryptylina) oraz **karbamazepina**. Bóle „krzyża” są przeważnie wynikiem: nadmiernego napięcia mięśni okołokręgosłupowych i choroby krążka międzykręgowego, wad postawy, spastyki oraz uszkodzenia powierzchni stawowych. Zasadniczym etapem leczenia jest uzyskanie (nauczenie chorego) prawidłowej postawy ciała (np. również w trakcie siedzenia w wózku). W leczeniu farmakologicznym stosuje się niesterydowe leki p/zapalne oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. Bolesne skurcze mięśni leczy się w ten sam sposób jak spastyczność (przeważnie stosuje się baklofen) (28, 36, 39).

## Zaburzenia seksualne

Jest to częsty problem u chorych na s.r.. Dotyczy on ok. 75% mężczyzn i ok. 50% kobiet obejmując wszystkie rodzaje zaburzeń. Najbardziej powszechne są zaburzenia erekcji, które ze zmienną skutecznością można próbować leczyć podając agonistę receptora  $\alpha_2$  **johimbinę** (Yohimbinum) w dawce:  $2-3 \times 5$  mg lub podając bezpośrednio do ciał jamistych papawerynę. Istotną rolę odgrywa psychoterapia i poradnictwo seksualne (6, 26).

## Depresja

Objawy depresyjne występują w grupie chorych na s.r. 7,5 razy częściej niż w populacji generalnej (problem dotyczy 25–55% chorych). Nie ma istotnych różnic w leczeniu depresji u pacjentów chorych na s.r. w stosunku do innych chorych z zaburzeniami afektywnymi. Uważa się, że najbardziej skuteczne są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny np.: fluoksetyna (Bioxetin, Prozac), citalopram (Cipram).

W artykule zamieściliśmy jedynie skrót leczenia objawowego stwardnienia rozlanego, zwracając szczególną uwagę na objawy najczęstsze i najbardziej dokuczliwe dla chorych. Oczywiście u tej grupy chorych mogą i występują inne problemy wymagające leczenia objawowego. Jednakże w większości przypadków sposób postępowania nie odbiega istotnie od standardowo stosowanych metod leczenia.

**Uwaga: Wszystkie leki oznaczone w tekście symbolem (\*) są w Polsce niezarejestrowane.**

## Piśmiennictwo

1. Alam S., Kyriakides T., Lawden M., Newman P.K.: Methylprednisolon in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, 56, 1219–1220.
2. Andersen J.T., Bradley W.E. (1976): Bladder and urethral innervation in multiple sclerosis. *Br. J. Urol.* 48, 193–198 (2).
3. Awad S.A., Gajewski J.B., Sogbein S.K., Murray T.J., Field C.A.: Relationship between neurological and urological states in patients with multiple sclerosis. *J Urol* 1984, 132, 499–502.
4. Barkhof F., Polman C.: Oral or intravenous methylprednisolon for acute relapses of MS. *Lancet* 1997, 349, 893–894.
5. Barnes D., Hughes R.A., Morriss R.W., Wade-Jones O. i wsp.: Randomized trial of oral and intravenous methylprednisolon in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997, 349, 902–906.
6. Betts C.D., Jones S.J., Fowler C.G., Fowler C.J.: Erectile dysfunction in multiple sclerosis: associated neurological and neurophysiological deficits and treatment of the condition. *Brain* 1994, 117, 1303–1310.
7. Betts C.D., D'Mellow M.T., Fowler C.J.: Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, 56, 245–250.
8. Blaiwas J.G., Bhimani G., Labib K.B. (1979): Vesicourethral dysfunction in multiple sclerosis. *J. Urol.* 122, 342–347 (1).
9. Blaiwas J.G.: Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology* 1980, 30, 52–58.
10. Borg-Stein J., Pine Z.M., Miller J.R.: Botulinum toxin for the treatment of spasticity in multiple sclerosis: new observations. *Am J Phys Med Rehabil* 1993, 72, 364–368.
11. Cohen R.A., Fisher M.: Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989, 46, 676–680.
12. Davis F.A., Stefoski D., Rush J.: Orally administered 4-aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1990, 27, 186–192.
13. Eckford S.D., Carter P.G., Jackson S.R.: An opened in-patient incremental safety and efficacy study of desmopressin in women with multiple sclerosis and nocturia. *Br J Urol* 1995, 74, 459–463.
14. Edwards W.: *Neurological physiotherapy*. Churchill Livingstone, 1996 London.
15. Fowler C.J., Beck R.O., Gerrard S., Betts C.D., Fowler C.G.: Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57, 169–173.

16. Fowler C.J., VanKerrebroeck P.E.V., Nordenbo A., Van Poppel H.: Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55, 986–989.
17. Fowler C.J.: Investigation of the neurological bladder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996, 60, 6–13.
18. Francis D.A., Grundy D., Heron J.R.: The response to isoniazid of action tremor in multiple sclerosis and its assessment using polarized light gonimetry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986, 49, 87–89.
19. Goldman M.S., Kelly P.J.: Symptomatic and functional outcome of stereotactic ventralis lateralis thalamotomy for intention tremor *J Neurosurg* 1992, 77, 223–229.
20. Goldstein I., Siroky M.B., Sax D.S., Krane R.J. (1982): Neurourologic abnormalities in multiple sclerosis. *J Urol* 128, 541–545 (3).
21. Hallet M., Lindsey J.W., Adelstein B.D., Riley P.O.: Controlled trial of isoniazid therapy for severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis. *Neurology* 1985, 35, 1374–1377.
22. Ito M.: Glutamate as neurotransmitter in the cerebellar cortex. *Biomed Res* 1984, 5 (suppl), 63–66.
23. Krup L.B., Coyle P.K., Doscher C., Miller A. i wsp.: Fatigue therapy in multiple sclerosis: Results of double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline and placebo. *Neurology* 1995, 45, 1956–1961.
24. Krupp L.B., Alvarez L.A., La Rocca N.G., Steinberg L.C.: Fatigue in multiple sclerosis. *Arch neurol* 1988, 45, 435–437.
25. Lapierre Y, Bouchard S., Tansey C.: Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987, 14(3suppl.), 513–517.
26. Mattason D., Petrie M., Stivastava D.K., McDermond: Multiple sclerosis: sexual dysfunction and its response to medications. *Arch Neurol* 1995, 52, 862–868.
27. Miller D., Thompson A.J., Morrissey I.F., MacMaus D.G. i wsp.: High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55, 450–453.
28. Moulin D.E., Foley K.M., Ebers G.C.: Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988, 38, 1830–1834.
29. Parsons L, Bidair M.: The bladder in multiple sclerosis. w: *Multiple Sclerosis: Clinical and pathogenetic basis*. red. Rein C., Mc Farland H., Tourtellote W.W Chapman and Hall London 1997.
30. Patterson V., Watt M., Byrnes D.: Management of severe spasticity with intrathecal baclofen delivered by a manually operated pump. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57, 582–585.
31. Polman C.H., Bertelsmann W., van Loenen A.C., Koetsier J.: 4-Aminopyridine in the treatment of Patients with Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol.* 1994, 51, 292–296.
32. Ross C.A., Bredt D., Snyder S.H.: Messenger molecules in the cerebellum. *Trends Neurosci* 1990, 13, 216–222.
33. Skeil D.A., Barnes M.P.: The local treatment of spasticity. *Clin Rehabil* 1994, 8, 240–246.
34. Snow B.J, Tsiu J.K, Bhatt M.H., Varelas M., Hashimoto S.A., Clane D.B.: Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 1990, 28, 512–515.
35. Speelman J.D., Manen J.: Stereotactic thalamotomy for the relief of intention tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984, 47, 596–599.
36. Stenager E., Knudsen L., Jensen K.: Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1991, 84, 197–200.
37. The United Kingdom Tizanidine Trial Group: A double-blind, placebo controlled trial of tizanidine of spasticity caused by multiple sclerosis. *Neurology* 1995, 44, S70–78.
38. Vandemann H.A.M., Polman C.H., Dongen T.M.M.M., Loenen A.C., Nauta J.J.P., Tapphorm M.J.B., Walbeek H.K., Koetsier J.C.: The effect of 4-aminopyridine on the clinical signs in MS: a randomized, placebo controlled, double blind cross over study. *Ann Neurol* 1992, 32, 123–130.
39. Wötzel C., Wehner C., Pölmann W., König N.: Therapie der Multiplen Sklerose. Pflaum, München 1997. 78.