

Leczenie stwardnienia rozsianego

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

Jacek Losy^{1, 2}, Halina Bartosik-Psujek³, Anna Członkowska⁴,
Katarzyna Kurowska⁴, Zdzisław Maciejek⁵, Dagmara Mirowska-Guzel^{4, 6},
Andrzej Potemkowski⁷, Danuta Ryglewicz⁸, Adam Stępień⁹

¹Zakład Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zespół Kliniczno-Badawczy Chorób Neuroimmunologicznych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk

³Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Rzeszowie

⁴II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

⁵Klinika Neurologii 10 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką SPZOZ w Bydgoszczy

⁶Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁷Zakład Psychologii Klinicznej i Psychoprofilaktyki Instytutu Psychologii Uniwersytetu Szczecińskiego

⁸Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

⁹Klinika Neurologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

STRESZCZENIE

Przedstawione zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*), są aktualnym stanowiskiem grupy polskich ekspertów w tym zakresie. Zalecenia te dotyczą postępowania w przypadku klinicznie izolowanego zespołu (CIS, *clinically isolated syndrome*) sugerującego SM, leczenia rzutu choroby, terapii postaci rzutowo-remisyjnej, wtórnie przewlekłe postępującej, pierwotnie postępującej, a także leczenia objawowego. Ujęto w nich kluczowe leki stosowane w terapii SM. W związku z dynamicznym rozwojem terapii SM będą wymagały okresowego uaktualniania.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2): 80–95

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, terapia, zalecenia

Definicje

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest przewlekłą, nieuleczalną, narządowo swoistą chorobą ośrodkowego układu nerwo-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jacek Losy
Zakład Neuroimmunologii Klinicznej
Katedra i Klinika Neurologii UM
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel./faks: 61 869 15 83
e-mail: jlosy@amp.edu.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2): 80–95

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2016 Via Medica

wego (OUN). Choroba rozpoczyna się głównie u młodych dorosłych pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu (CIS, *clinically isolated syndrome*) objawów neurologicznych o podłożu demielinizacyjnym. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób.

Rzut choroby oznacza pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji. Epizody napadowe trwające kilka sekund lub minut (np. nerwoból nerwu trójdzielnego), które powtarzają się w okresie przekraczającym 24 godziny, mogą być uważane za rzut. Podstawą rozpoznania rzutu jest ocena kliniczna.

Pseudorzut to pogorszenie stanu neurologicznego związane z gorączką, infekcją, stresem lub innymi czynnikami. Nie wymaga leczenia kortykosteroidami.

Klinicznie izolowany zespół (CIS) sugerujący SM jest terminem używanym do określenia pierwszego w życiu epizodu obiektywnych objawów neurologicznych utrzymujących się przez ponad 24 godziny, bez towarzyszącej infekcji czy gorączki; CIS może być jedno- bądź

wielogniskowy. Typowy klinicznie CIS to jednostronne pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespół pniowy/mózdzkowy, niepełne poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego i zespół półkulowy. Wyróżnia się CIS aktywny i nieaktywny. Za CIS nieaktywny uważa się taki, w którym oprócz typowego zespołu neurologicznego nie stwierdza się aktywności w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). Z kolei za aktywny uważa się CIS, w którym w obrazie MRI są obecne typowe zmiany demielinizacyjne wzmacniające się po podaniu kontrastu gadolinowego. Jeśli taki pacjent spełnia rezonansowe kryteria wielogniskowości (DIS, *dissemination in space*) i wieloczasowości (DIT, *dissemination in time*) zmian według kryteriów McDonalda z 2010 roku [1], to postać rzutowo-remisyjną SM można u niego rozpoznać już w czasie pierwszego rzutu choroby.

Kryterium MRI dla wielogniskowości (DIS) według McDonalda 2010 stanowi wykazanie obecności przynajmniej jednej zmiany demielinizacyjnej w sekwencji T2 w co najmniej dwóch z czterech lokalizacji typowych dla SM (podkorowo, okołokomorowo, podnamiotowo i w rdzeniu kręgowym), z wykluczeniem zmian innego pochodzenia w pniu mózgu lub rdzeniu kręgowym.

Kryteria MRI dla wieloczasowości (DIT) według McDonalda (2010):

- pierwsze kryterium — nowa zmiana w sekwencji T2 w kontrolnym badaniu MRI wykonanym w dowolnym czasie;
- drugie kryterium — jednoczesowe występowanie bezobjawowych zmian wzmacniających i niewzmacniających się po podaniu kontrastu gadolinowego.
- **Postać rzutowo-remisyjna SM (RRMS, *relapsing-remitting multiple sclerosis*)** to taka, której podstawową cechą kliniczną jest występowanie pogorszeń i poprawy, czyli rzutów i remisji choroby, oraz stabilnego stanu neurologicznego w okresie remisji. W przebiegu postaci rzutowo-remisyjnej SM występują okresy z różną aktywnością choroby. Aktywność jest definiowana w określonym przedziale czasu, najlepiej jednego roku, na podstawie obrazu klinicznego albo badania MRI. Wystąpienie rzutu choroby albo stwierdzenie obecności zmian w sekwencji T1 wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego lub nowych albo

wyraźnie powiększających się zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem wskazuje na aktywną postać rzutowo-remisyjną SM. Badanie MRI powinno być wykonywane zgodnie z zaleceniami Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego z 2015 roku [2].

Postać wtórnie postępująca SM* (SPMS, *secondary progressive multiple sclerosis*) występuje jako następstwo postaci z rzutami i remisjami. Jej główną cechą kliniczną jest stałe narastanie niesprawności. W początkowym okresie występuje zazwyczaj zmienna aktywność choroby; mogą występować rzuty, ale między nimi obserwuje się systematyczne pogarszanie stanu neurologicznego, choć mogą występować okresy stabilizacji.

Postać pierwotnie postępująca SM* (PPMS, *primary progressive multiple sclerosis*) to taka, w której od początku choroby występuje systematyczna progresja objawów neurologicznych.

Postać agresywna SM (RES, *rapidly evolving severe multiple sclerosis*) jest rozpoznawana u nieleczonych pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpiły dwa lub większa liczba rzutów powodujących niesprawność i jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazach MRI mózgu albo znaczący wzrost liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z ostatnim badaniem MRI.

Wysoka aktywność choroby mimo leczenia (HAD, *high disease activity despite therapy*) oznacza brak odpowiedzi na pełen, trwający przynajmniej rok, cykl leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym przebieg choroby (DMT, *disease modifying therapy*). Według polskiej grupy ekspertów za brak odpowiedzi terapeutycznej kwalifikujący do zmiany na lek II linii należy uznać sytuację, w której mimo przynajmniej rocznego leczenia utrzymuje się zarówno aktywność kliniczna, jak i rezonansowa (≥ 1 rzut choroby i ≥ 1 nowa zmiana ulegająca wzmocnieniu gadolinowemu lub 2 nowe zmiany T2-zależne).

Postępowanie w przypadku CIS

Pacjenci z aktywnym CIS (*patrz* „Definicje”), którzy spełniają kryteria rozpoznania postaci rzutowo-remisyjnej SM według McDonalda (2010), powinni być leczeni po przeprowadzeniu diagnostyki różnicowej i wykluczeniu innego niż SM

*Zarówno w postaci pierwotnie, jak i wtórnie postępującej SM narastanie deficytu neurologicznego może być różne. W określonej jednostce czasu (najczęściej 1 roku) przebieg może być aktywny lub nieaktywny, z progresją lub bez progresji. Aktywność definiuje się jako wystąpienie klinicznego rzutu choroby i/lub aktywność w MRI (ogniska ulegające wzmocnieniu gadolinowemu; nowe lub powiększające się ogniska w T2).

procesu chorobowego. U pacjentów z CIS leczenie można rozważyć po oszacowaniu ryzyka rozwoju SM. Za wysokie ryzyko rozwinięcia się SM z CIS należy uznać sytuację, w której w badaniu MRI mózgu stwierdza się liczne (> 9) zmiany wskazujące na ich demielinizacyjny charakter (kształt, lokalizacja). Dodatkowym czynnikiem podwyższającym ryzyko jest stwierdzenie obecności intratekalnej syntezy immunoglobuliny G (IgG). Niskie ryzyko rozwoju SM z CIS występuje wtedy, gdy objawom CIS nie towarzyszą zmiany demielinizacyjne w MRI mózgu — poza ogniskiem odpowiedzialnym za objawy kliniczne [3, 4]. Zaleca się obserwację pacjenta. W przypadku wysokiego stopnia ryzyka rozwoju SM w leczeniu CIS autorzy niniejszych zaleceń rekomendują rozpoczęcie leczenia interferonem beta_{1a} domięśniowo (*i.m.*, *intramuscular*) (IFNβ_{1a} *i.m.*), interferonem beta_{1a} podskórnym (*s.c.*, *subcutaneous*) (IFNβ_{1a} *s.c.*), interferonem beta_{1b} (IFNβ_{1b}) względnie octanem glatirameru (GA, *glatiramer acetate*) [3–5].

Leczenie SM

Leczenie rzutu

W leczeniu rzutu SM podstawowe zastosowanie mają glikokortykosteroidy (GKS). Mechanizm ich działania polega na ograniczeniu procesu zapalnego, w tym zmniejszeniu uwalniania cytokin prozapalnych, ograniczeniu wewnątrzprzewodowej syntezy IgG oraz stabilizacji przepuszczalności bariery krew–mózg. Podawanie GKS podczas rzutu choroby powoduje szybsze ustępowanie objawów neurologicznych, przy czym jednak brakuje dowodów wskazujących na wpływ steroidów na naturalny przebieg choroby.

W leczeniu rzutu za pomocą GKS stosuje się je dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) (**metyloprednizolon**), a w przypadku łagodniejszych rzutów — podaje doustnie (*p.o.*, *per os*) (**prednizon lub metyloprednizolon**) [6].

Glikokortykosteroidy

Metyloprednizolon

Metyloprednizolon należy podawać *i.v.* w jednej porannej dawce wynoszącej 500–1000 mg przez 3–5 dni, we wlewie trwającym 30–60 minut. Stosowanie leku w godzinach porannych odpowiada fizjologicznemu cyklowi wydzielania hormonów (chronoterapia) i zapobiega wystąpieniu wtórnej niedoczynności kory nadnerczy, choć wydaje się, że w przypadku leczenia krótkoterminowego ma to mniejsze znaczenie. Brak poprawy po zastosowaniu typowych dawek metyloprednizolonu

uzasadnia przedłużenie leczenia maksymalnie do 10 dni, a jeśli objawy nadal się utrzymują, to po przerwie trwającej 2 tygodnie lek ten można podawać w dawce 2000 mg/dobę przez 5 dni [7].

Prednizon

W przypadku decyzji o podawaniu GKS *p.o.*, wobec braku jednoznacznie ustalonych alternatywnych metod takiego leczenia, autorzy niniejszych zaleceń rekomendują stosowanie prednizonu w dawce 60 mg/dobę przez 10 dni, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki o 10 mg co 3 dni [8, 9].

Ekwiwalentne dawki: 4 mg metyloprednizolonu odpowiadają 5 mg prednizonu.

Zasady stosowania GKS z uwzględnieniem

działań niepożądanych i monitorowanie leczenia

Glikokortykosteroidy charakteryzują się wielokierunkowym działaniem przeciwzapalnym, wpływają na metabolizm oraz gospodarkę wodno-mineralną (siła tego działania zależy od budowy chemicznej leku). Rozważając ryzyko działań niepożądanych, należy brać pod uwagę rodzaj stosowanego preparatu, czas jego podawania oraz ryzyko działań odległych, związanych z wielokrotnym leczeniem rzutów w ciągu życia chorego. Stosowanie GKS zawsze powinno się odbywać pod nadzorem personelu medycznego. Nie jest bezwzględnie wskazanym do hospitalizacji, którą należy rozważyć zależnie od stanu pacjenta. Leczenie może się odbywać w warunkach ambulatoryjnych, a nawet w domu chorego. Należy jednak pamiętać o potencjalnym ryzyku działań niepożądanych, w tym zagrażających życiu, choć rzadko występują (np. zaburzenia rytmu serca).

Przed rozpoczęciem leczenia za pomocą GKS należy:

- 1) przeprowadzić wywiad dotyczący między innymi: objawów zakażenia, nietolerancji glukozy, zaburzeń rytmu serca, zaburzeń wodno-elektrolitowych, osteoporozy, choroby wrzodowej lub objawów dyspeptycznych, zaburzeń psychicznych, zaburzeń okulistycznych, stosowanych obecnie leków, na przykład niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ);
- 2) ocenić ciśnienie tętnicze;
- 3) ocenić stężenia glukozy i potasu oraz aktywność enzymów wątrobowych;
- 4) wykonać badanie ogólne moczu.

W przypadku terapii krótkoterminowej:

- nie ma podstaw do rutynowego stosowania preparatów potasu, natomiast jego suplementację

należy rozważyć, jeśli u chorego występują zaburzenia wodno-elektrolitowe, zaburzenia rytmu serca oraz inne, wcześniej ustalone, wskazania;

- nie ma podstaw do rutynowego stosowania inhibitorów pompy protonowej, poza przypadkami występowania objawów dyspeptycznych, choroby wrzodowej w wywiadzie, a także jednoczesnego stosowania NLPZ.

Stosowanie GKS w okresie ciąży i karmienia piersią

Metyloprednizolon i prednizon (kategoria ciąży C) należy stosować jedynie w sytuacji, gdy potencjalna korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla płodu. Ryzyko dla rozwoju płodu związane z rzutem u matki nie jest jednoznacznie określone. W okresie ciąży można rozważyć zastosowanie GKS w ciężkich rzutach, przy czym powinno się unikać ich stosowania w I trymestrze. Nie należy stosować GKS w okresie karmienia piersią. W niektórych przypadkach może być zasadne odciąganie pokarmu tuż po podaniu metyloprednizolonu, a karmienie dziecka piersią może nastąpić dopiero po 3–4 godzinach od zakończenia podawania leku.

Plazmafereza

W przypadku ciężkich rzutów i braku poprawy po leczeniu za pomocą GKS można rozważyć zastosowanie plazmaferezy (zwykle 5 cykli) [10]. Decyzję o zwiększeniu liczby zabiegów należy podejmować indywidualnie. Potencjalne działania niepożądane to przeciążenie objętościowe, objawy tężyzki oraz reakcje alergiczne na albuminy.

Immunoglobuliny

Leczenie immunoglobulinami w czasie rzutu można rozważyć w przypadku przeciwwskazań do wdrożenia terapii konwencjonalnej (choroby współistniejące, działania niepożądane, ciąża).

Rehabilitacja

Równolegle z prowadzoną steroidoterapią oraz bezpośrednio po jej zakończeniu uzasadnione jest podjęcie rehabilitacji dostosowanej do potrzeb i możliwości chorego.

Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej

Postać rzutowo-remisyjna jest najczęstszą postacią SM. Cechuje ją pojawianie się objawów neurologicznych z towarzyszącym aktywnym, miejscowym procesem zapalnym w OUN, naprzemiennie z okresami remisji o różnym czasie trwania. Objawy występujące podczas rzutu mogą

się utrzymywać, zwykle w mniejszym nasileniu, w okresie remisji choroby, czego konsekwencją jest postępujące narastanie niesprawności ruchowej i pogarszanie się jakości życia chorych. Częstość występowania rzutów choroby w pierwszych latach jej trwania jest istotnym czynnikiem prognostycznym narastania niesprawności w czasie. Zapobieganie rozwojowi niepełnosprawności chorego to główny cel leczenia SM i z tego powodu należy je rozpocząć niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania. Aktywność SM ocenia się na podstawie rocznego wskaźnika rzutów, progresji odnotowanej w badaniu MRI (liczba nowych ognisk, ich objętość i rozmieszczenie oraz narastanie zaniku) oraz postępu niepełnosprawności ruchowej. Powszechnie stosowaną skalą do oceny postępu niesprawności ruchowej u pacjentów z SM jest Rozszerzona Skala Niesprawności (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) Kurtzkiego, opracowana i opublikowana przez autora w 1983 roku [11].

Leczenie modyfikujące zaleca się u chorych z aktywną postacią SM (*patrz* „Definicje”). Wiele danych wskazuje na to, że terapia jest najskuteczniejsza w pierwszych latach choroby, zanim dojdzie do utrwalonej niepełnosprawności. Leczenie powinni prowadzić lekarze z odpowiednią wiedzą i doświadczeniem klinicznym w dziedzinie SM. W składzie zespołu powinni być także pielęgniarki i psycholog kliniczny. Decyzje dotyczące leczenia muszą uwzględniać preferencje pacjenta. Chorego należy poinformować, że może ono spowodować jedynie częściową poprawę, niesie ze sobą ryzyko objawów niepożądanych i wymaga monitorowania klinicznego i laboratoryjnego.

Każdy chory poddany DMT powinien być okresowo kontrolowany i oceniany pod względem aktywności choroby w trakcie leczenia, zgłaszanych objawów niepożądanych leku oraz występowania zmian w badaniach dodatkowych zalecanych w ramach danego produktu leczniczego. Badanie MRI z kontrastem powinno być zalecane nie rzadziej niż raz w roku.

Leki modyfikujące przebieg SM dzieli się na leki pierwszego wyboru (I linii), do których zalicza się IFN β , GA, fumaran dimetylu i teryflunomid, oraz leki drugiego wyboru (II linii): natalizumab, fingolimod, mitoksantron. Alemtuzumab jest kwalifikowany jako lek I linii przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) oraz jako lek III linii przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*). Leczenie rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru, pozostawiając

leki drugiej linii dla chorych, u których choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszej linii lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES). Leki te cechują odmienny mechanizm działania i inna skuteczność kliniczna w hamowaniu postępu niepełnosprawności, przy jednocześnie gorszym profilu bezpieczeństwa. Skuteczność leczenia jest oceniana na podstawie częstości pojawiania się rzutów, postępu niepełnosprawności oraz aktywności choroby w badaniach neuroobrazowych.

Leki pierwszej linii

Spośród leków pierwszej linii IFN β_{1a} podaje się raz w tygodniu *i.m.* lub 3 razy w tygodniu podskórnie (*s.c.*, *subcutaneous*). Interferon β_{1b} jest podawany co drugi dzień. Pegylowana postać IFN β_{1a} o długim czasie działania umożliwia rzadsze podawanie leku — co 2 tygodnie. Octan glatirameru jest podawany *s.c.* raz dziennie w dawce 20 mg lub 40 mg 3 razy w tygodniu. Do głównych zalet tych leków należą znany i korzystny profil bezpieczeństwa, długookresowa skuteczność oraz dobra tolerancja mimo pozajelitowej drogi podania. Zarówno IFN β_{1a} , IFN β_{1b} , jak i GA cechuje porównywalna skuteczność kliniczna w zmniejszeniu częstości rzutów choroby (ok. 30%). Analiza randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem IFN β_{1a} i IFN β_{1b} w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM wykazała, że zarówno preparat *i.m.*, jak i *s.c.* IFN β_{1a} skutecznie wpływają na progresję niewydolności ruchowej. Stwierdzono korzystny wpływ leczenia preparatami IFN β_{1a} *i.m.* oraz *s.c.* i IFN β_{1b} oraz GA na aktywność ocenianą w badaniach MRI [12]. Pogłębiona analiza wyników badania rejestracyjnego *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group* (MSCRG) wykazała korelację między aktywnością choroby w pierwszych 2 latach terapii chorych za pomocą IFN β_{1a} *i.m.* a stopniem niesprawności po 15 latach [13]. Także długookresowe obserwacje chorych leczonych GA i preparatami IFN β_{1a} *s.c.* oraz IFN β_{1b} wskazują na długookresową skuteczność tego leczenia. Wymagane jest monitorowanie chorych, zwłaszcza pod kątem występowania reakcji skórnych powstających po licznych iniekcjach. W świetle dostępnych danych leczenie za pomocą IFN β_{1a} i IFN β_{1b} oraz GA powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane. Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby nieakceptujących ryzyka poten-

cjalnych działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych leków. Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja jednego z tych leków, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy.

Teryflunomid i fumaran dimetylu są lekami stosowanymi *p.o.*, co daje im istotną przewagę nad lekami iniekcyjnymi w przypadku konieczności przewlekłego stosowania. Są obecnie powszechnie stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM. Teryflunomid dostępny w postaci tabletek á 14 mg stosowanych raz/dobę powoduje zmniejszenie częstości rzutów o 31–36% i obniżenie ryzyka progresji niewydolności ruchowej o 30% w skali roku. W badaniach MRI wykazano, że leczenie teryflunomidem, w porównaniu z podawaniem placebo, powoduje zmniejszenie całkowitej objętości nowych zmian o 69% oraz zmniejszenie o 80% liczby zmian wykazujących wzmocnienie kontrastowe.

Fumaran dimetylu charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną i korzystnym profilem bezpieczeństwa. Lek jest podawany w dawce 240 mg 2 razy/dobę. U pacjentów dochodzi do obniżenia rocznego wskaźnika rzutów o 44–53%, a także skraca się czas do wystąpienia 12-tygodniowej potwierdzonej progresji stopnia niepełnosprawności. Ponadto udowodniono wpływ leku na zmniejszenie liczby ognisk ulegających wzmocnieniu gadolinowemu oraz ognisk T2 w mózgowiu.

U chorych, u których występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, należy rozważyć zmianę leku w obrębie leków pierwszej linii. Występowanie nowych ognisk w istocie białej mózgu jest znacznie częstsze niż rzutów klinicznych i jest czulszym wskaźnikiem aktywności procesu zapalnego, dlatego wynik badania MRI bezpośrednio wpływa na podjęcie decyzji terapeutycznych. Wykonywanie badania MRI u chorych na SM zaleca się co 12 miesięcy w celu monitorowania postępu choroby, zwłaszcza w pierwszych latach jej trwania, oraz skuteczności stosowanego leczenia immunomodulującego.

W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania dla chorego oraz możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Leki drugiej linii

Jako leki II linii zaleca się fingolimod, natalizumab, alemtuzumab oraz mitoksantron. Zmniejszają one częstość rzutów o ponad 50%, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka działań niepożądanych.

Fingolimod jest stosowany *p.o.* w dawce 0,5 mg/dobę, zmniejszając wskaźnik rzutów choroby o 52% w stosunku do podawanego IFN β_{1a} *i.m.* U pacjentów leczonych fingolimodem w badaniu MRI było znacząco mniej nowych ognisk w sekwencjach T2 oraz T1 ulegających wzmocnieniu gadolinowemu w stosunku do grupy leczonej IFN β_{1a} [14]. Istnieją dane wskazujące na wpływ fingolimodu na redukcję stopnia zmian zanikowych w mózgu związanych z SM. Ponadto fingolimod zaleca się jako lek pierwszego wyboru u chorych z agresywną postacią SM.

Natalizumab jest przeciwciałem monoklonalnym podawanym *i.v.* w dawce 300 mg co 4 tygodnie. Cechuje się wysoką skutecznością kliniczną. Po leczeniu natalizumabem częstość rzutów w stosunku rocznym zmniejsza się o 68%, a tempo progresji utrwalonej niesprawności — o 42%. Zmniejszenie liczby nowych lub powiększających się ognisk w MRI w obrazach T2-zależnych wynosiło 83%, a nowych ognisk ze wzmocnieniem kontrastowym — 92% [15].

Odstawienie leku wiąże się z dużym ryzykiem nawrotu aktywności choroby [16]. Ryzyko ponownego, ciężkiego rzutu występuje już po miesiącu od zaprzestania leczenia i jest największe w 3. miesiącu, zmniejszając się z upływem czasu. Z tego powodu autorzy niniejszych zaleceń rekomendują włączenie leczenia, na przykład fingolimodem, już miesiąc po zaprzestaniu podawania natalizumabu.

Pojawienie się nowych objawów deficytu neurologicznego w trakcie leczenia wymaga wykluczenia postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) [17]. W tym celu należy wykonać badania MRI oraz płynu mózgowo-rdzeniowego metodą reakcji polimerazy łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*) w kierunku zakażenia wirusem JC. Potwierdzenie PML wymaga przerwania podawania natalizumabu i zastosowania plazmaferezy oraz steroidów [18]. Ryzyko rozwoju PML jest niskie u pacjentów, w których nie występują przeciwciała anty-JCV (0,1/1000). U chorych, u których przeciwciała te są obecne, ryzyko PML koreluje ze wskaźnikiem przeciwciał (niskie przy wskaźniku $\leq 0,9$) i znacząco wzrasta przy wskaźniku powyżej 1,5 u pacjentów leczo-

nych ponad 2 lata. W przypadku podwyższonego ryzyka rozwoju PML zaleca się badanie MRI co 3–6 miesięcy. Należy również rozważyć zamianę leku na inny lek II linii.

W praktyce klinicznej jako lek II linii jest też stosowany alemtuzumab. Lek ten jest przeciwciałem monoklonalnym, którego skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych III fazy (CARE MS I, CARE MS II). W badaniu CARE MS I brało udział 581 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci SM, a w badaniu CARE MS II — 840 pacjentów, u których wykazano nieskuteczność wcześniejszej terapii immunomodulacyjnej IFN β lub GA. W obu badaniach dowiedziono zmniejszenia rocznego wskaźnika rzutów choroby w porównaniu ze stosowaniem IFN β_{1a} *s.c.* (odpowiednio o 55% i 49%), natomiast w badaniu CARE MS II — znamienne obniżenie ryzyka narastania niesprawności ruchowej o 42% [19, 20].

Alemtuzumab zaleca się także jako lek I linii w agresywnych postaciach choroby. Jest podawany w dawce 12 mg/dobę przez 5 dni, a następnie, po 12 miesiącach, w tej samej dawce przez 3 dni.

W leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM można stosować mitoksantron, podawany *i.v.* w dawce 12 mg/m² co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140 mg/m² powierzchni ciała. Ze względu na ryzyko zależnego od dawki działania kardi toksycznego nie powinna być ona przekroczona w ciągu całego życia. Podawanie mitoksantronu powyżej dawki skumulowanej 90 mg/m² powierzchni ciała wymaga szczególnej uwagi i monitorowania. Roczny wskaźnik rzutów u chorych leczonych mitoksantronem zmniejsza się o 60–65%.

Dotychczas brakuje dowodów jednoznacznie wskazujących na możliwość zapobiegania konwersji postaci rzutowo-remisyjnej SM do wtórnie postępującej, choć nieliczne badania wskazują na jej opóźnienie.

Leczenie postaci wtórnie postępującej

Po okresie rzutów i remisji choroba przechodzi w fazę wtórnie przewlekłe postępującą. Obok zmian zwyrodnieniowych występują wówczas także zmiany zapalne w obrębie kory, opon mózgowo-rdzeniowych oraz istoty białej. W tej fazie choroby, zgodnie z zaleceniami amerykańskich (FDA) i europejskich (EMA), podaje się IFN β_{1b} i IFN β_{1a} *s.c.* oraz mitoksantron.

W wielośrodkowym badaniu *European Study Group on Interferon Beta 1B In SPMS* [21],

w którym wzięło udział 718 pacjentów z wtórnie postępującą SM, wykazano zmniejszenie odsetka chorych z 3-miesięczną progresją niewydolności ruchowej w grupie leczonej IFN β_{1b} (38,9%), w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (49,7%). Choć w kolejnym badaniu *North American Study Group on interferon beta 1b in Secondary Progressive MS* [22] nie potwierdzono tych wyników, to łączna analiza obu wymienionych badań skłania do przyjęcia stanowiska o korzystnym wpływie IFN β_{1b} na redukcję progresji niesprawności ruchowej. Różnice między badaniami europejskim i amerykańskim wynikały z większej aktywności choroby w badaniu europejskim (wskaźnik rzutów, aktywność w MRI). W randomizowanym badaniu klinicznym *Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study* (MIMS) [23] potwierdzono skuteczność mitoksantronu we wtórnie postępującej postaci SM (wpływ na czas do potwierdzonej 3- i 6-miesięcznej progresji niewydolności ruchowej). Wyniki badań z zastosowaniem mitoksantronu nie pozwalają jednak na stwierdzenie, że jest on klinicznie skuteczny we wtórnie przewlekłe postępującej postaci SM bez nakładających się rzutów.

Autorzy niniejszych zaleceń rekomendują stosowanie IFN β_{1b} i IFN β_{1a} s.c. oraz mitoksantronu tylko w aktywnej wtórnie postępującej postaci SM. Zawsze należy pamiętać o leczeniu objawowym i rehabilitacji — zarówno w postaci przebiegającej z rzutami, jak i bez rzutów choroby.

Leczenie postaci pierwotnie postępującej

Pierwotnie postępująca postać SM występuje u 10–15% pacjentów. Choroba zaczyna się 10 lat później (ok. 40. rż.) niż postać rzutowo-remisyjna; w równym stopniu dotyczy kobiet i mężczyzn. Występuje zwykle u chorych z wieloma schorzeniami towarzyszącymi, które mogą wpływać na przebieg choroby i stosowane leczenie [24].

W próbach klinicznych w postaci pierwotnie postępującej stosowano leki immunosupresyjne, immunomodulacyjne i potencjalnie neuroprotekcyjne [25, 26]. Nie wykazano skuteczności klinicznej żadnego z badanych leków. Jedynie w badaniach III fazy z 2015 roku udowodniono korzystny wpływ leczenia okrelizumabem na opóźnienie progresji utrwalonej niepełnosprawności [27]. W badaniach z zastosowaniem rytuksymabu wykazano korzystny wpływ leku na progresję niewydolności ruchowej w podgrupie pacjentów z pierwotnie postępującym SM poniżej 51. roku życia oraz z aktywnymi zmianami w MRI mózgowia.

Leczenie objawowe

Chorzy na SM często wymagają leczenia wielospecjalistycznego, uwzględniającego farmakoterapię, fizyko- i psychoterapię. Najczęstsze dolegliwości wpływające niekorzystnie na jakość życia to: zwiększenie napięcia mięśni, niedowład kończyn, ataksja, ból, dysfunkcja zwieraczy, zaburzenia psychiczne, upośledzenie funkcji poznawczych, zespół zmęczenia i zaburzenia czynności seksualnych.

Spastyczność

Spastyczność jest wynikiem zaburzenia równowagi między układami pobudzającymi i hamującymi aktywność neuronów ruchowych rdzenia kręgowego. Celem terapii jest poprawa sprawności ruchowej, zmniejszenie dolegliwości bólowych, zapobieganie powstawaniu przykurczów i zaniku mięśni, ułatwienie pielęgnacji chorego oraz zapobieganie powstawaniu odleżyn.

Leczenie farmakologiczne

Leczenie rozpoczyna się od podawania miorelaksantów o działaniu ośrodkowym, a w razie ich nieskuteczności należy rozważyć leczenie inwazyjne. Stosowanie miorelaksantów i prowadzenie rehabilitacji ruchowej powinno być monitorowane [28]. Dawki ustala się indywidualnie, stopniowo je zwiększając lub zmniejszając w zależności od efektu miorelaksacyjnego, mając przy tym na uwadze wąskie okno terapeutyczne, działania niepożądane (m.in. senność i zmęczenie) oraz występowanie tak zwanego efektu z odbicia, który może pogłębić spastyczność. U chorych z dużym osłabieniem siły mięśni zmniejszenie napięcia może nasilać osłabienie mięśni i utrudniać chodzenie.

Zaleca się stosowanie następujących leków:

- a) baklofenu — agonisty receptorów dla kwasu gamma-aminomasłowego (GABA-B, *gamma aminobutyric acid B*), który hamuje aktywność neuronów wstawkowych rdzenia kręgowego, powodując hiperpolaryzację wstępujących zakończeń nerwowych; lek stosuje się *p.o.*, początkowo w dawce 10 mg 1–2 razy/dobę, stopniowo zwiększając dawkę zależnie od skuteczności i tolerancji do 50–60 mg/dobę (odstawia się również stopniowo); często występują senność i zmęczenie;
- b) tyzanidyny — agonisty receptorów α_2 -adrenergicznych, który działa głównie poprzez zmniejszenie uwalniania neuromediatorów w neuronach wstawkowych rdzenia kręgowego (hamowanie uwalniania aminokwasów pobudzających recep-

tory N-metylo-D-asparagianu); lek stosuje się doustnie, początkowo w dawce 2 mg 3 razy/dobę, stopniowo ją zwiększając do maksymalnie 24–32 mg/dobę; w czasie terapii należy monitorować czynność wątroby, a leku nie należy podawać chorym z uszkodzeniem wątroby;

- c) diazepam — agonisty receptorów kwasu gamma-aminomasłowego (GABA-A, *gamma aminobutyric acid A*), który hamuje przewodzenie synaptyczne, głównie w rdzeniu kręgowym; lek stosuje się doustnie w dawce 5–10 mg/dobę; ze względu na działania niepożądane (senność i zmęczenie) oraz wywoływanie uzależnienia i tolerancji przydatność diazepam jest znacznie ograniczona;
- d) klonazepam — 2–6 mg/dobę *p.o.*; ograniczenia jak w przypadku diazepam i innych benzodiazepin;
- e) toksyny botulinowej — podawanej miejscowo *i.m.* w leczeniu ograniczonej spastyczności, głównie mięśni przywodzicieli, gdy inne leki okażą się nieskuteczne;
- f) kannabinoidów — w Polsce jest zarejestrowany jeden preparat w postaci aerozolu, obecnie zalecany tylko w przypadku braku skuteczności standardowo stosowanej terapii; lek działa ośrodkowo i wpływa głównie na objawy subiektywne, a nie bezpośrednio na napięcie mięśni szkieletowych.

Leczenie inwazyjne w zaawansowanej spastyczności

Stosuje się:

- a) baklofen podawany dokanałowo za pomocą pompy u chorych z uogólnioną spastycznością — zwykle skutecznie zmniejsza napięcie mięśni;
- b) fenol podawany dokanałowo, co powoduje porażenie wiotkie na 3–12 miesięcy — często z zaburzeniami czynności zwieraczy i zaburzeniami czucia, dlatego jest stosowany u chorych, u których te zaburzenia występowały już wcześniej i są utrwalone;
- c) przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego;
- d) fenolową lub alkoholową blokadę nerwów obwodowych.

Oslabienie mięśni

U chorych, u których osłabienie jest wynikiem beczynności ruchowej, poprawę może przynieść fizjoterapia. Niekiedy podejmują się próby stosowania fampridyny *p.o.*, w dawce 10 mg co 12 godzin (rano i wieczorem). Lek ma poprawiać przewodzenie potencjału czynnościowego w aksonach pozbawionych mieliny poprzez zahamowanie kanałów potasowych, dzięki czemu

osiąga się zwiększenie szybkości chodu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test oceniający szybkość chodzenia na odcinku 25 stóp (T25FW, *timed 25-foot walking*), a ponowną ocenę należy przeprowadzić po 2 tygodniach stosowania leku. W przypadku braku poprawy leczenie trzeba przerwać; podobnie postępuje się, gdy pacjent nie osiąga korzyści ze stosowania leku. Należy obserwować chorego pod kątem działań niepożądanych, szczególnie zakażeń układu moczowego, niewydolności nerek (pogorszenie filtracji kłębuszkowej) oraz napadów drgawkowych. Wskazana jest ocena czynności nerek przed rozpoczęciem podawania leku oraz regularne jej monitorowanie w trakcie terapii.

Drżenie i ataksja

Nie ma skutecznego leczenia farmakologicznego drżenia i ataksji. Wskazane jest prowadzenie fizjoterapii w celu poprawy postawy ciała i koordynacji ruchowej.

Ból przewlekły

Zaleca się stosowanie leków z następujących grup:

- 1) przeciwpadaczkowe — karbamazepina (400–1200 mg/d.), gabapentyna (1200–1800 mg/d.)
- 2) przeciwdepresyjne — imipramina (25–100 mg/d.);
- 3) zmniejszające napięcie mięśni — baklofen (10–20 mg/d.).

Zaburzenia oddawania moczu

Jednym z celów leczenia zaburzeń oddawania moczu jest zapobieganie nawracającym zakażeniom układu moczowego, grożącym urosepsą. Po wykonaniu badań urodynamicznych i ultrasonografii (USG) układu moczowego (przed i po mikcji) oraz ocenie funkcji wydalniczej nerek stosuje się leczenie farmakologiczne [29].

W początkowym okresie, gdy zaleganie moczu w pęcherzu moczowym nie przekracza 100 ml, zaleca się ograniczenie przyjmowania płynów i regularne oddawanie moczu. Później wprowadza się leczenie farmakologiczne, które ze względu na dyssynergię pęcherza moczowego często jest nieskuteczne. W przypadkach utrzymującego się zalegania moczu zaleca się stosowanie leków hamujących rozwój flory bakteryjnej.

Leki stosowane w zaburzeniach czynności pęcherza moczowego:

- 1) w przypadku trudności z utrzymaniem moczu spowodowanych nadmierną aktywnością mięśnia wypieracza pęcherza — leki cholinolityczne:

- a) oksybutynina — 5 mg 3–4 razy/dobę,
- b) tolterodyna — 2 mg 2 razy/dobę,
- c) solifenacyna — 5–10 mg raz/dobę,
- d) daryfenacyna — 7,5–15 mg raz/dobę,
- e) toksyna botulinowa — powoduje zniesienie czynności skurczowej mięśnia wypieracza na 6–9 miesięcy (leczenie w ramach programu terapeutycznego NFZ).

Powikłaniem stosowania tych leków może być zaleganie moczu z powodu zaburzonej czynności mięśnia zwieracza i związanego z tym nietrzymania moczu. Zaleca się wówczas podawanie leków sympatykomimetycznych (efedryna 25 mg 3 ×/d.) i imipraminy w dawce 25 mg 3 razy/dobę;

2) w przypadku zatrzymania moczu spowodowanego zaburzeniem czynności mięśnia wypieracza pęcherza — leki cholinomimetyczne:

- a) dystygmina — 5–10 mg raz/dobę, w leczeniu podtrzymującym 5–10 mg co 2–3 dni,
- b) neostygmina — 15 mg 3 razy/dobę (poza zarejestrowanymi wskazaniami),
- c) ambenonium — 5–30 mg 3–4 razy/dobę (poza zarejestrowanymi wskazaniami);

3) w przypadku upośledzenia czynności zwieracza wewnętrznego pęcherza — leki α -adrenolityczne:

- a) terazosyna — 1–10 mg/dobę,
- b) doksazosyna — 1–8 mg/dobę,
- c) tamsulosyna — 0,4 mg/dobę,

4) w przypadku nadmiernego napięcia mięśnia zwieracza zewnętrznego:

- a) baklofen — 30–75 mg/dobę,
- b) diazepam — 2–5 mg 3 razy/dobę,
- c) tolperyzon — 50 mg 3 razy/dobę, potem 100–150 mg do 5 razy/dobę.

Jeżeli leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne i dochodzi do zalegania moczu, to u kobiet wskazane jest samodzielne cewnikowanie kilka razy dziennie, a u mężczyzn — wprowadzenie cewnika do pęcherza na stałe.

Zaburzenia czynności seksualnych

W leczeniu dyspareunii u kobiet zaleca się miejscowe stosowanie maści zawierającej estrogeny lub kremy z lubrykantami. W leczeniu zaburzeń wzwodu zaleca się wybiórcze inhibitory fosfodiesterazy 5 (sildenafil, tadalafil lub wardenafil). Leki te przedłużają relaksację mięśni gładkich i napływ krwi do ciał jamistych prącia. Alternatywą w leczeniu impotencji może być podawana podjęzykowo apomorfina lub johimbina *p.o.*

Zaparcia

W przypadku zaparc zaleca się zwiększenie spożycia pokarmów bogatych w błonnik; można także stosować leki zmiękczające stolec i osmotycznie czynne.

Zaburzenia psychiczne

Leczenie zależy od rodzaju zaburzeń; wskazana jest konsultacja psychiatryczna.

Zaburzenia nastroju

Lekami najczęściej stosowanymi w przypadku zaburzeń depresyjnych są inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA, *tricyclic antidepressants*) oraz inhibitory monoaminooksydazy (MAO, *monoamine oxidase*) [30]. Jest bardzo mało badań służących ocenie skuteczności leków przeciwdepresyjnych u chorych z SM.

W leczeniu zaburzeń depresyjnych stosuje się:

a) leki z grupy SSRI:

- paroksetynę — 20–50 mg raz/dobę;
- sertralinę — 50–200 mg raz/dobę;
- fluwoksaminę — początkowo w dawce 50 mg raz/dobę, dawka standardowa to 100–200 mg/dobę (uwaga na interakcje z innymi lekami stosowanymi w SM, fluwoksamina może zwiększać stężenia prednizonu, metyloprednizonu i cyklofosfamidu).

Inne leki z grupy SSRI także mogą być skuteczne i wykazywać korzystny profil bezpieczeństwa u chorych z SM, ale brakuje badań w tej grupie chorych;

b) leki z grupy TCA — w Polsce nie ma zarejestrowanego preparatu dezypraminy (100–200 mg/d.), który oceniano u chorych z SM (uwaga na interakcje z fingolimodem, zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca). Prawdopodobnie inne leki z tej grupy mogą być skuteczne, ale należy pamiętać o ich wąskim oknie terapeutycznym, wielu działaniach niepożądanych, wynikających głównie z działania cholinolitycznego, oraz potencjalnych interakcjach z innymi lekami;

c) inhibitory MAO typu A: moklobemid — 300–500 mg/dobę,

Zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia poznawcze mogą występować u 45–65% chorych z SM. Brakuje leczenia farmakologicznego o udowodnionej skuteczności,

dlatego wskazane jest postępowanie nefarmakologiczne (trening neuropsychologiczny).

Zespół przewlekłego zmęczenia

Zmęczenie fizyczne i psychiczne występuje u ponad 2/3 chorych z SM, istotnie pogarszając ich aktywność zawodową i wpływając na obniżenie jakości życia. Po wykluczeniu depresji i chorób ogólnoustrojowych (m.in. niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, choroby serca) należy rozważyć leczenie amantadyną lub modafinilem (zastosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami), zalecając jednocześnie aktywizację ruchową i psychoterapię [31].

Rehabilitacja — fizjoterapia

Zinstytucjonalizowaną terapię ruchową należy rozpoczynać wkrótce po rozpoznaniu SM lub w przypadku prawdopodobnego podejrzenia takiego rozpoznania. Nawet jeżeli po pierwszym rzucie choroby nie stwierdza się jakichkolwiek objawów neurologicznych, to już wtedy lekarz powinien skierować chorego do fizjoterapeuty posiadającego doświadczenie w pracy z tą grupą chorych. Wczesne rozpoczęcie indywidualnego usprawniania ruchowego w SM może mieć wpływ na topografię

i dynamikę reprezentacji motorycznej w obrębie OUN oraz na kształtowanie się wzorców ruchowych w przyszłości. Istnieje błędne przekonanie, że chory z objawami deficytu neurologicznego o niewielkim nasileniu na początku choroby może właściwie robić wszystko. Aktywność ruchowa pacjenta z SM powinna się różnić od aktywności osoby zdrowej tylko jednym — krótszym bezwzględny czasem trwania konkretnego zadania.

Fizjoterapia zinstytucjonalizowana (oddziały dzienne, ambulatoria, stacjonarne oddziały rehabilitacji, turnusy rehabilitacyjne) służy odbudowie lub normalizowaniu tych elementów motoryki, nad którymi pacjent nie jest w stanie pracować samodzielnie. Chorzy z deficytami ruchowymi powinni korzystać z powyższych form leczenia co najmniej raz w roku przez kilka tygodni. Regularne konsultacje z fizjoterapeutą powinny być częścią opieki nad chorym. Służą one rozwiązywaniu bieżących problemów funkcjonalnych, planowaniu dawkowanych samodzielnie przez chorego obciążeń fizycznych i ich rodzaju oraz nauce nowych ćwiczeń ruchowych (np. sposobów samodzielnego rozciągania konkretnych grup mięśniowych, doboru pozycji wyjściowych do ćwiczeń równowagi itp.).

Załącznik 1

Leki zarejestrowane do stosowania w stwardnieniu rozsianym

Współcześnie jest dostępnych wiele leków modyfikujących przebieg SM poprzez zmniejszenie aktywności rzutowej i spowolnienie narastania niepełnosprawności. Leczenie powinno być dobrane indywidualnie dla każdego chorego, z uwzględnieniem stanu klinicznego, aktywności choroby, bezpieczeństwa chorego podczas długookresowej terapii danym lekiem, kontroli jego stosowania oraz preferencji pacjenta.

Leki stosowane podskórnie lub domięśniowo

Interferony beta

Interferony beta to grupa leków o wielokierunkowych, nie w pełni poznanych, mechanizmach działania. Pierwotnie mechanizm ich działania określono jako przeciwwirusowy, przeciwnowotworowy, przeciwmiotyczny [32]. W badaniach przeprowadzonych w latach 80. XX wieku dowiedziono, że wykazują one również wiele działań immunomodulujących — pobudzają supresorowe limfocyty CD8+ i hamują aktywność pomocniczych limfocytów CD4+, ograniczając w ten sposób demielinizację pochodzenia zapalnego,

oraz dodatkowo hamują indukcję limfocytów Th17. Wpływ na wydzielanie cytokin (zmniejszenie wydzielania interleukiny 12 [IL-12] i IFN γ oraz zwiększenie stężeń IL-4 i IL-10) i ekspresję cząsteczek adhezyjnych (np. cząsteczka adhezji komórkowej naczyń [VCAM, *vascular cell adhesion molecule*]) zmniejsza przepuszczalność bariery krew–mózg, ograniczając jednocześnie migrację limfocytów T do OUN.

Wskazania:

- rzutowo-remisyjna postać SM (IFN β_{1a} *i.m.*, IFN β_{1a} *s.c.*, IFN β_{1b});
- CIS (IFN β_{1a} *i.m.*, IFN β_{1a} *s.c.*, IFN β_{1b});
- postać aktywna wtórnie postępująca (IFN β_{1a} *s.c.*, IFN β_{1b}).

Wybrane działania niepożądane:

- a) w miejscu wstrzyknięcia: ból, zaczerwienienie, obrzęk, zasinienie, w skrajnych przypadkach zapalenie tkanki łącznej, martwica;
- b) ogólnoustrojowe: objawy grypopodobne (zwiększona ciepłota ciała, bóle mięśni i stawów, dreszcze, bóle i zawroty głowy) — występują najczęściej na początku terapii, z czasem zwykle

rozwija się tolerancja tych objawów. W celu ich złagodzenia stosuje się paracetamol (500 mg) lub ibuprofen (200 mg lub 400 mg) około pół godziny przed planowanym wstrzyknięciem. Zaleca się podawanie leku w godzinach wieczornych;

c) wymioty, nudności, biegunka, brak łaknienia;

d) zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niewydolność wątroby;

e) leukopenia, limfopenia;

f) zaburzenia hormonalne (niedoczynność/nadczynność tarczycy);

g) zaburzenia nastroju (niezbyt często o znacznym nasileniu z myślami samobójczymi włącznie).

Zaleca się monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leku zgodnie z wytycznymi programu terapeutycznego.

Wszystkie interferony są w Polsce refundowane w ramach programu terapeutycznego pierwszej linii w rzutowo-remisyjnej postaci SM pod warunkiem spełnienia kryteriów kwalifikacji. Przy wyborze leków warto uwzględnić różnice wynikające z odmiennych systemów ich aplikacji.

Octan glatirameru

Octan glatirameru jest kopolimerem składającym się z czterech aminokwasów (L-glutaminian, L-lizyna, L-alanina, L-tyrozyna). Mechanizm działania GA nie jest w pełni poznany. Uważa się, że lek wywiera efekt immunomodulujący, wpływając na aktywację limfocytów T (m.in. poprzez konkrowanie o miejsca wiążące kompleks zdolności tkankowej [MHC, *major histocompatibility complex*] klasy II z białkiem zasadowym mieliny) oraz hamowanie ich proliferacji. Lek hamuje aktywację limfocytów Th1, ograniczając wydzielanie cytokin prozapalnych (np. IFN γ), oraz pobudza limfocyty Th2 wydzielające cytokiny przeciwzapalne (m.in. IL-4, IL-6, IL-10) i produkujące czynniki neurotroficzne, takie jak czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), który wpływa na przeżycie neuronów oraz wzrost komórek dendrytycznych, zmniejszając uszkodzenie aksonów.

Wskazania — rzutowo-remisyjna postać SM, CIS.

Wybrane działania niepożądane:

- w miejscu wstrzyknięcia: ból, zaczerwienienie, zasinienie;
- ogólnoustrojowe: objawy grypopodobne, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, rozszerzenie naczyń, duszność, zaparcia, biegunka, wymioty, bóle, zawroty głowy, niepokój, depresja.

Zaleca się monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leku zgodnie z wytycznymi programu terapeutycznego.

Lek jest refundowany w ramach programu terapeutycznego pierwszej linii w rzutowo-remisyjnej postaci SM pod warunkiem spełnienia kryteriów kwalifikacji.

Leki stosowane doustnie

Fingolimod

Fingolimod jest syntetycznym analogiem 1-fosforanu sfingozyny (S1P, *sphingosine-1-phosphate*), modulatorem receptora dla S1P [32]. W sposób odwracalny powoduje zatrzymanie limfocytów w węzłach chłonnych, co prowadzi do zmniejszenia liczby limfocytów CD4+, CD8+, limfocytów Th17, zmniejszenia napływu limfocytów do OUN i ograniczenia nasilenia procesu zapalnego. Łącząc się z receptorami S1P w OUN, lek ten działa neuroprotekcynie. Receptory dla S1P znajdują się nie tylko na limfocytach i w OUN, ale także na przykład w kardiomiocytach, czym tłumaczy się występowanie bradykardii.

Wskazania — lek drugiej linii w rzutowo-remisyjnej postaci SM w przypadku braku skuteczności terapii pierwszej linii oraz w agresywnej postaci SM jako lek pierwszej linii.

Wybrane działania niepożądane: zakażenia, głównie dolnych dróg oddechowych, kaszel, duszność, leukopenia, limfopenia, bóle i zawroty głowy, nudności wymioty, nieostre widzenie, obrzęk płamki, bradyarytmia, bloki przedsionkowo-komorowe, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po zakończeniu wcześniejszej terapii) wyniki morfologii krwi obwodowej. Podobną kontrolę należy przeprowadzać okresowo w trakcie leczenia w 3. miesiącu terapii, a co najmniej raz w roku lub w momencie wystąpienia objawów zakażenia.

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić odporność chorego na wirus ospy wietrznej. U chorych, którzy nie przebyli udokumentowanej ospy wietrznej lub którzy nie przebyli pełnego cyklu szczepień, trzeba ocenić obecność przeciwciał przeciw wirusom ospy wietrznej i półpaśca (VZV, *varicella zoster virus*). U chorych z ujemnym wynikiem zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku stosowania fingolimodu szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Leku nie powinno się stosować u osób z chorobami serca,

zwłaszcza po przebytych zawałach serca, z niewydolnością serca, z zaburzeniami rytmu serca, w tym z blokiem przedsionkowo-komorowym II stopnia typu 2 (blok Mobitz II) lub blokiem III stopnia albo zespołem chorego węzła zatokowego, bradykardią, wydłużonym odstępem QT w zapisie elektrokardiograficznym (EKG) oraz u chorych leczonych lekami przeciwaritmicznymi. Przed podaniem leku i po zastosowaniu jego pierwszej dawki należy wykonać badanie EKG i przez 6 godzin monitorować częstotliwość rytmu serca i ciśnienie tętnicze. Dodatkowo, przed rozpoczęciem leczenia i po 3–4 miesiącach jego stosowania, należy przeprowadzić badanie okulistyczne w celu wykluczenia obrzęku płamki żółtej. U pacjentów z chorobą płuc w wywiadzie należy wykonać badanie spirometryczne.

W czasie leczenia fingolimodem odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia PML, w tym jak do tej pory jeden u chorego wcześniej nieleczonego immunosupresyjnie. Obecnie brakuje specjalnych wytycznych dotyczących monitorowania chorych pod kątem wystąpienia tego powikłania, choć wydaje się, że utrzymująca się znaczna limfopenia może być czynnikiem ryzyka. Zalecana jest obserwacja chorego. Zaleca się monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leku zgodnie z wytycznymi programu terapeutycznego.

Fumaran dimetylu

Mechanizm działania fumaranu dimetylu wiąże się z aktywacją czynnika transkrypcyjnego Nrf2, efektem przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym i neuroprotekcijnym. Fumaran dimetylu powoduje przesunięcie profilu cytokin z Th1 do Th2, co prowadzi do zmniejszenia ekspresji cytokin prozapalnych (czynnik martwicy nowotworu alfa [TNF α , *tumor necrosis factor* α], IFN γ , Th17) i zwiększenia ekspresji cytokin przeciwzapalnych (IL-4, IL-5, IL-10).

Wskazania — rzutowo-remisyjna postać SM.

Wybrane działania niepożądane: nagłe zaczerwienienie skóry, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, biegunka, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty), leukopenia, limfopenia, zmiany skórne (świąd, wysypka, rumień), obecność ciał ketonowych w moczu, zwiększenie stężeń aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*) i aminotransferazy alaninowej (ALAT, *alanine aminotransferase*).

Podczas leczenia fumaranem dimetylu należy kontrolować obraz morfologiczny krwi, w tym

liczbę limfocytów. U większości pacjentów (76%) nie obserwuje się limfopenii w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii. Całkowita liczba limfocytów zmniejsza się o około 30% po upływie roku terapii, pozostając na stałym poziomie, w granicach normy. U niewielkiego odsetka chorych (2%) może wystąpić ciężka limfopenia utrzymująca się przez 6 miesięcy lub dłużej. Taka sytuacja wiąże się z ryzykiem rozwoju PML.

Teryflunomid

Teryflunomid to aktywny metabolit leflunomidu i inhibitor syntezy pirymidyn, który hamuje aktywność dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH, *dihydroorotate dehydrogenase*). Następstwem tego działania jest hamowanie proliferacji limfocytów T i B, zmniejszenie syntezy cytokin prozapalnych oraz hamowanie interakcji limfocytów T z komórkami prezentującymi antygen.

Wskazania — rzutowo-remisyjna postać SM.

Wybrane działania niepożądane: zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze, nudności, biegunka, przerzedzenie włosów, zwiększenie stężenia ALAT.

W ramach monitorowania terapii przed i w czasie leczenia należy oceniać ciśnienie tętnicze, aktywność ALAT oraz morfologię krwi z rozmazem. Zwiększenie stężenia ALAT występuje zwykle w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii i w tym czasie należy je monitorować co 2 tygodnie, następnie co 8 tygodni lub w momencie wystąpienia takich objawów, jak na przykład nudności, wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu. Jeśli stężenie ALAT przekracza 2–3-krotnie górną granicę normy, to należy je kontrolować co tydzień, jeżeli przekracza ją ponad 3-krotnie, to lek należy odstawić.

Uwaga! Lek ulega powolnej eliminacji z organizmu. Istotne stężenia teryflunomidu stwierdzano średnio 8 miesięcy, a nawet 2 lata po przyjęciu jego ostatniej dawki. W sytuacjach wymagających szybkiego usunięcia leku, w każdym momencie po zaprzestaniu jego stosowania, wymagane jest przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji (*patrz* Charakterystyka Produktu Leczniczego [ChPL]).

W przypadku stosowania w okresie ciąży (lek jest zakwalifikowany do kategorii X) może spowodować wystąpienie ciężkich wad wrodzonych.

Leki podawane dożylnie

Do leków podawanych dożylnie należą natalizumab, alemtuzumab i mitoksantron [33].

Natalizumab

Natalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z integryną $\alpha_4\beta_1$ (VLA4, *very late antigen 4*), która jest częścią adhezyjną na powierzchni limfocytów i monocytów. Wynikiem tego jest utrudnienie przemieszczania się aktywowanych limfocytów T do OUN.

Wskazania — lek drugiej linii w przypadku braku skuteczności terapii pierwszej linii oraz w agresywnej postaci SM jako lek pierwszej linii.

Wybrane działania niepożądane: dreszcze, gorączka, zmęczenie w czasie infuzji i w ciągu godziny po jej zakończeniu, bóle i zawroty głowy, bóle stawów, zakażenia dróg moczowych, błony śluzowej nosa i gardła, nudności i wymioty.

Stosowanie natalizumabu zwiększa ryzyko PML spowodowanej reaktywacją poliomawirusów JC, których nazwa pochodzi od inicjałów pierwszego chorego, u którego je wyizolowano. Do czynników ryzyka PML należą: czas trwania leczenia (> 2 lata), wcześniejsze leczenie immunosupresyjne oraz obecność przeciwciał przeciw wirusowi JC (JCV, *JC virus*). W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać leczenie i przeprowadzić badania diagnostyczne — badanie rezonansu magnetycznego głowy oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (wykazanie JCV-DNA).

Wskazane jest monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leku zgodnie z wytycznymi programu terapeutycznego.

Lek jest refundowany w ramach programu terapeutycznego drugiej linii rzutowo-remisyjnej postaci SM przy braku skuteczności terapii pierwszej linii oraz w agresywnej postaci SM jako lek pierwszej linii pod warunkiem spełnienia kryteriów kwalifikacji.

Alemtuzumab

Alemtuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z antygenem CD52 na powierzchni limfocytów T i B, monocytów, komórek naturalnej cytotoxiczności (NK, *natural killer*) oraz makrofagów, co powoduje zmniejszenie liczby tych komórek we krwi obwodowej [34]. Najniższa liczba limfocytów T i B występuje w ciągu miesiąca po zakończeniu leczenia. Następnie dochodzi do ich odnowienia — szybciej limfocytów B niż T. U około 40% pacjentów całkowita liczba limfocytów zmniejsza się do dolnej granicy normy w ciągu 6 miesięcy po każdym cyklu leczenia, a u 80% pacjentów — w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia cyklu leczenia. Sugeruje się, że alemtuzumab może wywierać

także wpływ neuroprotekcyny poprzez pobudzenie uwalniania czynników neurotroficznych.

Wskazania — aktywna rzutowo-remisyjna postać SM.

Wybrane działania niepożądane:

- reakcje związane bezpośrednio z infuzją leku: gorączka, zaczerwienienie, zmęczenie, pokrzywka, wysypka, świąd, nudności, bóle, zwroty głowy, niedociśnienie, nadciśnienie, duszność;
- inne: zakażenia o różnej etiologii, w tym najczęściej zakażenia górnych dróg oddechowych oraz układu moczowego, limfopenia, leukopenia, zaburzenia endokrynologiczne (choroba Gravesa-Basedova, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, immunologiczna plamica małopłytkowa [ITP, *immune thrombocytopenic purpura*], związek z nowotworzeniem pozostaje niejasny).

W ramach monitorowania terapii przed podaniem leku oraz co miesiąc w ciągu 48 miesięcy po ostatnim podaniu leku zaleca się wykonywanie następujących badań: pełna morfologia z rozmazem, stężenie kreatyniny, badanie ogólne moczu z oceną osadu. Przed podaniem leku oraz co 3 miesiące w ciągu 48 miesięcy po ostatnim podaniu leku zaleca się ocenę czynności wątroby i tarczycy.

Mitoksantron

Mitoksantron jest pochodną antracendionu o właściwościach cytostatycznych i immunosupresyjnych. Hamuje aktywność limfocytów T i B, apoptozę komórek prezentujących antygen oraz aktywność makrofagów [35]. Ogranicza wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $IL-2$.

Wskazania — wtórnie postępująca postać SM lub postać rzutowo-remisyjna — jako lek drugiej lub trzeciej linii, kiedy leki pierwszej linii okazały się nieskuteczne.

Wybrane działania niepożądane: kardiotoxiczność (zaburzenia kurczliwości lewej komory [12%], nabyta niewydolność serca [0,4%]), mielosupresja, białaczka związana z leczeniem (0,8%), nudności, wymioty, zakażenia, w tym zakażenia układu oddechowego, dróg moczowych, gorączka, zmęczenie osłabienie, zaburzenia czynności wątroby, wtórny brak miesiączki.

W ramach monitorowania terapii przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest ocena frakcji wyrzutowej serca i badanie to trzeba powtarzać przed każdym kolejnym podaniem leku. Leczenie

należy przerwać, jeśli frakcja wyrzutowa wynosi poniżej 50% lub zmniejszyła się o ponad 10% w stosunku do wartości wcześniejszej. Badania laboratoryjne należy powtarzać 2 dni przed każdym kolejnym podaniem i 2 tygodnie po podaniu leku (standardowo morfologia z rozmazem oraz badania funkcji nerek i wątroby).

Uwaga! Mitoksantron może zmniejszać liczbę i jakość plemników oraz działać genotoksycznie i wpływać na rozwój zarodka. Kobietom w wieku rozrodczym oraz ich partnerom stosującym mitoksantron zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej w czasie terapii oraz co najmniej 6 miesięcy po jej zakończeniu.

Lek musi być podawany w warunkach szpitalnych, z zachowaniem wymagań zalecanych przy podawaniu leków cytostatycznych i ograniczeniem zachowania dawki skumulowanej.

Inne leki

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid jest cytostatykiem z grupy oksazafosforyn. Jest prolekiem ulegającym aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamid wynika z interakcji między jego alkilującymi metabolitami a DNA. Zarejestrowane wskazania: białaczki, chłoniaki, leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniach narządów. Leczenie SM nie jest zarejestrowanym wskazaniem, choć bywa on stosowany w agresywnej postaci choroby. Lek można stosować dożylnie w terapii tak zwanymi pulsami lub w terapii indukcyjnej.

Wybrane działania niepożądane:

- supresja szpiku kostnego: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna;
- inne: zakażenia, łysienie, zapalenia pęcherza moczowego, w tym krwotoczne zapalenie pę-

cherza moczowego, krwinkomocz, zaburzenia spermatogenezy, zaburzenia owulacji, brak miesiączki, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności i wymioty).

Lek powinien być podawany, a jego działanie monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w jego stosowaniu. Zaleca się stosowanie leku w monoterapii, a dawkę ustala się indywidualnie. Cykle leczenia mogą być powtarzane co 3–4 tygodnie. Dawka leku powinna być ustalana zależnie od czynności szpiku kostnego (liczby leukocytów), wydolności wątroby i nerek.

Azatiopryna

Azatiopryna jest imidazolową pochodną 6-merkaptopuryny. Ulega rozkładowi do 6-merkaptopuryny i pochodnej metylnitroimidazolowej. 6-merkaptopuryna działa jako antymetabolit puryn, hamuje liczne szlaki biosyntezy kwasów nukleinowych, co ogranicza proliferację komórek układu odpornościowego.

Wybrane działania niepożądane: zakażenia wirusowe, grzybicze, bakteryjne, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, reakcje nadwrażliwości, zapalenie trzustki, zastój żółci, zaburzenia czynności wątroby. Lek może predysponować do wystąpienia niektórych nowotworów. Działanie teratogenne leku nie jest w pełni poznane, wykazuje on działanie mutagenne, dlatego należy zalecić skuteczną antykoncepcję, jeśli którykolwiek z partnerów stosuje azatioprynę.

W ramach monitorowania terapii w czasie pierwszych 8 tygodni stosowania leku wskazane jest wykonywanie pełnej morfologii krwi obwodowej wraz z oznaczeniem liczby płytek, w późniejszym okresie można zmniejszyć częstość badań, ale zaleca się ich wykonywanie raz w miesiącu lub co najmniej raz na 3 miesiące.

Załącznik 2 Informacje dodatkowe

Bezpieczeństwo

Alemtuzumab, natalizumab, fingolimod, teryflunomid są lekami podlegającymi dodatkowemu monitorowaniu w celu szybkiego uzyskania nowych informacji o ich bezpieczeństwie. Standardowy czas obserwacji wynosi 5 lat.

Nowotwory

Ustalenie związku przyczynowo-skutkowego między stosowanym leczeniem a wystąpieniem choroby nowotworowej jest bardzo trudne. Jednocześnie wskazuje się na taką możliwość w przypadku większości leków wpływających modyfiku-

jąco na układ odpornościowy człowieka. Należy o tym pamiętać, mając na uwadze fakt, że niektóre potencjalne działania niepożądane leków także stanowią czynnik predysponujący do wystąpienia choroby nowotworowej.

Okres ciąży i karmienia piersią

Wszystkie leki modulujące przebieg choroby są przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią. Niektóre z nich wykazują działanie teratogenne, a w przypadku pozostałych nie zbadano dostatecznie dokładnie oddziaływania leku na płód. W szczególnych sytuacjach, gdy ryzyko pogorszenia stanu neurologicznego może być wyższe niż ryzyko działania teratogenne, można rozważyć kontynuację leczenia, z jednoczesnym poinformowaniem chorej o związanym z tym ryzykiem. Ponowne włączenie leczenia powinno nastąpić niezwłocznie po rozwiązaniu, gdyż w okresie połogu występuje zwiększone ryzyko rzutu choroby. W czasie leczenia zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji. Informacje na temat zagrożeń dla płodu i noworodka pochodzą z badań prowadzonych na zwierzętach oraz z monitorowania spontanicznego.

Szczegółowe informacje dotyczące zalecanego czasu między zaprzestaniem terapii a planowaną ciążą są zawarte w Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL).

Stosowanie u dzieci

Większość leków zarejestrowanych do stosowania w SM nie była badana w populacji dziecięcej. Według opinii autorów niniejszych zaleceń wszystkie wymienione powyżej leki mogą być stosowane u dzieci między 16. a 18. rokiem życia. Leczenie młodszych dzieci powinno być prowadzone przez neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w tym zakresie.

Dokładne informacje dotyczące poszczególnych preparatów i zalecanych dawek są zawarte w ChPL dostępnych na stronie: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

PIŚMIENNICTWO

- Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 292–302.
- Hartel M., Kluczevska W., Szaśiadek M. Zalecenia Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego dotyczące protokołu badania MR u chorych na stwardnienie rozsiane. *MS Report* 2015; 3: 5–7.
- Jacobs L.D., Beck R.W., Simon J.H. i wsp.; the Champs Study Group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 898–904.
- Edan G., Kappos L., Montalbán X. i wsp.; BENEFIT Study Group. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014; 85: 1183–1189.
- Scott L.J. Octan glatirameru: zastosowanie leku u pacjentów z nawracającą-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego oraz w celu opóźnienia wystąpienia klinicznie jawnego stwardnienia rozsianego. *CNS Drugs* 2013; 27: 971–988.
- Burton J.M., O'Connor P.W., Hohol M. i wsp. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 12: CD006921.
- Rieckmann P., Toyka K.V.; MSTCG Group. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. New perspectives and practical application. *J. Neurol.* 2004; 251:1329–1339.
- Frohman E.M., Shah A., Eggenberger E. i wsp. Corticosteroids for multiple sclerosis: Application for treating exacerbation. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 618–626.
- Thrower B.W. Relapse management in multiple sclerosis. *Neurologist* 2009; 15: 1–5.
- Ruprecht K., Klinker E., Dintelmann T. i wsp. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 2004; 63: 1081–1083.
- Kurtzke J.F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
- Kappos L., Traboulsee A., Constantinescu C. i wsp. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67: 944–953.
- Bermel R.A., You X., Foulds P. i wsp. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β . *Ann. Neurol.* 2013; 73: 95–103.
- Khatri B., Barkhof F., Comi G. i wsp. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 520–529.
- Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 899–910.
- O'Connor P.W., Goodman A., Kappos L. i wsp. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1858–1865.
- Loomgren G., Richman S., Hotermans C. i wsp. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1870–1880.
- Khatri B.O., Man S., Giovannoni G. i wsp. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72: 402–409.
- Cohen J.A., Coles A.J., Arnold D.L. i wsp. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–1828.
- Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L. i wsp. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial *Lancet* 2012; 380: 1829–1839.
- European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491–1497.
- Kappos L., Weinschenker B., Pozzilli i wsp. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. A combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63: 1779–1787.
- Hartung H.P., Gonsette R., Konig N. i wsp. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025.
- Manad D.H., Trapp B.D., Lassmann H. Progressive multiple sclerosis 1. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 183–193.
- Feinstein A., Freeman J., Lo A.C. Progressive multiple sclerosis 2. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 194–207.
- Qutnada D., Fox R., Chataway J. Progressive multiple sclerosis 3. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lesson learned and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 208–223.
- Montalbán X., Hemmer B., Rammohan K. i wsp. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis — results of the placebo-controlled, double-blind, phase III ORATORIO study. 31st Congress of The European Committee For Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 7–10 październik, 2015. Barcelona, Hiszpania.

28. Vermesch P. Advances in the management of MS symptoms: recently proposed clinical management algorithms. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2015; 5: 23–26.
29. Frohman T.C., Castro W., Shah A. i wsp. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2011; 4: 83–98.
30. Pérez L.P., González R.S., Lázaro E.B. Treatment of mood disorders in multiple sclerosis. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2015; 17: 323.
31. Payne C., Wiffen P.J., Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 1: CD008427.
32. Scolding N., Barnes D., Cader S. i wsp. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract. Neurol.* 2015; 15: 273–279.
33. Cross A.H., Naismith R.T. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J. Int. Med.* 2014; 275: 350–373.
34. Torkildsen O., Muhr K.M., Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis — a review of approved medications. *Eur. J. Neurol.* 2015; 23 (supl. 1): 18–27.
35. Rommer P.S., Stüve O. Management of secondary progressive multiple sclerosis: prophylactic treatment — past, present, and future aspects. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2013; 15: 241–258.