

Adverse effects of glucocorticosteroids due to management of relapses of multiple sclerosis

Działania niepożądane glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu rzutów stwardnienia rozsianego

Łukasz Smoliński¹, Dagmara Mirowska-Guzel^{1,2}, Anna Członkowska^{1,2}

ABSTRACT

In the vast majority of cases, multiple sclerosis commences with its relapsing – remitting form and therefore the management of relapses continues to be an important aspect of the clinical care despite the emergence of efficacious disease modifying drugs. Current evidence indicates, that glucocorticoid therapy for multiple sclerosis

relapses improves functional status within several weeks from administration with no effect on the long-term prognosis. The safety profile of glucocorticosteroids used for the management of multiple sclerosis relapses is considered favourable. The most common adverse effects of glucocorticosteroids are benign and include mainly gastrointestinal symptoms, mood disturbances and insomnia. The remaining adverse effects such as hyperglycaemia, infections, hypertension, oedema, arrhythmias, venous thrombosis occur rarely. While using glucocorticoid therapy, adequate care should be given to patients with co-morbidities, which can increase the risk of adverse effects. These are patients using non-steroidal anti-inflammatory drugs, warfarin, anti-epileptic drugs, other medications metabolized by the cytochrome P450, patients diagnosed with diabetes, hypertension, glaucoma, and pregnant women. It was noted that the occurrence of adverse reactions depends on glucocorticosteroid formulation.



Received 9.11.2014
Accepted 3.03.2015

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, 2nd Department of Neurology
- 2 Medical University of Warsaw, Department of Experimental and Clinical Pharmacology

KEYWORDS

- multiple sclerosis
- adverse effects of glucocorticosteroids
- glucocorticosteroids

SŁOWA KLUCZOWE

- stwardnienie rozsiane
- działania niepożądane glikokortykosteroidów
- glikokortykosteroidy

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Dagmara Mirowska-Guzel
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład
Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
ul. Banacha 1b, 02-097 Warszawa, Poland
phone: +48 22 11 66 160
e-mail: dmirowska@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane w większości przypadków w początkowym stadium choroby ma postać rzutowo-remisyjną. Choć pojawiają się nowe leki modyfikujące przebieg choroby, leczenie rzutów nadal jest istotną częścią praktyki klinicznej. Wykazano, że stosowanie glikokortykosteroidów w rzutach stwardnienia rozsianego poprawia stan kliniczny pacjentów w okresie od kilku dni do kilku tygodni od podania, ale nie ma wpływu na odległe rokowanie. Profil bezpieczeństwa glikokortykosteroidów w leczeniu rzutów uznaje się za korzystny, chociaż pojawiają się na ten temat nowe doniesienia.

Najczęstsze działania niepożądane glikokortykosteroidów są łagodne, a zalicza się do nich przede wszystkim objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz zaburzenia nastroju i snu. Pozostałe działania niepożądane, takie jak hiperglikemia, zakażenia, nadciśnienie, obrzęki, zaburzenia rytmu serca, zakrzepica żylna, występują rzadko. Stosując glikokortykosteroidy w rzutach stwardnienia rozsianego, szczególnie uwagę należy

zwrócić na pacjentów ze współistniejącymi chorobami, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Są to między innymi pacjenci stosujący niesteroidowe leki przeciwzapalne, warfarynę, leki przeciwpadaczkowe, inne leki metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450, pacjenci z cukrzycą, nadciśnieniem, jaskrą, a także kobiety w ciąży. Zaobserwowano, że częstość występowania działań niepożądanych zależy od formy preparatu.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the central nervous system (CNS) with an unknown etiology. It is believed that the disease develops in persons with a genetic predisposition and is triggered by an undefined environmental factor. In the early stage of the disease, inflammatory/autoimmune processes prevail, the intensification of which causes occasional exacerbations of MS that are referred to as relapses. In the later stages of the disease, neurodegenerative processes play an increasingly important role. The course of the disease is variable and therefore difficult to predict.

In 1996, four basic phenotypes of MS were defined (according to: Lublin and Reingold 1996):

- relapsing-remitting, which is characterized by exacerbations followed by a noticeable improvement;
- secondary progressive, where the initial occurrence of relapses is followed by a gradual, progressive decline in neurological function;
- primary progressive, which is characterized by a progressive decline in neurological function since the beginning of the disease;
- progressive relapsing, which is characterized by a progressive decline in neurological function accompanied by periods of noticeable worsening of the disease.

It is believed that in as much as 85% of patients, the disease begins with the relapsing-remitting phenotype (Confavreux and Compston 2005). For that reason, treatment of relapses constitutes an important part of care over MS patients, despite the fact that currently, the main purpose of MS therapy is prevention of relapses and slowing down the decline in neurological function caused by an irreversible damage of the CNS (Fox and Rhoades 2012).

A relapse is defined as an occurrence of a new symptom or an exacerbation of a previously existing symptom, which lasts for at least 24 hours, and which leads to a deterioration of the neurological function by at least 1 point in the commonly used scale for the evaluation of disability – EDSS (Expanded Disability Status Scale), (Kurtzke 1983).

Treatment of relapses is an important part of multiple sclerosis management and was established in clinical practice before the disease modifying therapies became available (Noseworthy et al. 2005). By far, the most commonly used drugs are glucocorticosteroids (GCS).

Glucocorticosteroids in treatment of relapses of multiple sclerosis

Using GCS for the treatment of MS relapses, in order to improve the clinical condition of patients, is based on clinical trials and is expressed in the European (Sellebjerg et al. 2005) as well as in American clinical guidelines (Goodin et al. 2002).

The first drug used in order to shorten the duration and intensity of symptoms of MS relapses was adrenocorticotrophic hormone (ACTH) administered intramuscularly. In the 1980s, the adrenocorticotrophic hormone was replaced by orally administered GCS, e.g. prednisolone, and later by intravenous preparations, including methylprednisolone (MP), which is currently the mainstay of treatment. However, so far a universal dosing regimen has not been established. Currently, the most commonly used dose of MP is 500–1000 mg, which is administered intravenously once daily over 3 to 5 days, or alternatively in less intensive relapses prednisolone is administered at a dose of 60 mg daily over 10 days, whereby the dose is gradually reduced by 10 mg every 3 days, or alternatively MP is administered in adequately lower doses (5 mg of prednisolone corresponds to the dose of 4 mg of MP), (see Table 1). According to the state of knowledge, the effect of GCS is short-term, which means that GCS do not prevent from new relapses of the disease. Using MP in MS relapses is associated with a significant reduction of the risk of worsening or no clinical improvement within five weeks following administration, but it does not influence long-term prognosis (Filippini et al. 2000). Moreover, it has not been confirmed that administration of GCS in a continuous manner, or over a few days in a month reduces the risk of new relapses or slows down the rate of disability progression (Ciccione et al. 2009).

Table 1 Recommendations of the European Federation of Neurological Societies regarding treatment of multiple sclerosis relapses

1. MP (500 mg to 1000 mg daily) over 5 days, IV or PO (recommendation level: A); or
2. MP (1000 mg daily) over 3 days, IV (recommendation level: A); or
3. In case of optic neuritis: MP (1000 mg daily) over 3 days, IV, and then MP in gradually reduced doses, PO (recommendation level: B)
4. In case of patients not responding to standard doses of MP, use of higher doses should be considered (recommendation level: C)
5. In case of no effect of MP in patients with severe relapses, plasma exchange should be considered (recommendation level: B)
6. After completed treatment with MP, intensified rehabilitation program should be considered (recommendation level: B)
7. Using IVIG in monotherapy or as addition to MP in treatment of relapses of multiple sclerosis, including optic neuritis is not recommended (recommendation level: A)

MP – methylprednisolone; IV – intravenous administration; PO – oral administration; IVIG – immunoglobulin preparation administered intravenously

Mechanism of action of GCS in MS relapses is not fully understood. During the use of GCS, a “tightening” of the blood-brain barrier occurs that may cause a reduction in the number of gadolinium-enhancing lesions that are seen on MRI. Drugs belonging to this group reduce the activity of the immune cells, including lymphocytes and monocytes, which leads to a decreased production of cytokines, chemokines and other inflammatory mediators (Noseworthy et al. 2005). Despite the fact that the administration of GCS is a recognized method for the treatment of MS relapses and currently the most common route of administration is intravenous, there are no uniform recommendations regarding the dose of the drug and the route of administration (Sellebjerg et al. 2005; Goodin et al. 2002). Results of randomized clinical trials comparing doses of MP of 500 mg (Alam et al. 1993) and 1000 mg (Martinelli et al. 2009) administered over 5 days, via the oral or intravenous route, indicate that the oral or intravenous route of administration, do not differentially influence the clinical condition of patients at 4 weeks. Moreover, a systematic review, considering additional three studies, where administration of MP by the oral and intravenous route took place according to various regimens (Burton et al. 2012), confirms that the administration of MP is equally effective regardless of the route of administration, and the only adverse effect occurring significantly more often in the case of oral administration was *dysgeusia*. However, on the other hand, the results of another meta-analysis in the Cochrane database (Filippini et al. 2000) indicate that, compared to placebo, the administration of MP by the oral route is associated with a higher incidence of mental disturbances and gastrointestinal symptoms. In the case of retrobulbar optic neuritis, intravenously administered MP, compared to orally administered MP and placebo, seemed to restore normal vision more rapidly (Beck et al. 1993).

It is worth to remember that during treatment of MS relapses, it is justified to undertake intensive physical therapy in addition to steroid therapy (Sellebjerg et al. 2005; Craig et al. 2003). However, it is not recommended

to use prednisone orally following intravenous administration of MP, because this strategy does not improve the clinical condition of patients, and it may be associated with an increased risk of adverse effects (Perumal et al. 2008). Optic neuritis may be an exception of this rule (see Table 1).

Uniform recommendations have not been formulated so far regarding the time from symptom onset when GCS should be started. Experiments performed on the animal model of MS suggest that it is justified to start therapy as soon as possible, immediately after the onset of symptoms (Smith et al. 2001). On the other hand, a meta-analysis of Filippini et al. (2000) did not find any significant relationship between the time since symptom onset to MP administration and clinical effect. Improvement of the clinical condition was comparable in the groups of patients who started taking MP between 4 weeks and 8 weeks following symptom onset (Filippini et al. 2000). Therefore, it seems that when it is not certain whether the worsening of the clinical condition is caused by a relapse of MS, or by other disease (e.g. infection), one should wait even a few days in order to make sure that the administration of GCS is indicated. It is also clinically justified when the nature of the disease is considered, because the symptoms of a relapse may spontaneously recede with no need of using any treatment. Clinical efficacy of MP within five weeks following its administration, when evaluated with the NNT (*number needed to treat*) index, is approximately 4 (Filippini et al. 2000). It means that in four treated patients only one will benefit from the administration of GCS. This benefit is defined as a score reduction by at least 1 point in EDSS compared to the result obtained before treatment (Köpke et al. 2006). However, a complete remission of symptoms of the relapse (initially causing even a few-point worsening in EDSS) is often observed in practice.

Intravenous administration of MP for the treatment of MS relapses may safely take place under supervision of medical personnel on an outpatient basis, or even in a home setting and does not always require hospitalization (Chataway et al. 2006). Employing this strategy

seems to be a convenient solution for some patients. On the other hand, it was reported that during intravenous administration of GCS, life-threatening arrhythmias developed (Miśkiewicz et al. 2014; Shaygannejad et al. 2013; Vasheghani-Farahani et al.; 2011). Due to this fact, treatment of MS relapses with an intravenous administration of GCS in high doses on an outpatient basis or at home may be controversial.

Adverse reactions of GCS during treatment of multiple sclerosis relapses

Intravenous administration of MP in high doses for the treatment of MS relapses is a therapy which is generally considered safe. Meta-analyses based on randomized placebo-controlled clinical trials conducted since the 1980s until now, demonstrate that the most common adverse reactions seen during the administration of the drug or shortly after its completion are rather mild or moderate (Filippini et al. 2000; Sellebjerg et al. 2005; Burton 2012). On the other hand, case reports describe even life-threatening events of intravenous GCS therapy (van den Berg 1997; Miśkiewicz et al. 2014).

Typical adverse reactions related to the chronic use of GCS such as symptoms of Cushing syndrome, skin thinning or susceptibility to bleeding occur rarely in patients with multiple sclerosis, which is probably associated with only an occasional, short-term use (Noseworthy et al. 2005).

Below, we present the most frequently reported adverse reactions of GCS occurring during the treatment of MS relapses.

Gastrointestinal symptoms

Gastrointestinal symptoms are the most common among all of the adverse reactions and occur in the form of dyspeptic symptoms resulting from the dysfunction of the mucous membrane of the upper part of the gastrointestinal tract between the esophagus and the duodenum. They include chest pain, epigastric pain, feeling of fullness, flatulence, nausea and vomiting. Although intravenous use of MP seems not to increase the risk of dyspeptic symptoms occurrence (Filippini et al. 2000), it does not mean that these symptoms never occur in the case of parenteral administration (Shaygannejad et al. 2013). On the contrary, also in this case, gastritis or duodenitis may develop (Lyons et al. 1988). MP may also increase appetite and consequently may result in an increased body mass (Shaygannejad et al. 2013). More severe symptoms such as gastrointestinal hemorrhage have not been described (Filippini et al. 2000). Interestingly, a metallic taste during intravenous administration of MP has been reported (Sellebjerg et al. 2005; Burton et al. 2012).

Psychiatric symptoms

Randomized placebo controlled clinical trials indicate that steroid therapy increases the risk of various psychiatric symptoms (especially in the case of oral administration), which in various forms may occur even in the majority of patients (Filippini et al. 2000; Burton et al. 2012; Chrousos et al. 1993). Reported mental symptoms include insomnia, mood disorders, anxiety as well as psychotic symptoms.

Insomnia is the most commonly reported psychiatric symptom, which according to various studies, is found in 20–50% of patients (Filippini et al. 2000; Burton et al. 2012; Shaygannejad et al. 2013).

According to Moore et al. (2012), symptoms of depression occur in 44.5% of patients treated due to MS relapses (however, the effect of steroid therapy has not been determined). It was also demonstrated that a long-term therapy with GCS is associated with a nearly sevenfold increase in the risk of suicide (Fardet et al. 2012). Although there is no data regarding the relationship between GCS therapy in MS relapses with the risk of suicide, the evaluation of suicide risk is indicated.

Chronically administered GCS cause a fivefold increase in the risk of potentially serious mental symptoms, such as hallucinations, confusion, and disorientation (Fardet et al. 2012). During the treatment of MS relapses, psychotic symptoms occur most likely in persons with a history of psychotic episodes (Barnes et al. 1985). However, they may also occur for the first time during steroid therapy (Judd et al. 2014). Psychotic symptoms may occur more often in persons with cognitive disturbances (Reichenberg, 2005), which can be found in 65% of patients with MS (Jongen et al. 2012).

Short-term administration of GCS may impair cognitive functions such as attention, declarative memory or abstract reasoning, which usually recede after discontinuation of the treatment (Judd et al. 2014). Reversible impairment of declarative memory, with no effect on the short-term memory or attention, was observed in MS patients treated with high doses of GCS (Oliveri et al. 1998; Brunner et al. 2005).

Hyperglycemia and glycosuria

MP, similarly to other GCS, may increase serum glucose level. However, due to a short-term use – this effect is not pronounced in MS. Hyperglycemia and glycosuria are found rarely (in approximately 5% of patients) and usually do not require any intervention (Burton et al. 2012; Shaygannejad et al. 2013; Lyons et al. 1988). However, severe hyperglycemia may require a discontinuation of MP (Thompson et al. 1989).

Infections

Short-term use of MP in MS relapses is not associated with a higher incidence of infections (Filippini et

al. 2000; Burton et al. 2012; Shaygannejad et al. 2013). However, individual cases of urinary tract infections as well as cases of candidiasis of the vagina and oral cavity (Lyons et al. 1988) were reported.

Hypertension and edema

Hypertension and edema are symptoms, which may result from sodium and water retention, which is caused by the fact that GCS are also acting as mild mineralocorticoids. During the treatment of MS relapses, hypertension and edema (most commonly ankle edema) occur only in individual cases (Filippini et al. 2000; Burton et al. 2012; Shaygannejad et al. 2013; Lyons et al. 1988; Newman et al. 1982). Water and electrolyte imbalance during the use of GCS, such as hypernatremia or hypokalemia, occur in exceptional cases, and they are usually caused by other factors, e.g. by diuretics (Fardet et al. 2007).

Cardiac arrhythmias

Sinus tachycardia is found most commonly, but sinus bradycardia, interruptions in the sinus rhythm (sinus pause and sinoatrial heart block), atrial fibrillation, ventricular tachycardia and premature ventricular contractions are observed as well (Shaygannejad et al. 2013; Vasheghani-Farahani et al. 2011). According to the study conducted by Vasheghani-Farahani et al. (2011), sinus tachycardia may occur in more than half of the patients before the administration of MP, and in over 80% up to 18 hours following administration. In the same study, sinus bradycardia was recorded in 4% of patients before, and in 42% after the administration of MP, which indicates a significant variability of the heart rhythm. Bradycardia predisposes to pauses in the sinus rhythm, which may result in a life-threatening junctional escape rhythm (atrioventricular node). The junctional escape rhythm was observed during an intravenous administration of MP, and directly preceded the occurrence of pulseless electrical activity (PEA) and death (Moses et al. 1981). Arrhythmias may sometimes induce palpitations experienced by patients, which according to Shaygannejad et al. (2013), are the most common among all symptoms reported by the patients.

Venous thrombosis

Although it is not recognized as a common complication of steroid therapy, according to Stolz et al. (2003), 5% of cases of cerebral vein and sinus thrombosis occur in patients treated with steroids due to MS relapse or optic neuritis. It was also proven that the use of enoxaparin (40 U over 5 days) reduces the risk of deep vein thrombosis in patients treated with MP due to MS relapse (Kalanie et al. 2011). Patients who are simultaneously treated with intravenous preparations of immunoglobulins and MP

should be very carefully observed towards venous thrombosis (Feuillet 2004). According to our knowledge, pulmonary embolism has not been reported so far in patients treated with GCS due to MS relapses. However, it should be kept in mind that it remains a possibility. Cases of pulmonary embolism were observed during intravenous administration of MP in patients with posttraumatic spinal cord injury (Chikuda et al. 2014) and in persons with the Graves' disease ophthalmopathy (Huang et al. 1994).

Osteoporosis

It occurs in patients suffering from MS more commonly than in the general populations (Bazelier et al. 2012). It is estimated that the risk of osteoporotic fractures in the population of patients with MS is almost twice as high, whereas the risk of hip fracture is increased four-fold (Bazelier et al. 2012; Zorzon et al. 2005). According to some studies, GCS regardless of the route of administration, may increase the risk of fractures (Bazelier et al. 2012). However, other studies, have not found such a relationship and attribute the observed increased risk of fractures and osteoporosis in patients with MS to low ambulation and disability (Ciccione et al. 2009, Wenistock-Guttman et al. 2004).

Other adverse reactions

Most commonly include minor symptoms such as red face during infusion, acne, headache, dyspnea, and muscle pain (Sellebjerg et al. 2005; Burton et al. 2012; Shaygannejad et al. 2013). Although during intravenous steroid therapy more serious adverse reactions can occur they are rather rare. They include but are not limited to increased intraorbital pressure (Acar et al. 2012), epileptic seizures (Lyons et al. 1988), liver damage manifesting with jaundice, increased levels of aminotransferases, gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase (Gutkowski et al. 2011; Furutama et al. 2011; Takahashi et al. 2008), aseptic necrosis of the femoral head (Shaygannejad et al. 2013), acute pancreatitis (Chrousos et al. 1993), and anaphylactic reaction (van den Berg et al. 1997).

Reducing the risk of adverse reactions

Based on the above-mentioned studies, it may seem that during a short-term steroid therapy in MS relapses the incidence of adverse reactions and their severity is low. However, it should be remembered that patients with MS and other co-morbidities were often excluded from such studies (Berkovic 2013). For instance, patients with co-morbidities such as diabetes mellitus, cardiological diseases, hypertension, peptic ulcer disease, taking antidepressive drugs, demonstrated psychotic symptoms,

using immunosuppressive treatment, pregnant and breastfeeding women, persons with other neurological diseases and with “other disease, which makes use of GCS impossible” were excluded from several studies (Shaygannejad et al. 2013; Thompson et al. 1989; Milligan et al. 1987; Martinelli et al. 2009; Sellebjerg et al. 1998). This list is rather long, and it contains diseases, which are frequently found in medical practice. Therefore, each patient should be approached individually considering co-morbidities accompanying MS which may increase the risk of particular adverse reactions. Below, we present clinical settings in which previously described adverse reactions of GCS are more likely to occur. Moreover, we make suggestions regarding the evaluation of the risk of adverse reactions as well the actions that might increase the safety of GCS administration in particular clinical settings (see Table 2).

An increased risk of GCS-related adverse reactions in the upper part of the gastrointestinal tract has not been confirmed. However, the dose of the drug and duration of treatment play here a decisive role (Fardet et al. 2007). Thus, a prophylactic use of proton pump inhibitors (PPIs) during MP therapy lasting a few days does not seem to be necessary in all patients with MS relapse. However, attention should be paid to the patients with previously diagnosed peptic ulcer disease and the patients taking NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) and paracetamol (in daily doses exceeding 2000 mg),

in whom the risk of complications is a few-fold higher (Rodriguez and Hernandez-Diaz 2001). In these groups of patients, using antisecretive drugs seems to be fully justified. If possible, a combined use of GCS and NSAIDs should also be avoided.

Insomnia is a common problem among patients with MS treated with GCS and may affect more than half of the patients (Filippini et al. 2000; Burton et al. 2012). Basic help in such cases includes informing patients about the rules of sleep hygiene. On the short-term basis, non-benzodiazepine hypnotics, e.g. zolpidem or zopiklon, may be used. Depression and anxiety disorders are also common adverse reactions of steroid therapy and may occur in about 30% of the patients treated with GCS (Burton et al. 2012). This problem affects mainly patients with a previous history of these disturbances. It seems that informing patients that such symptoms should be reduced or disappear at completion of MP administration may be helpful. However, in patients with mental disorders, the risk of suicide should be evaluated, and in justified case suitable preventive actions should be introduced.

Using GCS in patients with diabetes mellitus may prove challenging. It was demonstrated that in type 2 diabetic patients serum glucose level increased twofold at 10 hours following administration of a pulse of MP, and in about 60% of patients, it was necessary to administer rapid-acting insulin due to glucose concentrations exceeding 250 mg/dL (Feldman-Billard 2005). Patients who

Table 2 Controlling adverse reactions of methylprednisolone during treatment of relapses of multiple sclerosis in various groups of patients

Group of patients	Recommendations
Peptic ulcer disease, using NSAIDs	PPIs and limiting use of NSAIDs, if possible; in case of using a few NSAIDs, limiting to one drug
Sleeping disorders	Sleeping hygiene, short-term use of new generation of hypnotic agents (zolpidem, zopiklon)
Mood disorders	Informing the patient of possible disturbances associated with using the treatment Evaluation of suicide risk
Diabetes mellitus	Control of glycemia, insulin therapy depending on glucose concentration
Hypertension	Blood pressure control in mornings and evenings; control of potassium levels in serum In case of uncontrolled increase in blood pressure, three-day therapy may be considered
Cardiac arrhythmias	In persons with increased risk of cardiac disorders (smoking, with urination disorders) three-day therapy may be considered
Glaucoma	Observe for symptoms of acute glaucoma attack
Patients taking warfarin	Frequent determination of INR
Epilepsy	Determination of antiepileptic drugs concentration in serum
Using drugs inhibiting cytochrome P450 (i.a. erythromycin, clarithromycin, diltiazem, verapamil, valproic acid)	Using MP in the dose of 500 mg daily may be considered
Pregnancy and breastfeeding	Avoid using during the first trimester Avoid breastfeeding during administration of MP
Acute mental disorder – panic attacks, psychotic attacks, hallucinations	Emergency intervention and psychiatric consultation

PPIs – proton pump inhibitors; NSAIDs – non steroid anti-inflammatory drugs

are especially at risk of significant increases of glucose level, include patients with high concentrations of glycosylated hemoglobin and with increased levels of fasting glucose (Feldman-Billard 2005). Therefore, the evaluation of serum glucose level as well as an appropriate control of glycemia with insulin seem indicated. Following MP administration (Frohman et al. 2007)

In general, an increased risk of infection during steroid therapy due to MS relapses has not been observed. However, before treatment initiation the clinician must ensure that the patient does not demonstrate symptoms of an ongoing infection, e.g. respiratory system infection or urinary system infection (Miśkiewicz et al. 2014). The treated patients should also avoid contacting people with current infections.

During GCS therapy, a decreased efficacy of anti-hypertensive treatment as well as an increased risk of hypokalemia were observed, especially when thiazide diuretics were employed (Stanbury and Graham 1998). It is worth to recommend daily in-hospital monitoring of blood pressure but it is not clear whether, and how long blood pressure should be monitored after discharge. Hypokalemia may increase the risk of cardiac arrhythmias, thus it is worth to check potassium serum levels as potassium supplementation may reduce this risk (Miśkiewicz et al. 2014). Potassium supplementation is recommended in patients with hypertension, heart failure, cardiac arrhythmias, with an increased risk of stroke, diabetes mellitus and kidney disease (Cohn et al. 2000). It is also worth remembering that cigarette smoking and autonomic disturbances in the form of urinary disorders are risk factors of cardiac arrhythmias (Vasheghani-Farahani et al. 2011). In the case of such patients, a three-day therapy with MP may be used without compromising the therapeutic effect and reducing the risk of the before mentioned (Shaygannejad et al. 2013). In patients with coexisting ischemic heart disease or heart failure, it should be kept in mind that intravenously administered MP may exacerbate both of these diseases, and in exceptional cases it may lead to myocardial infarction (Owecki and Sowińska 2006) or to pulmonary edema (Gursoy et al. 2006).

During steroid therapy, patients with glaucoma should also be carefully observed, as MP has been found to increase intraocular pressure (Acar et al. 2012; Frohman et al. 2007). Symptoms such as eye pain and headache, vomiting, decreased heart rate, impaired visual acuity, iris congestion indicate an acute attack of glaucoma, which requires an emergency ophthalmological consultation and immediate treatment.

Patients who require special care, are those treated with warfarin, because on one hand, steroid therapy may increase the risk of thrombosis (Stolz et al. 2003), on the other hand, GCS disturb metabolism of warfarin and they may cause increased levels of warfarin in serum, which is difficult to predict. Due to this fact, frequent monitoring

of INR is recommended in these patients (Frohman et al. 2007; Myhr and Mellgren 2009).

GCS may also decrease the efficacy of some antiepileptic drugs, such as phenytoin and carbamazepine. It is recommended to monitor antiepileptic drug concentrations since it was shown that dexamethasone might cause a decrease in phenytoin concentration, and hence might increase the frequency of epileptic seizures (Frohman et al. 2007). It is also worth remembering that the drugs inhibiting the enzymatic system of the P450 cytochrome may increase the concentration and toxicity of MP. These drugs include, but are not limited to valproic acid, fluvoxamine, nefazodone, diltiazem, verapamil, erythromycin, clarithromycin, and oral antifungal drugs (Frohman et al. 2007). If a patient uses one of the aforementioned drugs, it may be beneficial to administer 500 instead of 1000 mg of MP.

Using GKS during the first trimester of pregnancy may be associated with an increased risk of cleft lip and cleft palate (Pradat et al. 2003), and therefore the use of MP for the treatment of MS relapses in early pregnancy is justified only if potential benefits outweigh the aforementioned risk of congenital defects. However, according to recommendations of a team of experts, MP may be used for the treatment of severe relapses in pregnant women with MS. MP penetrates to breast milk, so breastfeeding should be avoided during high-dose MP therapy (Frohman et al. 2007). Alternatively, breastfeeding mothers may remove breast milk directly after infusion of MP and feed the child after about 3–4 hours (Frohman et al. 2007).

Finally, it is worth mentioning that there are arguments supporting the view that administration of MP in the evening instead of during the day is associated with a lower incidence of adverse reactions, as well as with an improved efficacy and patients' approval (Glass-Marmor et al. 2007). On the other hand, according to the rules of chronopharmacotherapy, using GCS is recommended according to the daily rhythm of their secretion, i.e. in the morning, or forenoons. This is to reduce the risk of secondary adrenal and seems appropriate mainly in the case of chronic administration of GCS. In the case of short-term use, the development of adrenal insufficiency is unlikely, and it is worth to consider the convenience of patients. According to our knowledge, there are no reports of secondary adrenal insufficiency following the use of high-dose MP in patients with MS. On the contrary, some studies (including our unpublished results) point to a hyperactivity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in MS (Huitinga et al. 2003; Ysraelit et al. 2008).

Moreover, some discomforts related to MP therapy can be managed. The unpleasant metallic taste during MP infusion may be reduced with fruity sweets, and the headache experienced by the patients during intravenous administration of MP may be lessened by decreasing the rate of infusion (Emrich 2012).

Summary

Currently, the preferred route of GCS administration for MS relapses is intravenous. In the case of preparations intended for oral use, treatment duration may be longer, which increases the risk of adverse reactions. One should be aware that multiple administrations of GCS throughout a patient's life might cause an increased risk of adverse reactions. Oral GCS are more accessible

to patients, and more convenient to use in an outpatient setting. However, this can be seen as a disadvantage, as a wider accessibility means that patients might tend to use GCS without first consulting their physician in the case of symptoms suggesting a relapse. Importantly, the administration of GCS is not always necessary and may even be contraindicated in some instances, and using GCS without the control of physicians may increase the risk of adverse reactions. ■

Wprowadzenie

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nadal nie w pełni poznanej etiologii. Uważa się, że schorzenie rozwija się u osób z genetycznymi predyspozycjami po zadziałaniu bliżej nieokreślonego czynnika, zwanego „spustowym”. We wczesnym etapie choroby przeważają procesy zapalne/autoimmunologiczne, których okresowe nasilenie powoduje zaostrzenie przebiegu SM, i te nasilenia nazywane są rzutami. W późniejszym okresie rozwoju choroby coraz większą rolę odgrywa proces neurodegeneracyjny. Przebieg choroby odznacza się zmiennością i jest bardzo trudny do przewidzenia.

Od roku 1996 wyróżnia się cztery podstawowe postacie SM (za: Lublin i Reingold 1996):

- rzutowo-remisyjną, przebiegającą z zaostrzeniami, po których następuje wyraźna poprawa;
- wtórnie postępującą, w której po początkowym występowaniu rzutów obserwuje się stopniowe, postępujące pogarszanie stanu neurologicznego;
- pierwotnie postępującą, w której od początku trwania choroby następuje stopniowe pogarszanie stanu neurologicznego;
- postępującą z nakładającymi się rzutami, w której oprócz stopniowego narastania deficytu neurologicznego występują także okresy wyraźnego pogorszenia choroby.

Uważa się, że aż u 85% pacjentów początkowo występuje postać rzutowo-remisyjna (Confavreux i Compston 2005). Z tego powodu leczenie rzutów stanowi istotną część opieki nad pacjentami z SM, mimo że obecnie głównym celem terapii SM jest zapobieganie ich wystąpieniu oraz spowolnienie rozwoju niesprawności powstałej w wyniku trwałego uszkodzenia OUN (Fox i Rhoades 2012).

Rzutek choroby nazywa się wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające co najmniej 24 godziny, powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej 1 punkt w powszechnie stosowanej skali służącej ocenie stanu niesprawności – EDSS (Expanded Disability Status Scale), (Kurtzke 1983).

Leczenie rzutów jest ważnym elementem terapii stwardnienia rozsianego i utrzymało się w praktyce klinicznej, zanim pojawiły się możliwości zastosowania terapii modyfikujących przebieg choroby (Noseworthy i wsp. 2005). Lekami stosowanymi najczęściej są preparaty glikokortykosteroidów (GKS).

Glikokortykosteroidy w leczeniu rzutów stwardnienia rozsianego

Stosowanie GKS w leczeniu rzutów SM w celu poprawy stanu klinicznego pacjenta znajduje wyraz w opartych na badaniach klinicznych wytycznych europejskich (Sellebjerg i wsp. 2005) oraz amerykańskich (Goodin i wsp. 2002).

Pierwszym lekiem stosowanym w celu skrócenia czasu trwania i nasilenia objawów rzutów SM była podawana domięśniowo kortykotropina (ACTH). W latach 80. kortykotropina została zastąpiona przez GKS podawane doustnie, np. prednizolon, a później przez preparaty podawane dożylnie, w tym najczęściej stosowany obecnie metyloprednizolon (MP). Nie ustalono jednego, ściśle obowiązującego schematu dawkowania. Obecnie najczęściej stosuje się MP w dawce 500–1000 mg dożylnie raz dziennie przez 3 do 5 dni, ewentualnie w mniej nasilonych rzutach prednizolon 60 mg na dobę przez 10 dni, dawkę stopniowo zmniejszając o 10 mg co 3 dni lub MP w odpowiednio mniejszej dawce (5 mg prednizolonu odpowiada 4 mg MP), (zob. tabela 1). Według obecnej wiedzy efekt działania GKS jest krótkoterminowy, co oznacza, że lek nie zapobiega ponownym rzutom choroby. Stosowanie MP w rzutach SM wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka pogorszenia lub braku poprawy stanu klinicznego w ciągu pięciu tygodni od podania, ale nie ma wpływu na odległe rokowanie (Filippini i wsp. 2000). Nie potwierdzono natomiast, aby podawanie GKS w sposób ciągły lub przez kilka dni w miesiącu zmniejszało ryzyko występowania nowych rzutów i ograniczało narastanie niesprawności (Ciccione i wsp. 2009).

Mechanizm działania GKS w rzutach SM nie jest w pełni poznany. Podczas stosowania GKS następuje przede wszystkim uszczelnienie bariery krew-mózg, co powoduje zmniejszenie liczby ognisk demielinizacyjnych, które ulegają wzmocnieniu po podaniu środka cieniującego (gadolicy), co widoczne jest w obrazie pochodzącym z rezonansu magnetycznego. Leki z tej grupy zmniejszają aktywność komórek należących do układu immunologicznego, w tym limfocytów i monocytów, co powoduje zmniejszenie wytwarzania wielu cytokin, chemokin i innych mediatorów reakcji zapalnej (Noseworthy i wsp. 2005). Mimo że GKS są uznaną metodą leczenia rzutów SM i najczęściej podaje się je obecnie dożylnie, nie ma jednoznacznych zaleceń co do dawki leku i drogi podawania (Sellebjerg i wsp. 2005; Goodin i wsp. 2002). Wyniki badań randomizowanych porównujących dawki MP 500 mg (Alam i wsp. 1993) lub 1000 mg (Martinelli i wsp. 2009) stosowane przez 5 dni drogą doustną i dożylną wskazują na to, że droga podania, doustna lub dożylna, nie ma wpływu na stan kliniczny pacjentów 4 tygodnie po zastosowaniu leku. Ponadto systematyczny przegląd badań, uwzględniający dodatkowo trzy badania, w których podawanie MP drogą doustną i dożylną odbywało się według różnych schematów (Burton i wsp. 2012), potwierdza, że podawanie MP jest równie skuteczne w przypadku obu tych dróg podania, a jedynym działaniem niepożądanym występującym istotnie częściej przy stosowaniu doustnym jest zaburzenie smaku (*dysgeusia*). Z drugiej jednak strony, wyniki odrębnej metaanalizy bazy Cochrane (Filippini i wsp. 2000) wskazują, że w porównaniu do placebo podawanie MP drogą doustną wiąże się z większą częstością występowania zaburzeń psychicznych i objawów ze strony przewodu pokarmowego. W przypadku pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego MP podany dożylnie, w porównaniu z MP podanym doustnie oraz placebo, wydawał się szybciej przywracać prawidłowe widzenie (Beck i wsp. 1993).

Warto pamiętać, że podczas leczenia pacjenta z rzutem w przebiegu SM oprócz sterydoterapii uzasadnione jest również podjęcie intensywnej rehabilitacji

(Sellebjerg i wsp. 2005; Craig i wsp. 2003). Nie zaleca się natomiast po zakończeniu podawania MP dożylnie stosowania prednizonu doustnie, gdyż strategia ta nie poprawia stanu klinicznego pacjentów, a może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych (Perumal i wsp. 2008). Wyjątkiem od tej reguły może być zapalenie nerwu wzrokowego (zob. tabela 1).

Nie sformułowano jak dotąd jednoznacznych zaleceń dotyczących momentu, w którym – od wystąpienia objawów – należy rozpocząć podawanie GKS. Badania podstawowe przeprowadzone w modelu zwierzęcym SM sugerują zasadność jak najszybszego rozpoczęcia leczenia, natychmiast po wystąpieniu rzutu (Smith i wsp. 2001). Z drugiej strony, metaanaliza Fillipini i wsp. (2000) nie stwierdza istotnego związku między czasem, jaki upłynął od pojawienia się pierwszych objawów rzutu do zastosowania MP, a skutecznością kliniczną. Poprawa stanu klinicznego była porównywalna w grupach pacjentów, u których podawanie MP rozpoczęto 4 tygodnie i 8 tygodni od wystąpienia pierwszych objawów rzutu (Fillipini i wsp. 2000). Wydaje się więc, że w przypadku wątpliwości co do tego, czy pogorszenie stanu klinicznego spowodowane jest rzutem SM, czy też inną chorobą (np. infekcją), należy poczekać nawet kilka dni, aby mieć pewność, że podanie GKS jest właściwym postępowaniem. Ma to także uzasadnienie kliniczne związane z samą chorobą, ponieważ objawy wynikające z rzutu mogą ustąpić samoistnie i nie wymagają podjęcia terapii. Skuteczność kliniczna MP oceniana za pomocą parametru NNT (*number needed to treat*) w ciągu pięciu tygodni od podania wynosi około 4 (Filippini i wsp. 2000). Oznacza to, że na czterech leczonych pacjentów tylko jeden odniesie korzyść, którą można przypisać działaniu GKS. Korzyść tę definiuje się jako zmniejszenie o co najmniej 1 punkt wyniku w skali EDSS w porównaniu z wynikiem sprzed zastosowania leczenia z powodu rzutu (Köpke i wsp. 2006). W praktyce obserwuje się całkowite ustąpienie objawów rzutu (powodujących wyjściowo nawet kilkupunktowe pogorszenie oceniane w skali EDSS).

Tabela 1 Zalecenia European Federation of Neurological Societies dotyczące leczenia rzutów stwardnienia rozsianego

1. MP (500 mg do 1000 mg dziennie) przez 5 dni, IV lub PO (poziom rekomendacji: A); albo
2. MP (1000 mg dziennie) przez 3 dni, IV (poziom rekomendacji: A); albo
3. W przypadku zapalenia nerwu wzrokowego: MP (1000 mg dziennie) przez 3 dni, IV, następnie MP w malejących dawkach, PO (poziom rekomendacji: B)
4. W przypadku pacjentów nie odpowiadających na standardowe dawki MP należy rozważyć stosowanie dawek wyższych (poziom rekomendacji: C)
5. W przypadku nieskuteczności MP u pacjentów z ciężkimi rzutami należy rozważyć wymianę osocza (*plasma exchange*); (poziom rekomendacji: B)
6. Po zakończonym leczeniu MP należy rozważyć zintensyfikowany program rehabilitacji (poziom rekomendacji: B)
7. Stosowanie IVIG w monoterapii lub jako dodatku do MP w leczeniu rzutów SM, w tym zapalenia nerwu wzrokowego nie jest zalecane (poziom rekomendacji: A)

MP – metylprednisolon; IV – dożylnie; PO – doustnie; IVIG – preparaty immunoglobulin podawane dożylnie

Dożylnie podanie MP w leczeniu rzutów SM może bezpiecznie odbywać się pod nadzorem personelu medycznego w warunkach ambulatoryjnych, a nawet w domu pacjenta i nie zawsze wymaga hospitalizacji (Chataway i wsp. 2006). Zaproponowanie takiej strategii wydaje się komfortowym rozwiązaniem dla niektórych chorych. Z drugiej strony, w trakcie dożylnego podawania GKS donoszono o zagrażających życiu zaburzeniach rytmu serca (Miśkiewicz i wsp. 2014; Shaygannejad i wsp. 2013; Vasheghani-Farahani i wsp.; 2011). Z tego powodu ambulatoryjne czy też domowe leczenie rzutów SM podawanymi dożylnie GKS w wysokich dawkach może budzić kontrowersje.

Działania niepożądane GKS podczas leczenia rzutów stwardnienia rozsianego

Dożylnie stosowanie MP w dużych dawkach w leczeniu rzutów SM jest terapią, ogólnie rzecz ujmując, uznawaną za bezpieczną. Metaanalizy oparte na randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i prowadzonych od lat 80. ubiegłego wieku do czasów współczesnych odnotowują najczęściej jedynie łagodne i umiarkowane działania niepożądane w trakcie podawania leku lub wkrótce po zakończeniu (Filippini i wsp. 2000; Sellebjerg i wsp. 2005; Burton 2012). Z drugiej strony w doniesieniach kazuistycznych o przebiegu sterydoterapii stosowanej dożylnie opisywano nawet stany zagrożenia życia (van den Berg 1997; Miśkiewicz i wsp. 2014).

Typowe działania niepożądane związane z przewlekłym stosowaniem GKS, takie jak objawy zespołu Cushinga, ścieżenie skóry czy skłonność do krwawień, rzadko występują u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, co prawdopodobnie wynika z doraźnego, krótkotrwałego stosowania (Noseworthy i wsp. 2005).

Poniżej przedstawiono najczęściej opisywane działania niepożądane GKS będące następstwem leczenia rzutów SM.

Objawy ze strony przewodu pokarmowego

Występują najczęściej spośród wszystkich działań niepożądanych, głównie pod postacią tzw. objawów dyspeptycznych wynikających z dysfunkcji błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego, od przełyku do dwunastnicy. Zalicza się do nich ból zamostkowy, ból w nadbrzuszu, uczucie pełności, wzdęcia, nudności i wymioty. Choć stosowanie MP dożylnie wydaje się nie zwiększać ryzyka wystąpienia objawów dyspeptycznych (Filippini i wsp. 2000), nie znaczy to, że objawy te nigdy nie występują przy podaniu parenteralnym (Shaygannejad i wsp. 2013). Wręcz przeciwnie, i w tym wypadku może rozwinąć się zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy (Lyons i wsp. 1988). MP może również zwiększać apetyt, a przez to masę ciała (Shaygannejad

i wsp. 2013). Poważniejsze objawy, takie jak krwawienie z przewodu pokarmowego, nie były opisane (Filippini i wsp. 2000). Pewną ciekawostką jest występowanie „metalicznego posmaku” w trakcie dożylnego podawania MP (Sellebjerg i wsp. 2005; Burton i wsp. 2012).

Objawy psychiczne

Randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo wskazują na to, że sterydoterapia zwiększa ryzyko występowania rozmaitych objawów psychiatrycznych (szczególnie przy podawaniu doustnym), które w różnej postaci mogą pojawiać się nawet u większości pacjentów (Filippini i wsp. 2000; Burton i wsp. 2012; Chrousos i wsp. 1993). Do opisywanych objawów psychicznych zalicza się bezsenność, zaburzenia nastroju, lęk, a także objawy psychotyczne.

Zdecydowanie najczęściej występują zaburzenia snu, które dotyczą, według wyników różnych badań, 20–50% pacjentów (Filippini i wsp. 2000; Burton i wsp. 2012; Shaygannejad i wsp. 2013).

Według Moore'a i wsp. (2012) objawy depresji występują u 44,5% pacjentów leczonych z powodu rzutów SM (nie został jednak określony wpływ sterydoterapii). Wykazano również, że długotrwała terapia GKS wiąże się z prawie siedmiokrotnie podwyższonym ryzykiem popełnienia samobójstwa (Fardet i wsp. 2012). Choć nie ma danych dotyczących związku terapii GKS w rzutach SM z ryzykiem samobójstwa, wskazana jest ocena prawdopodobieństwa jego wystąpienia.

GKS podawane przewlekle zwiększają pięciokrotnie prawdopodobieństwo wystąpienia potencjalnie groźnych objawów psychicznych, takich jak majaczenie, splątanie i dezorientacja (Fardet i wsp. 2012). Podczas leczenia rzutów SM objawy psychotyczne pojawią się z największym prawdopodobieństwem u osób z już wcześniej występującymi epizodami psychotycznymi (Barnes i wsp. 1985), choć mogą wystąpić po raz pierwszy w trakcie sterydoterapii (Judd i wsp. 2014). Objawy psychotyczne mogą również pojawiać się częściej u osób z zaburzeniami poznawczymi (Reichenberg, 2005), występującymi nawet u 65% pacjentów z SM (Jongen i wsp. 2012).

Krótkotrwałe podawanie GKS może powodować obniżenie sprawności w zakresie funkcji poznawczych takich jak uwaga, pamięć deklaratywna lub zdolność do abstrakcyjnego myślenia, które z reguły ustępują po zaprzestaniu podawania leków (Judd i wsp. 2014). U pacjentów z SM leczonych wysokimi dawkami GKS zaobserwowano odwracalne pogorszenie pamięci deklaratywnej, bez wpływu na pamięć krótkotrwałą czy uwagę (Oliveri i wsp. 1998; Brunner i wsp. 2005).

Hiperglikemia i glukozuria

MP, podobnie jak inne GKS, może zwiększać stężenie glukozy w surowicy. Jednak w wypadku SM – z powodu

krótkiego stosowania – działanie to jest wyraźne. Hiperglikemia i glikozuria są wykrywane rzadko (u około 5% pacjentów) i najczęściej nie wymagają interwencji (Burton i wsp. 2012; Shaygannejad i wsp. 2013; Lyons i wsp. 1988). Jednak znaczna hiperglikemia może być powodem odstawienia MP (Thompson i wsp. 1989).

Zakażenia

Krótkotrwałe stosowanie MP w rzutach SM nie wiąże się z częstszym występowaniem zakażeń (Filippini i wsp. 2000; Burton i wsp. 2012; Shaygannejad i wsp. 2013), choć były notowane pojedyncze przypadki zakażeń układu moczowego, kandydiazy pochwy i jamy ustnej (Lyons i wsp. 1988).

Nadciśnienie i obrzęki

Nadciśnienie i obrzęki to objawy, które mogą wynikać z retencji sodu i wody, co bierze się z faktu, że GKS działają również jako słabe mineralokortykoidy. Podczas leczenia rzutów SM nadciśnienie i obrzęki (najczęściej kostek) zdarzają się jednakże jedynie u pojedynczych pacjentów (Filippini i wsp. 2000; Burton i wsp. 2012; Shaygannejad i wsp. 2013; Lyons i wsp. 1988; Newman i wsp. 1982). Zaburzenia wodno-elektrolitowe w trakcie stosowania GKS w postaci hipernatemii czy hipokalemii spotyka się wyjątkowo, a można je zwykle przypisać innym czynnikom, np. stosowaniu leków moczopędnych (Fardet i wsp. 2007).

Zaburzenia rytmu serca

Najczęściej pod postacią częstoskurczu zatokowego, ale również bradykardii zatokowej, przerw w rytmie zatokowym (zahamowanie zatokowe i blok zatokowo-przedsionkowy), migotania przedsionków, częstoskurczu komorowego oraz przedwczesnych skurczów komorowych (Shaygannejad i wsp. 2013; Vasheghani-Farahani i wsp. 2011). Zgodnie z badaniem Vasheghani-Farahani i wsp. (2011), częstoskurcz zatokowy może pojawić się u ponad połowy pacjentów już przed podaniem MP i u ponad 80% do 18 godzin po podaniu. W tym samym badaniu bradykardia zatokowa była rejestrowana u 4% pacjentów przed i u 42% po podaniu MP, co wskazuje na znaczną zmienność rytmu serca. Szczególnie niebezpieczna wydaje się bradykardia predysponująca do przerw w rytmie zatokowym, które mogą skutkować pojawieniem się zastępczego rytmu węzłowego (węzeł przedsionkowo-komorowy). Pojawienie się rytmu węzłowego zostało zaobserwowane w trakcie dożylnego stosowania MP, na krótko przed wystąpieniem rozkojarzenia elektryczno-mechanicznego (PEA, *pulseless electrical activity*) i zgonu (Moses i wsp. 1981). Zaburzenia rytmu mogą niekiedy powodować odczuwalne przez pacjentów kołatania serca, które według Shaygannejad i wsp. (2013) są najczęstszymi spośród wszystkich zgłaszanych przez pacjentów objawów.

Zakrzepica żylna

Choć nie jest uważana za częste powikłanie sterydoterapii, według Stolza i wsp. (2003) 5% przypadków zakrzepicy żył i zatok mózgu występuje właśnie u pacjentów leczonych sterydami z powodu rzutu SM lub zapalenia nerwu wzrokowego. Dowiedziono również, że stosowanie enoksaparyny (40 U przez 5 dni) zmniejsza ryzyko rozwoju zakrzepicy żył głębokich u chorych leczonych MP z powodu rzutu SM (Kalanian i wsp. 2011). Szczególnie uważnie w kierunku zakrzepicy żylniej należy obserwować pacjentów leczonych jednocześnie dożylnymi preparatami immunoglobulin i MP (Feuillet 2004). Zgodnie z wiedzą autorów, nie opisano dotychczas wystąpienia zatorowości płucnej u pacjentów leczonych GKS z powodu rzutu SM, należy jednak pamiętać o możliwości jej wystąpienia. Odnotowano przypadki zatorowości płucnej podczas dożylnego podawania MP u pacjentów z pourazowym uszkodzeniem rdzenia kręgowego (Chikuda i wsp. 2014) oraz u osób z orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa (Huang i wsp. 1994).

Osteoporoza

Występuje u pacjentów chorujących na SM częściej niż w ogólnej populacji (Bazelier i wsp. 2012). Szacuje się, że ryzyko złamania osteoporotycznego w ogóle u chorych z SM jest prawie dwukrotnie większe, a ryzyko złamania proksymalnej części kości udowej (*hip fracture*) – czterokrotnie (Bazelier i wsp. 2012; Zorzon i wsp. 2005). Według niektórych badań GKS, niezależnie od drogi podania, mogą zwiększać ryzyko złamań (Bazelier i wsp. 2012), wedle innych badań natomiast, taka zależność nie występuje, a zaobserwowane zwiększone ryzyko złamań i osteoporozę u pacjentów z SM tłumaczy się względnym unieruchomieniem i niepełnosprawnością (*disability*) (Ciccione i wsp. 2009, Wenistock-Guttman i wsp. 2004).

Pozostałe działania niepożądane

Najczęściej są to niegroźne objawy takie jak zaczerwienienie na twarzy w trakcie infuzji, trądzik, ból głowy, duszność, bóle mięśni (Sellebjerg i wsp. 2005; Burton i wsp. 2012; Shaygannejad i wsp. 2013). W trakcie dożylnego sterydoterapii mogą wystąpić również, chociaż rzadko, poważniejsze działania niepożądane. Są to m.in. podwyższenie ciśnienia śródgałkowego (Acar i wsp. 2012), napady padaczkowe (Lyons i wsp. 1988), uszkodzenie wątroby objawiające się żółtaczką, zwiększeniem stężenia aminotransferaz, gammaglutamylotransferazy i fosfatazy zasadowej (Gutkowski i wsp. 2011; Furutama i wsp. 2011; Takahashi i wsp. 2008), jałowa martwica głowy kości udowej (Shaygannejad i wsp. 2013), ostre zapalenie trzustki (Chrousos i wsp. 1993), reakcja anafilaktyczna (van den Berg i wsp. 1997).

Zmniejszanie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych

Na podstawie omówionych badań wydawać się może, że w trakcie krótkoterminowej terapii sterydowej w rzutach SM częstość występowania działań niepożądanych i ich ciężkość jest niewielka. Należy jednak pamiętać, że nierzadko z badań tych wykluczano pacjentów z innymi chorobami towarzyszącymi SM (Berkovic 2013). Między innymi wykluczano pacjentów z cukrzycą, chorobami kardiologicznymi, nadciśnieniem, chorobą wrzodową, przyjmujących leki przeciwdepresyjne, z objawami psychotycznymi, leczonych immunosupresyjnie, kobiety w ciąży i karmiące piersią, osoby z innymi chorobami neurologicznymi i z „innymi chorobami uniemożliwiającymi stosowanie GKS” (Shaygannejad i wsp. 2013; Thompson i wsp. 1989; Milligan i wsp. 1987; Martinelli i wsp. 2009; Sellebjerger i wsp. 1998). Lista ta jest więc długa, a znaleźć na niej można schorzenia występujące w praktyce lekarskiej bardzo często. Do każdego pacjenta należy więc podchodzić indywidualnie, uwzględniając choroby współwystępujące z SM, które sprzyjać mogą występowaniu poszczególnych działań niepożądanych. Poniżej przedstawione zostały sytuacje, w których opisane wcześniej działania niepożądane GKS mogą pojawiać się z większym prawdopodobieństwem. Zamieszczono również sugestie, które mają ułatwić trafną ocenę, ale także wprowadzenie działań zmierzających do zmniejszenia ryzyka wystąpienia odpowiednich działań niepożądanych (zob. tabela 2).

Większe ryzyko niepożądanych objawów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem GKS nie zostało ostatecznie potwierdzone, jeśli jednak powikłania występują, zasadnicze dla nich znaczenie mogą mieć dawka i czas trwania terapii (Fardet i wsp. 2007). W związku z tym profilaktyczne stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) podczas kilkudniowej terapii MP nie wydaje się konieczne u wszystkich pacjentów z rzutem SM. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na pacjentów z już rozpoznaną chorobą wrzodową oraz pacjentów przyjmujących NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) oraz paracetamol (w dawce dobowej powyżej 2000 mg), u których ryzyko powikłań jest kilkakrotnie wyższe (Rodriguez i Hernandez-Diaz 2001). U tych grup chorych stosowanie leków antysekrecyjnych wydaje się jak najbardziej zasadne. W miarę możliwości należy również unikać łączenia GKS z NLPZ.

Powszechnym problemem wśród pacjentów z SM leczonych GKS jest bezsenność, która może dotyczyć nawet ponad połowy pacjentów (Filippini i wsp. 2000; Burton i wsp. 2012). Podstawowym postępowaniem w takich wypadkach jest poinformowanie pacjentów o zasadach higieny snu. Krótkoterminowo można także stosować niebenzodiazepinowe leki nasenne, np. zolpidem czy zopiklon. Obniżenie nastroju i zaburzenia lękowe to również częste działania niepożądane sterydoterapii i mogą występować u około 30% pacjentów leczonych GKS (Burton i wsp. 2012). Problem ten może dotyczyć przede wszystkim osób z tego rodzaju zaburzeniami w przeszłości. Wydaje się, że

Tabela 2 Kontrolowanie działań niepożądanych metyloprednizolonu w trakcie leczenia rzutów stwardnienia rozsianego u różnych grup pacjentów

Grupa pacjentów	Zalecenia
Choroba wrzodowa, przyjmowanie NLPZ	PPI, w miarę możliwości ograniczyć stosowanie NLPZ; w przypadku stosowania kilku NLPZ – ograniczyć do jednego
Zaburzenia snu	Higiena snu, krótkoterminowo leki nasenne nowej generacji (zolpidem, zopiklon)
Zaburzenia nastroju	Poinformowanie pacjenta o możliwym związku zaburzeń ze stosowanym leczeniem Ocena ryzyka wystąpienia samobójstwa
Cukrzyca	Kontrola glikemii, insulinoterapia w zależności od stężenia glukozy
Nadciśnienie	Poranna i wieczorna kontrola ciśnienia tętniczego; kontrola stężenia potasu w surowicy W przypadku niekontrolowanego wzrostu ciśnienia tętniczego można rozważyć terapię trzypięciową
Zaburzenia rytmu serca	U osób z podwyższonym ryzykiem zaburzeń serca (palących, z zaburzeniami oddawania moczu) można rozważyć terapię trzypięciową
Jaskra	Obserwować w kierunku objawów ataku jaskry
Pacjenci przyjmujący warfarynę	Częste oznaczenia INR
Padaczka	Oznaczenie stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy
Stosowanie leków hamujących cytochrom P450 (m.in. erytromycyna, klarytromycyna, dilitiazem, werapamil, kwas walproinowy)	Można rozważyć stosowanie 500 mg MP dziennie
Ciąża i karmienie piersią	Unikać stosowania w pierwszym trymestrze Unikać karmienia piersią w trakcie podawania MP
Ostre zaburzenia psychiczne – napady paniki, napady psychotyczne, majaczenie	Postępowanie doraźne oraz konsultacja psychiatryczna.

PPI – inhibitory pompy protonowej; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

samo uświadomienie pacjentom, iż objawy te powinny zmniejszyć się lub ustąpić całkowicie wraz z zakończeniem podawania MP, może być pomocne. Niemniej jednak u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi należy ocenić ryzyko samobójstwa, a w sytuacjach uzasadnionych – wprowadzić odpowiednie działania profilaktyczne.

Pewne wyzwanie stanowi stosowanie GKS u pacjentów z cukrzycą. Wykazano, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 stężenie glukozy w surowicy zwiększa się dwukrotnie 10 godzin po podaniu pulsu MP, a u około 60% pacjentów konieczne było podanie szybko działającej insuliny z powodu stężenia glukozy większego niż 250 mg/dl (Feldman-Billard 2005). Szczególnie narażeni na znaczne zwiększenie stężenia glukozy są pacjenci z wysokim stężeniem hemoglobiny glikowanej i zwiększonym stężeniem glukozy na czczo (Feldman-Billard 2005). Jako element dobrej praktyki lekarskiej należy więc zalecić badanie stężenia glukozy we krwi po podaniu MP i odpowiednie kontrolowanie glikemii za pomocą insulinoterapii (Frohman i wsp. 2007).

Na ogół podczas sterydoterapii z powodu rzutów SM nie obserwuje się zwiększonej częstości zakażeń, aczkolwiek przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się, że u pacjenta nie występują już objawy zakażenia np. infekcji układu oddechowego czy układu moczowego (Miśkiewicz i wsp. 2014). Należy również ograniczyć kontakt pacjenta leczonego MP z osobami z objawami infekcji.

W trakcie terapii GKS obserwowano ograniczenie skuteczności leków przeciwnadciśnieniowych oraz zwiększone ryzyko hipokalemii związanej ze stosowaniem leków hipotensyjnych, szczególnie z grupy tiazydów (Stanbury i Graham 1998). Godne polecenia wydaje się codzienne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi podczas hospitalizacji, nie jest natomiast jasne, czy, i jak długo, należy monitorować ciśnienie tętnicze po wypisaniu ze szpitala. Hipokalemia może z kolei zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, w związku z czym warto oznaczać poziom potasu we krwi – gdyż jego ewentualna suplementacja może to ryzyko zmniejszyć (Miśkiewicz i wsp. 2014). Suplementację potasu zaleca się u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem, niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu serca, ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu, cukrzycą i chorobą nerek (Cohn i wsp. 2000). Warto również pamiętać o tym, że palenie papierosów i zaburzenia autonomiczne pod postacią zaburzeń oddawania moczu są czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca (Vasheghani-Farahani i wsp. 2011). W przypadku takich pacjentów można zastosować jedynie trzydniową terapię MP – efekt leczniczy zostanie utrzymany, a ryzyko wystąpienia wyżej wymienionych objawów będzie mniejsze (Shaygannejad i wsp. 2013). U pacjentów ze współistniejącą chorobą niedokrwinną serca lub niewydolnością serca należy pamiętać o tym, że MP podany dożylnie może zaostrzać obie te choroby i doprowadzić w wyjątkowych przypadkach do zawału serca (Owecki i Sowińska 2006) lub obrzęku płuc (Gursoy i wsp. 2006).

W trakcie sterydoterapii należy również bacznie obserwować pacjentów z jaskrą, ponieważ MP może zwiększać ciśnienie śródgałkowe (Acar i wsp. 2012; Frohman i wsp. 2007). Ból oka i głowy, wymioty, zwolniona czynność serca, obniżona ostrość wzroku, przekrwienie tęczówki wskazują na ostry atak jaskry, co wymaga pilnej konsultacji okulisty i natychmiastowego leczenia.

Grupą pacjentów, która wymaga szczególnej uwagi, są ponadto pacjenci leczeni warfaryną, ponieważ z jednej strony sterydoterapia może zwiększać ryzyko zakrzepicy (Stolz i wsp. 2003), z drugiej strony GKS zakłócają metabolizm warfaryny i mogą powodować trudny do przewidzenia wzrost stężenia warfaryny w surowicy. Z tego powodu zaleca się u tych pacjentów częste monitorowanie współczynnika INR (Frohman i wsp. 2007; Myhr i Mellgren 2009).

GKS mogą również zmniejszać skuteczność działania niektórych leków przeciwpadaczkowych, np. fenytoiny i karbamazepiny. Zaleca się monitorowanie stężenia leków przeciwpadaczkowych – ponieważ wykazano, że terapia deksametazonem powoduje zmniejszenie stężenia fenytoiny i zwiększenie częstości napadów padaczkowych (Frohman i wsp. 2007). Warto również pamiętać o tym, że leki hamujące układ enzymatyczny cytochromu P450 mogą zwiększać stężenie MP oraz jego toksyczność. Do leków tych zaliczamy m.in. kwas walproinowy, fluwoksaminę, nefazodon, diltiazem, werapamil, erytromycynę, klarytromycynę, doustne leki przeciwgrzybicze (Frohman i wsp. 2007). Być może korzystniej jest podawać 500 zamiast 1000 mg MP w przypadku przyjmowania przez pacjenta jednego z wyżej wymienionych leków.

Stosowanie GKS w trakcie pierwszego trymestru ciąży może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem rozszczepu wargi i podniebienia (Pradat i wsp. 2003), dlatego wykorzystywanie MP w leczeniu rzutów SM u kobiet we wczesnym okresie ciąży jest usprawiedliwione tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają wspomniane wyżej ryzyko wad wrodzonych. Według zaleceń zespołu ekspertów MP może być jednak stosowany w leczeniu ciężkich rzutów u kobiet ciężarnych z SM. MP przenika do mleka matki, dlatego powinno się unikać karmienia piersią podczas wysokodawkowej terapii MP (Frohman i wsp. 2007). Pewną alternatywą dla karmiących matek może być odciąganie pokarmu bezpośrednio po infuzji MP i karmienie dziecka dopiero po około 3–4 godzinach (Frohman i wsp. 2007).

Na zakończenie warto wspomnieć, że istnieją przesłanki, aby sądzić, iż podawanie MP wieczorem, a nie w ciągu dnia, wiąże się z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych, a także z lepszą skutecznością i aprobatą leczenia przez pacjentów (Glass-Marmor i wsp. 2007). Z drugiej strony, według zasad chronofarmakoterapii stosowanie GKS jest zalecane zgodnie z dobowym rytmem ich wydzielania, czyli w godzinach porannych, ewentualnie dopołudniowych. Jest to podyktowane

ograniczeniem ryzyka wtórnej niewydolności kory nadnerczy i wydaje się, że powinno jednak być respektowane głównie przy przewlekłym podawaniu leków z tej grupy. W przypadku stosowania kilkudniowego ryzyko niewydolności kory nadnerczy jest mało prawdopodobne i warto zwrócić większą uwagę na komfort pacjentów. Zgodnie z wiedzą autorów, nie istnieją doniesienia o wystąpieniu wtórnej niewydolności nadnerczy po zastosowaniu wysokich dawek MP u chorych z SM. Przeciwnie, pojedyncze badania (w tym nieopublikowane wyniki badań autorów) wskazują raczej na nadaktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej w SM (Huitinga i wsp. 2003; Ysraelit i wsp. 2008).

Można również zaradzić innym niedogodnościom związanym z terapią MP. Nieprzyjemny metaliczny smak podczas infuzji można próbować zniwelować cukierkiem o owocowym smaku, a ból głowy doświadczany przez pacjentów również podczas podawania dożylnego MP może się zmniejszać przy zwolnionym tempie infuzji (Emrich 2012).

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania artykułu.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- Acar M, Gedizlioglu M, Koksderelioglu A, Ozturk F, Kilinc S, Talay N. Effect of high-dose intravenous methylprednisolone treatment on intraocular pressure in multiple sclerosis patients with relapse. *Eur Neurol* 2012; 68: 20–22.
- Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1219–20.
- Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG, Dick DJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. *J Neurol Nursurg Psychiatry* 1985; 48: 157–159.
- Bazelier MT, van Staa T, Uitdehaag BM, Cooper C, Leufkens HG, Vestergaard P, et al. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database. *J Bon Min Res* 2011; 26: 2271–2279.
- Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1764–1769.
- Berkovic R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013; 10: 97–105.
- Brunner R, Schaefer D, Hess K, Parzer P, Resch F, Schwab S. Effect of corticosteroids on short-term memory and long-term memory. *Neurology* 2005; 64: 335–337.
- Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2012, 12.
- Chataway J, Porter B, Riazi A, Heaney D, Watt H, Hobart J, Thompson A. Home versus outpatient administration of intravenous steroids for multiple sclerosis relapses: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 565–571.
- Chikuda H, Yasunaga H, Takeshita K, Horiguchi H, Kawaguchi H, et al. Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patients with acute cervical spinal cord injury: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database. *Emerg Med J* 2014; 31: 201–206.
- Chrousos GA, Kattah JC, Beeck RW, Cleary PA. Side-effects of glucocorticoid treatment. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *JAMA* 1993; 169: 2110–2112.
- Ciccione A, Beretta S, Brusaferrri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2009, 1.
- Cohn JN, Kowel PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice. A contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Int Med* 2000; 160: 2429–2436.
- Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. [In:] *McAlpine's multiple sclerosis*. Compston A, Confavreux C, Lassman H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H. (Ed.), Churchill Livingstone: Elsevier. 2005; 183–272.
- Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomized controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1215–1230.

Podsumowanie

Obecnie preferowaną drogą podania GKS w terapii rzutów SM jest podanie dożylnie. W przypadku preparatów stosowanych doustnie czas leczenia jest wyraźnie dłuższy, co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy także mieć świadomość, że wielokrotne podania GKS w ciągu życia pacjenta powodują prawdopodobnie zwiększanie tego ryzyka. GKS w postaci doustnej są dostępne dla pacjentów i wygodniejsze do stosowania w warunkach ambulatoryjnych. Można to jednak uznać za wadę – ponieważ większa dostępność sprawia, że w przypadku wystąpienia objawów postrzeganych przez chorego jako rzut ma on możliwość samodzielnego zastosowania leku, nawet bez konsultacji z lekarzem. A nie zawsze podanie GKS jest konieczne, w niektórych sytuacjach może być nawet przeciwwskazane; stosowanie leków z tej grupy poza kontrolą lekarską może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. ■

16. Emrich L. Managing the side-effects of Solu-Medrol. 2012. <<http://www.healthcentral.com/multiple-sclerosis/cf/slideshows/managing-the-side-effects-of-solumedrol#slide=3>> [09.11.2014].
17. Fardet L, Kassari A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults. Frequency, screening and prevention. *Drug Saf* 2007; 30: 861–881.
18. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behaviour and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 491–497.
19. Feldman-Billard S, Lissak B, Kassaei R, Benrabah R, Heron E. Short-term tolerance of pulse methylprednisolone therapy in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2005; 112: 511–515.
20. Feuillet L. Deep vein thrombosis after intravenous immunoglobulins associated with methylprednisolone. *Thromb Haemost* 2004; 92: 662–665.
21. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2000, 4.
22. Fox EJ, Rhoades RW. New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2012; Suppl: S11–S19.
23. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, Metz L, Zivadinov R, Stuve O. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 618–626.
24. Furutama D, Kimura F, Shinoda K, Maeda T, Tanaka T, Ohsawa N. Recurrent high-dose intravenous methylprednisolone succinate pulse therapy-induced hepatopathy in a patient with multiple sclerosis. *Med Princ Pract* 2011; 20: 291–293.
25. Glass-Marmor L, Paperna T, Ben-Yosef Y, Miller A. Chronotherapy using corticosteroids for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2007; 78: 886–886.
26. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169–78.
27. Gursoy A, Cesur M, Erdogan MF, Corapcioglu D, Kamel N. New-onset acute heart failure after intravenous glucocorticoid pulse therapy in a patient with Graves' ophthalmopathy. *Endocrine* 2006; 29: 513–516.
28. Gutkowski K, Chwist A, Hartleb M. Liver injury induced by high-dose methylprednisolone therapy: a case report and brief review of the literature. *Hep Mon* 2011; 11: 656–661.
29. Huang, JC, Gay R, Khella SL. Sickling crisis, fat embolism and coma after steroids. *Lancet* 1994; 344: 951–952.
30. Huitinga I, Erkut ZA, van Beurden D, Swaab DF. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 992: 118–128.
31. Jongen PJ, Ter Horst AT, Brands AM. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med* 2012; 103: 73–96.
32. Judd LL, Schettler PJ, Brown ES, Wolkowitz OM, Sternberg EM, Bender BG, et al. Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 1045–1051.
33. Kalanie H, Harandi AA, Alidami S, Heidari D, Shahbeigi S, Ghorbani M. Venous thrombosis in multiple sclerosis patients after high-dose intravenous methylprednisolone: the preventive effect of enoxaparin. *Thrombosis* 2011; 2011:785459.
34. Köpke S, Richter T, Kasper J, Heesen C. Schubtherapie der Multiplen Sklerose. Schulungsbroschüre. 2006. <https://www.uke.de/kliniken/neurologie/downloads/klinik-neurologie/Schubtherapie_der_MultiplenSklerose.pdf>. [09.11.2014].
35. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–52.
36. Lassmann H. Multiple sclerosis: is there neurodegeneration independent from inflammation? *J Neurol Sci* 2007; 259: 3–6.
37. 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.
38. Lublin, FD, Reingold, SC, Cohen, JA, Cutter GR, Sorensen PS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 83: 1–9.
39. Lyons PR, Newmann PK, Saunders M. Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis: a profile of adverse effects. *J Neurol Neurosurg Psych* 1988; 51: 285–287.
40. Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, Pulizzi A, Rodegher M, Martinelli Boneschi F, et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology* 2009; 73: 1842–1848.
41. Milligan NM, Newcombe R, Compston, DAS. A double-blind controlled trial of high-dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987; 50: 511–516.
42. Miśkiewicz P, Kryczka A, Ambroziak U, Rutkowska B, Głównoczyńska R, et al. Czy stosowanie dużych dawek metyloprednizolonu w dożylnych pulsach u chorych z orbitopatią Gravela jest bezpieczne? *Endokrynologia Polska* 2014; 65: 402–413.
43. Moore P, Hirst C, Harding KE, Clarkson H, Pickersgill TP, Robertson NP. Multiple sclerosis relapses and depression. *J Psychosom Res* 2012; 73: 272–276.
44. Moses RE, McCormic A, Nickey W. Fatal arrhythmia after pulsed methylprednisolone therapy. *Ann Int Med* 1981; 95: 781–782.
45. Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Act Neurol Scand* 2009; 120 (Suppl. 189): 73–80.
46. Newman PK, Saunders M, Tilley PJB. Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 1982; 45: 941–942.
47. Noseworthy J, Confavreux C, Compston A. Treatment of acute relapses. In: McAlpine's multiple sclerosis. Compston A, Confavreux C, Lassman H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H. (Ed.), Churchill Livingstone: Elsevier. 2005; 683–699.
48. Oliveri RL, Sibilio G, Valentino P, Russo C, Romeo N, Quattrone A. Pulsed methylprednisolone induces a reversible impairment of memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 366–369.
49. Owecki M, Sowińska J. Acute myocardial infarction during high-dose methylprednisolone therapy for Grave's ophthalmopathy. *Pharm World Sci* 2006; 28: 73–75.
50. Perumal JS, Caon C, Hrena S, Zabad R, Tselis A, Lisak R, et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008; 15 (7): 677–680.
51. Pradat P, Robert-Gnansia E, di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastrojaco P, et al. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Bir Def Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 968–970.

52. Reichenberg A. Cognitive impairment as a risk factor for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7: 31–38.
53. Rodriguez LAG, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arth Res* 2001; 3: 98–101.
54. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12: 939–946.
55. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olsen J. Double-blind, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51: 529–534.
56. Shaygannejad V, Ashtari F, Alinaghia, M, Norouzi R, Salari M, Fatehi F. Short-term safety of pulse steroid therapy in multiple sclerosis relapses. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36: 1–3.
57. Smith KJ, Kapoor R, Hall SM, Davies M. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann Neurol* 2001; 49: 470–474.
58. Stanbury RM, Graham E. Systemic corticosteroid therapy – side effects and their management. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 704–708.
59. Stolz E, Klotzsch C, Schlachetzki F, Rahimi A. High-dose corticosteroid treatment is associated with an increased risk of developing cerebral venous thrombosis. *Eur Neurol* 2003; 49: 247–248.
60. Takahashi A, Kanno Y, Takahashi Y, Sakamoto N, Monoe K, Saito H, 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.
61. Thompson AJ, Kennard C, Swash M, Summers B, Yuill GM, Shepeherd DI, et al. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology* 1989; 39: 969–971.
62. van den Berg JSP, van Eikema Hommes OR, Wuis EW, Stapel S, van der Valk PG. Anaphylactoid reaction to intravenous methylprednisolone in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 63: 813–814.
63. Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Derabi L, Aghsaie A, Minagar A. 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.
64. Wenistock-Guttman B, Gallagher E, Baier M, Green L, Feichter J, Patrick K, et al. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: 170–175.
65. Ysrraelit MC, Geitan MI, Lopez AS, Corrales J. Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1948–1954.
66. Zorzon M, Zivadinov R, Locatelli L, Giuntini D, Tonicic M, Bosco A, et al. Long-term effects of intravenous high dose methylprednisolone pulses on bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005; 12: 550–556.