

Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego

Krzysztof Selmaj

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Łodzi

STRESZCZENIE

W związku z domniemaną autoimmunologiczną patogenezą stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) leczenie przyczynowe tej choroby polega na stosowaniu leków immunomodulujących. W wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych klasy I udowodniono skuteczność interferonu β 1A, interferonu β 1B oraz glatirameru w postaci remitującej SM (RR SM). Skuteczność ta polega na zmniejszeniu częstości rzutów choroby o 30–35% oraz na zwolnieniu postępu rozwoju deficytu neurologicznego o średnio 9 miesięcy w okresie 2 lat leczenia. Interferon β 1B wykazał także skuteczność we wczesnym okresie postaci wtórnej przewlekłej choroby (SP SM). Większą skuteczność interferonu β obserwowano u chorych po jego zastosowaniu w bardzo wczesnym okresie choroby, nawet po pierwszym epizodzie objawów (CIS, *clinical isolated syndrome*). Interferon β kilkakrotnie zmniejszał liczbę zmian aktywnych w badaniu rezonansu magnetycznego w czasie leczenia. Badania rejestracyjne interferonu β i glatirameru trwały 2 lub 3 lata, ale przedłużone badania otwarte wskazują, że długoterminowa tolerancja stosowanych leków immunomodulujących jest dobra, ale u pacjentów przyjmujących interferon β po wstrzyknięciu leku występują objawy paragrypowe. W terapii postaci przewlekłych i gwałtownie postępujących SM stosuje się cytostatyczny lek antracyklinowy — mitoksantron, z zachowaniem środków ostrożności charakterystycznych dla leków cytostatycznych, w tym ze stałym nadzorem kardiologicznym.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, leczenie, immunomodulacja

Wstęp

W ostatnich latach dokonał się wyraźny postęp w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*). Wiąże się to przede wszystkim z wprowadzeniem do leczenia tej choroby preparatów immunomodulujących (DMD, *disease modifying drugs*), interferonu β i glatirameru. W badaniach wieloośrodkowych wykazano, że leki te zmniejszają częstość zaostreżeń (rzutów) choroby, a co najważniejsze — hamują postęp deficytu neurologicznego. Istotnym faktem jest to, że leki te cechują się dobrą tolerancją. Preparaty immunomodulujące stosuje się przede wszystkim w postaci rzutowej SM (RR SM), a w mniejszym stopniu — w postaciach przewlekłych choroby (SP SM i PP SM). W ostatnim czasie wzrosło również ponownie zainteresowanie lekami cytostatycznymi o działaniu immunosupresyjnym, w związku z korzystnymi wynikami leczenia SM za pomocą mitoksantronu.

Interferon beta

Interferon β jest naturalną cytokiną występującą w organizmie człowieka i należy do interferonów typu I. Funkcja interferonu β w warunkach homeostazy fizjologicznej polega na działaniu immunoregulacyjnym oraz na indukcji białek antywirusowych, takich jak 2,-5,-oligoadenylowa syntetaza, RNA-aza L, kinaza P68. W zakresie działania immunoregulacyjnego interferon β zmniejsza produkcję interferonu γ , ogranicza ekspresję receptora interleukiny 2 oraz stymuluje makrofagi do syntezy interleukiny 10, co sprzyja odpowiedzi immuno-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Krzysztof Selmaj
Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź
tel.: +48 (0 42) 678 77 46, faks: +48 (0 42) 678 22 93
e-mail: kselmaj@afazja.am.lodz.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 3, 118–123
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

Tabela 1. Leki zarejestrowane do leczenia stwardnienia rozsianego

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa	Dawka	Sposób podawania
Interferon β 1B	Betaferon	280 ug	co 2 dni s.c.
Interferon β 1A	Avonex	30 ug	1 \times /tydz. i.m.
	Rebif	44 ug	3 \times /tydz. s.c.
Octan glatirameru	Copaxone	20 ug	Codziennie s.c.
Mitoksantron	Mitoxantron	10 ug/m ²	1 \times /3 mies. i.v.
Natalizumab*	Tysabri	300 ug	1 \times /mies. i.v.

*Rejestracja czasowo zawieszona

logicznej typu Th2. Właśnie we właściwościach immunoregulacyjnych upatruje się działania odpowiedzialnego za korzystny wpływ interferonu β w stwardnieniu rozsianym.

W celach terapeutycznych stosuje się 2 formy farmakologiczne interferonu β — interferon β 1B i interferon β 1A. Interferon β 1B jest wytwarzany w komórkach bakteryjnych, a interferon β 1A w komórkach ssaczych. Interferon β 1B nie jest w związku z tym glikolizowany oraz dodatkowo różni się jednym aminokwasem od interferonu β 1A. Obie formy interferonu β stosuje się w leczeniu stwardnienia rozsianego (tab. 1).

Interferon beta w terapii postaci RR stwardnienia rozsianego

Interferon β 1B (Betaferon) oceniono w badaniu wieloośrodkowym w Stanach Zjednoczonych, w którym metodą randomizacji przydzielono do leczenia 338 pacjentów z postacią RR. Okres leczenia wynosił 2 lata, a główne kryteria oceny uwzględniały roczną częstość rzutów oraz odsetek pacjentów bez rzutów choroby w trakcie leczenia. Dodatkowymi kryteriami oceny były: czas do wystąpienia pierwszego rzutu, długość i nasilenie rzutu oraz zmiana w skalach *Expanded Disability Status Score* (EDSS) i NRS służących do oceny deficytu neurologicznego. Dodatkowo wszystkich pacjentów poddano badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) na początku leczenia, po roku i po 2 latach. Za pomocą badania MRI oceniano zmianę w zakresie całkowitej objętości zmian demielinizacyjnych w sekwencji T2 (*total disease burden*) i aktywność zmian uwidoczonych w MRI mierzoną ilością nowych zmian w sekwencji T2 oraz liczbą zmian wychwytyjących kontrast paramagnetyczny, gadolinę, w sekwencji T1. Chorych leczono 2 dawkami Betaferonu, 1,6 MIU i 8,0 MIU, w formie podskórnych iniekcji podawanych co drugi dzień. W wyniku przeprowadzonego

badania stwierdzono, że roczna częstość rzutów w grupie leczonej Betaferonem w dawce 8,0 MIU była istotnie niższa niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo i wyniosła 0,84, natomiast w grupie stosującej placebo wynosiła 1,27. Również odsetek pacjentów bez rzutów w trakcie leczenia był wyższy w grupie leczonej Betaferonem (w której wyniósł 31%) niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (w której wyniósł tylko 16%). Czas do pierwszego rzutu wydłużył się w grupie chorych leczonych Betaferonem do 295 dni (vs. 153 dni u pacjentów przyjmujących placebo). Liczba ciężkich rzutów zmalała u chorych leczonych aktywnie. Szczególnie interesujące wyniki uzyskano w zakresie badania MRI. Stwierdzono, że u osób w grupie otrzymującej placebo całkowita objętość zmian chorobowych w sekwencji T2 wzrosła o 16,5%, natomiast u chorych leczonych Betaferonem zmniejszyła się o 0,8%. Jeszcze bardziej przekonujące wyniki uzyskano w ocenie liczby zmian chorobowych wychwytyjących gadolinę. W grupie stosującej placebo średnia liczba takich zmian wyniosła 3,0, a w grupie leczonych Betaferonem — tylko 0,5. Wśród chorych, którzy otrzymywali dawkę Betaferonu 1,6 MIU, również stwierdzono korzystniejsze parametry kliniczne i w badaniu MRI, stosowane do oceny leczenia, ale były one wyrażone w istotnie mniejszym stopniu niż u osób leczonych dawką 8,0 MIU tego preparatu.

Skuteczność interferonu β 1A (Avonexu) oceniono w badaniu obejmującym 301 pacjentów z postacią RR SM, którym podawano interfeon w dawce 6 MIU domięśniowo raz na tydzień. Chorych leczono przez 2 lata. W tym okresie oceniano wpływ leczenia na częstość rzutów, czas do pierwszego rzutu, ale co najbardziej istotne — w badaniu tym oceniono wpływ leczenia na postęp choroby. Stwierdzono progresję deficytu neurologicznego po 2 latach u 34,9% osób z grupy przyjmującej placebo i u 21,9% pacjentów z grupy leczonej

Avonexem. Zmniejszył on istotnie roczny wskaźnik rzutów choroby z 0,90 w grupie otrzymującej placebo do 0,61 w grupie leczonej. Analiza parametrów MRI wskazywała, że Avonex istotnie zmniejszył liczbę zmian aktywnych wychwytyjących gadolinę oraz pozytywnie wpływał na ich całkowitą objętość.

W badaniu PRISMS ocenie poddano 560 pacjentów w 22 ośrodkach w Europie leczonych innym preparatem interferonu β 1A (Rebif). Pacjenci otrzymywali go w dawce 22 ug (6,0 MIU) lub 44 ug (12,0 MIU) podskórnie 3 razy w tygodniu. Okres leczenia wynosił 2 lata. W wyniku przeprowadzonego badania stwierdzono, że roczny wskaźnik rzutów w obu grupach leczonych Rebifem był niższy, odpowiednio: 1,73 dla dawki 44 ug i 1,82 dla dawki 22 ug niż w grupie stosującej placebo, w której wyniósł 2,56. Stanowiło to obniżenie rocznej częstości rzutów o 29% i 32%. Proporcja pacjentów bez rzutów w trakcie leczenia była wyższa w grupach leczonych Rebifem — 32% dla dawki 44 ug i 25% dla dawki 22 ug — niż w grupie przyjmującej placebo, w której wyniosła 14%. Czas do pierwszego rzutu w grupach leczonych Rebifem wydłużył się — do 9,6 miesiąca (vs. 5 miesiąca w grupie otrzymującej placebo) u osób przyjmujących dawkę 44 ug. Bardzo istotna część analizy dotyczyła wpływu Rebifu na postęp choroby. Stwierdzono, że preparat ten istotnie spowalniał narastanie deficytu neurologicznego. W grupie chorych otrzymujących placebo średni przyrost deficytu neurologicznego był taki sam, jak u chorych leczonych Rebifem po 11,8 miesiąca, natomiast u tych drugich — dopiero po 18,2 miesiąca w grupie leczonej dawką 22 ug i po 21 miesiącach w grupie leczonej dawką 44 ug. W zakresie parametrów MRI, podobnie jak w innych badaniach oceniających interferon β w stwardnieniu rozsianym, stwierdzono, że Rebif wybitnie zmniejszył liczbę zmian aktywnych oraz ich całkowitą objętość. U chorych leczonych tym preparatem stwierdzono zmniejszenie objętości zmian do 3,8%, natomiast u chorych w grupie przyjmującej placebo objętość całkowita zmian w ciągu 2 lat wzrosła do 10,8%.

W sumie, w wyniku przeprowadzonych 3 niezależnych badań klinicznych stwierdzono dość zbieżne wyniki w zakresie wpływu preparatów interferonu β na objawy kliniczne i obraz MRI u chorych z postacią RR stwardnienia rozsianego. Wyniki te wskazują, że interferon β korzystnie ogranicza aktywność choroby. To działanie udokumentowano zmniejszonym rocznym wskaźnikiem rzutów o ponad 30%, spowolnieniem postępu choro-

by również o ponad 30% w okresie 2 lat leczenia oraz bardzo wyraźnym zmniejszeniem aktywności parametrów choroby w obrazie MRI.

Interferon beta w leczeniu postaci SP stwardnienia rozsianego

Interferon β 1B (Betaferon) poddano badaniu klinicznemu obejmującemu 718 pacjentów z postacią SP stwardnienia rozsianego w 32 ośrodkach w Europie. Chorzy ci otrzymywali lek w dawce 8,0 MIU podskórnie co drugi dzień przez 3 lata. Podstawę oceny stanowił czas do pogorszenia stanu neurologicznego choroby o jeden stopień w skali EDSS utrzymujący się przez 3 miesiące (potwierdzona progresja) lub o pół stopnia dla pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium ($> 5,0$ stopni w skali EDSS). Spośród 358 pacjentów przyjmujących placebo potwierdzona progresja wystąpiła u 178 (49,8%) oraz u 140 (38,9%) spośród 360 osób leczonych Betaferonem, ale w grupie otrzymującej ten preparat czas do potwierdzonej progresji był istotnie dłuższy i wyniósł 344 dni. Relatywne zmniejszenie liczby pacjentów z potwierdzoną progresją w grupie leczonej Betaferonem wyniosło 21,7% w stosunku do grupy przyjmującej placebo. Analiza prawdopodobieństwa pozostawania bez progresji wykazała, że wspomniany wyżej preparat spowalniał progresję choroby o 9 miesięcy w ciągu 2 lat. Analiza obrazu MRI u pacjentów z postacią SR stwardnienia rozsianego i leczonych Betaferonem potwierdziła wyniki uzyskane w badaniu chorych z postacią RR choroby i dowiodła, że Betaferon nieznacznie zmniejszył całkowitą objętość zmian, natomiast w grupie stosującej placebo objętość zmian wzrosła o 8%. Ponadto, liczba zmian aktywnych u chorych otrzymujących ten lek była o 65% mniejsza. Wyniki europejskiego badania Betaferonu w postaci SR stwardnienia rozsianego nie zostały jednak potwierdzone w analogicznym badaniu w Stanach Zjednoczonych.

W postaci SP stwardnienia rozsianego oceniono również skuteczność interferonu β 1A (Rebifu). Grupę 618 pacjentów z tym schorzeniem objęto badaniem SPECTRIMS przeprowadzonym w Europie. Oceniano w nim wpływ Rebifu, podawanego w 2 dawkach — 22 ug i 44 ug — podskórnie 3 razy na tydzień, na progresję choroby mierzoną postępowaniem deficytu neurologicznego o 1 stopień w skali EDSS utrzymującym się przez 6 miesięcy. Po 2 latach leczenia nie stwierdzono, aby Rebif istotnie spowalniał progresję choroby w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Z niekorzystnymi wynikami oceny klinicznej kontrastują wyniki

uzyskane w analizie parametrów MRI. Rebi zmniejszał progresję całkowitej objętości zmian uwidocznionych w MRI, odpowiednio: o 0,5% w grupie leczonej dawką 22 ug i o 1,3% w grupie leczonej dawką 44 ug, natomiast w grupie otrzymującej placebo ta objętość wzrosła o 10%.

Kwestia skuteczności interferonu β w postaci SP stwardnienia rozsianego nie jest zupełnie jednoznaczna. Jako jedną z przyczyn różnic w wynikach badania Betaferonu w postaci SP SM podaje się zróżnicowanie populacji pacjentów, których leczono w Europie i w Stanach Zjednoczonych. Pacjenci z populacji amerykańskiej byli w bardziej zaawansowanym stadium choroby i wyższa była u nich średnia wartość wskaźnika EDSS. Ponadto, w badaniu europejskim uczestniczyła część osób z postacią SP stwardnienia rozsianego, ale u których występowały jeszcze rzuty choroby, natomiast w badaniu amerykańskim takich pacjentów było mniej, dlatego Betaferon uzyskał rejestrację do leczenia wczesnej postaci SP stwardnienia rozsianego.

Leczenie wczesnych postaci stwardnienia rozsianego

Przeprowadzono 2 badania kliniczne, w których oceniano wpływ interferonu β 1A na rozwój stwardnienia rozsianego po zastosowaniu leku w bardzo krótkim czasie od pierwszych objawów choroby (CIS, *clinical isolated syndrome*).

Badanie ETOMS polegało na zastosowaniu interferonu β 1A (Rebifu) w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów stwardnienia rozsianego. Dodatkowo w badaniu MRI musiały występować zmiany sugerujące SM. Pacjenci, 309 osób, otrzymywali Rebi w dawce 6 MIU (22 ug) podskórnie raz w tygodniu w ciągu 2 lat. Głównymi kryteriami oceny były — wystąpienie kolejnego rzutu choroby oraz czas do wystąpienia kolejnego rzutu. Uzyskane wyniki wykazały, że w grupie chorych leczonych Rebifem tak zwana konwersja, czyli kolejny rzut choroby, występowała rzadziej o 24%, a czas do kolejnego rzutu był wydłużony o 282 dni w porównaniu z chorymi w grupie przyjmującej placebo.

Badanie *Controlled high-risk subjects Avonex™ MS Prevention study* (CHAMPS) polegało na zastosowaniu interferonu β 1A (Avonex) u pacjentów po pierwszym epizodzie choroby sugerującym stwardnienie rozsiane oraz z co najmniej 2 zmianami patologicznymi uwidocznionymi w badaniu MRI. W badaniu CHAMPS uczestniczyły 383 osoby, które otrzymywały Avonex w dawce 30 ug domięśniowo raz na tydzień. Podobnie jak w bada-

niu poprzednim, główne kryteria oceny stanowiły: odsetek pacjentów, u których wystąpi kolejny rzut choroby, oraz czas do tego rzutu. W grupie chorych leczonych Avonexem drugi rzut choroby wystąpił u 44% osób mniej niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki analizy MRI potwierdziły wcześniejsze wyniki i wykazały, że Avonex zredukował przyrost objętości zmian patologicznych o 91%, zaś o 67% zmniejszył liczbę zmian aktywnych.

W sumie wyniki badań ETOMS i CHAMPS wskazały na wyższą skuteczność interferonu β 1A w leczeniu wczesnej fazy stwardnienia rozsianego niż w okresie późniejszym.

Bezpieczeństwo i działania niepożądane w leczeniu interferonem beta

Głównym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia interferonem β są objawy paragrypowe, które występują u części pacjentów w ciągu kilku godzin po wstrzyknięciu leku. Są to bóle mięśniowe, dreszcze i gorączka. Objawy te zazwyczaj zmniejszają się z czasem stosowania leku. Można im dość skutecznie zapobiegać, podając pacjentowi paracetamol lub niesteroidowy lek przeciwzapalny przed wstrzyknięciem interferonu β . Spośród objawów ogólnoustrojowych może wystąpić leukopenia, a znacznie rzadziej obserwuje się podwyższone stężenie enzymów wątrobowych. Ponadto, u niektórych chorych występują nasilone objawy skórne w miejscu wstrzyknięcia, pod postacią zaczerwienienia i obrzęku utrzymujących się kilka dni.

Kopolimer I (glatiramer)

Glatiramer (Copaxone) jest kopolimerem 4 aminokwasów: L-Glu, L-Ala, L-Tyr, L-Lys, których kompozycję oryginalnie modelowano na składzie aminokwasowym cząsteczki białka zasadowego mieliny (MBP, *myelin basic protein*). Związek ten ma szczególne właściwości immunoregulacyjne, które wykorzystano w leczeniu stwardnienia rozsianego. Zmniejsza on reaktywność limfocytów rozpoznających MBP (być może poprzez konkurencję z cząsteczką MBP), ale — co bardziej istotne — sprzyja powstawaniu immunoregulacyjnych limfocytów produkujących cytokiny klasy Th2. Zastosowanie glatirameru w leczeniu SM było poprzedzone wieloletnimi badaniami na zwierzętach, w których wykazano, że glatiramer skutecznie zapobiega i leczy eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia (EAE, *experimental autoimmune encephalitis*).

Skuteczność glatirameru w leczeniu stwardnienia rozlanego oceniono w wieloośrodkowym badaniu klinicznym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych. Uczestniczyło w nim 251 pacjentów z postacią RR stwardnienia rozlanego. Chorych tych leczono glatiramerem w dawce 20 mg podawanym podskórnie codziennie przez 2 lata. Średni wskaźnik rzutów w grupie otrzymującej lek był niższy o 29% niż w grupie stosującej placebo i wyniósł odpowiednio 1,19 vs. 1,68 w ciągu 2 lat leczenia. Czas do kolejnego rzutu w grupie leczonej glatiramerem wyniósł 287 dni i był dłuższy niż w grupie przyjmującej placebo, gdzie wyniósł 198 dni. Również odsetek pacjentów bez rzutu w czasie leczenia był istotnie wyższy wśród leczonych glatiramerem. Zaobserwowano tendencję do większej skuteczności tego leku u osób z mniej zaawansowaną postacią choroby (0–2 w skali EDSS). Glatiramer wykazał również korzystny wpływ, ograniczający postęp deficytu neurologicznego. Średnia zmiana w skali EDSS była istotnie mniejsza w grupie chorych przyjmujących ten lek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Dwuletnie badanie przedłużono o 11 miesięcy i kolejna analiza wykazała, że korzystny wpływ glatirameru na stan kliniczny chorych z SM zwiększył się, między innymi różnica w zakresie średniej częstości rzutów między pacjentami leczonymi glatiramerem i stosującymi placebo wzrosła do 32%. Większość osób uczestniczących w tym badaniu kontynuowała leczenie w formie otwartej do 6 lat. Analiza wyników tego przedłużonego leczenia wykazała dalsze stałe obniżenie aktywności choroby. W 6. roku leczenia roczny wskaźnik rzutów wyniósł tylko 0,23. Podobnie w tym okresie obserwowano znaczną stabilizację stanu neurologicznego pacjentów; u 40,6% osób stwierdzono stałą progresję choroby wyrażoną wzrostem o co najmniej 1 stopień w skali EDSS, natomiast wartość oczekiwana na podstawie średnich progresji naturalnego przebiegu choroby powinna po 6 latach wynosić co najmniej 77%.

Wpływ glatirameru na obraz rezonansu magnetycznego u chorych z SM oceniono w niezależnym badaniu, w którym uczestniczyło 239 pacjentów z postacią RR stwardnienia rozlanego, których badano w miesięcznych odstępach przez 9 miesięcy. Liczba ognisk aktywnych, liczba nowych ognisk oraz objętość całkowita zmian były istotnie mniejsze w grupie leczonej glatiramerem niż w grupie przyjmującej placebo. Trzeba jednak podkreślić, że wpływ glatirameru na obraz MRI w stwardnieniu rozlanym nie jest tak znaczny, jak oddziaływanie

interferonu β . Sugeruje to, że mechanizm działania glatirameru jest inny niż interferonu β .

Glatiramer jest lekiem dobrze tolerowanym, a obserwowane działania niepożądane dotyczyły przede wszystkim miejscowych zmian skórnych po wstrzyknięciu, w wyjątkowych przypadkach dość znacznych, oraz tak zwanej bliżej nieokreślonej reakcji systemowej, która polega na wystąpieniu uczucia duszności, ciężaru w klatce piersiowej, zaczerwienieniu twarzy i tachykardii. Reakcja taka może trwać kilka–kilkanaście minut i jest niegroźna.

Mitoksantron

Mitoksantron jest antracyklinowym lekiem cytostatycznym, który w przeprowadzonym badaniu klinicznym III fazy wykazał korzystne działanie u pacjentów z wtórnie przewlekłą postacią stwardnienia rozlanego. W badaniu uczestniczyło 188 chorych, którzy otrzymywali mitoksantron w dawkach 12 mg/m² lub 5 mg/m² i placebo. Lek podawano dożylnie raz na 3 miesiące przez 2 lata. Po tym okresie w obu grupach przyjmujących mitoksantron stwierdzono niższy wskaźnik EDSS w porównaniu z wartością wyjściową, odpowiednio: 0,12 w grupie leczonej większą dawką leku i 0,23 w grupie leczonej mniejszą dawką, natomiast w grupie stosującej placebo końcowy wskaźnik EDSS był wyższy o 0,23. Również średnia częstość rzutów była niższa w obu grupach leczonych mitoksantronem. Analiza MRI ujawniła, że średnia liczba ognisk wychwytyjących gadolinę zmalała w grupie przyjmującej większą dawkę mitoksantronu z 1,88 do 0,03 oraz w grupie przyjmującej mniejszą dawkę z 3,23 do 0,11, a w grupie otrzymującej placebo — z 0,44 do 0,28. Całkowita objętość zmian uwidoczniionych w sekwencji T2 w obu grupach leczonych aktywnie pozostała stała, a w grupie stosującej placebo istotnie wzrosła.

U części pacjentów leczonych mitoksantronem obserwowano jednak typowe działania niepożądane spowodowane lekami cytotoksycznymi, w postaci wyłysienia, zakażeń dróg moczowych, zaburzeń miesiączkowania, leukopenii i hepatotoksyczności. Ponadto, mitoksantron działa kardiotoksyczne. Wszystkim pacjentom otrzymującym ten lek należy zapewnić regularną ocenę funkcji serca, w tym — frakcji wyrzutowej. W przypadku obniżenia frakcji wyrzutowej poniżej 50% lub pojawienia się zmian kurczliwości mięśnia sercowego leczenie trzeba przerwać. Wszystkie te działania niepożądane należy wziąć pod uwagę, podejmując decyzję o leczeniu stwardnienia rozlanego tym lekiem. Poważnym ograniczeniem stosowania mitoksantronu jest daw-

ka życiowa, którą chory może otrzymać, wynosząca 140 mg. Po jej przekroczeniu ryzyko działań niepożądanych znacznie się zwiększa.

Tysabri

Tysabri (natalizumab) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko molekułce adhezyjnej VLA-4, która znajduje się na śródbłonku naczyń mózgowych. Mechanizm działania Tysabri polega na blokowaniu tej molekuły i w ten sposób na ograniczeniu możliwości przenikania limfocytów z krwi do mózgu. Działanie tego preparatu w SM oceniono w 2 badaniach, w których porównywano działanie Tysabri z placebo (*Affirm*) oraz z Avonexem (*Sentinel*). W badaniu *Affirm* uczestniczyło 942 pacjentów z postacią RR stwardnienia rozsianego, którzy otrzymywali Tysabri w dawce 300 mg we wlewie dożylnym co miesiąc przez 2 lata. Roczny wskaźnik rzutów obniżył się w tym okresie o 66%. Liczba ognisk aktywnych uwidocznionych w badaniu MRI wychwytyjących gadolinę zmniejszyła się o 90%. Kilka miesięcy po ogłoszeniu wstępnych wyników i rejestracji Tysabri okazało się, że u 2 pacjentów uczestniczących w badaniu *Sentinel* leczonych Tysabri i Avonexem wystąpiło zapalenie mózgu wywołane oportunistycznym wirusem JVC (PML, *progressive multifocal leucoencephalopathy*). Podobny przypadek zarejestrowano u pacjenta le-

czonego Tysabri z powodu choroby Crohna, dlatego też rejestrację leku czasowo zawieszono. Obecnie planuje się przywrócenie możliwości stosowania Tysabri w sposób bardzo kontrolowany, umożliwiający natychmiastowe wychwycenie ewentualnych powikłań.

PIŚMIENNICTWO

1. Comi G., Filippi M., Barkhof. F. i wsp. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 1576–1582.
2. CHAMPS Study group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002; 59: 998–1005.
3. European Study Group on Interferon beta 1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491–1497.
4. Johnson K. i wsp. Sustained clinical benefit of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Multi. Scler.* 2000; 6: 255–266.
5. Hartung H. i wsp. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2221.
6. Goodkin D. and the North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: clinical and MRI results of a 3-year randomized controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 2352.
7. Jacobs L., Cookfair D., Rudick R. i wsp. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285–294.
8. The IFNβ Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 662–667.
9. PRISM Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498–1504.
10. Johnson K.P., Brooks R.R., Cohen J.A. i wsp. Copolymer 1 reduces rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45: 1268–1276.