

Postępy w leczeniu chorób mózgu

W ciągu ostatnich kilkunastu lat charakter neurologii – tu w rozumieniu jednej z dziedzin praktyczno-klinicznych – ewoluował.

Ewoluował w kierunku specjalności w dużej mierze terapeutycznej, a zatem takiej, która dysponuje szerokimi i skutecznymi możliwościami pomocy chorym. Nowe terapie w neurologii (definiowane jako takie, które do praktyki klinicznej weszły stosunkowo niedawno bądź są na ostatnich etapach badań klinicznych) stanowią temat znacznie przekraczający planowaną objętość tego artykułu. Wobec tego, kierując się kluczem epidemiologii (choroby częste i często prowadzące do poważnych następstw) i dynamiką postępu możliwości terapeutycznych, do dyskusji wybrałem tu dwa zagadnienia: udary mózgu i stwardnienie rozsiane.

Udary mózgu są najważniejszą (najczęstszą) przyczyną trwałej złożonej niepełnosprawności osób dorosłych na świecie, co poza zdrowotnymi, implikuje poważne skutki społeczne i ekonomiczne. Nadto, udary stanowią trzecią najczęstszą przyczynę zgonów na świecie. Takie statystyki implikują to, że każdy, nawet niewielki krok pozwalający poprawić rokowanie w tej chorobie generuje duży efekt populacyjny. Zdecydowana większość, ponad 80% udarów, spowodowana jest niedrożnością lub krytycznym zwężeniem naczynia doprowadzającego krew do określonej części mózgu – nazywamy je udarami niedokrwiennymi (pojęcie bliźniacze do zawału mózgu, ale nie tożsame). Dyskusyjne poniżej techniki terapeutyczne odnoszą się będą tylko do nich.

Po utworzeniu sieci oddziałów udarowych (wyszkolony personel i specjalistyczny sprzęt ukierunkowane na zabezpieczenie wszelkich problemów klinicznych pojawiających się u pacjentów we wczesnej fazie choroby plus wczesna rehabilitacja) i szerokim wdrożeniu terapii trombolitycznej (podaż leku, który ma doprowadzić do destrukcji – „rozpuszczenia” materiału zakrzepowo-zatorowego, który uniemożliwia przepływ krwi) stawiamy w tych latach, zarówno w Polsce, jak i na świecie – trzeci krok milowy w leczeniu tej choroby, jakim jest wprowadzanie i zapewnienie powszechnego dostępu do tzw. trombektomii mechanicznej. Trombektomia to – proste w założeniu i postulowane od bardzo dawna – usuwanie materiału zakrzepowo-zatorowego przy pomocy zestawu cewników wprowadzanych do wnętrza tętnic, które jednak usankcjonowane zostało odpowiednimi danymi naukowymi dopiero na przełomie 2014 r. i 2015 r. (otrzymaliśmy dowody, że korzyści z wprowadzenia takiej



Prof. Bartosz Karaszewski, kierownik Katedry Neurologii i Kliniki Neurologii Dorosłych

terapii znacznie przewyższają straty). Chociaż do nowej terapii kwalifikuje się niewielki odsetek pacjentów z ostrymi udarami niedokrwiennymi mózgu, szacunki wskazują, że gdyby zapewnić powszechny dostęp do tej metody w Polsce (co mimo niewielkiej liczby ośrodków prowadzących taką terapię jest możliwe, np. z zastosowaniem narzędzi informatycznych – telemedycyny), każdego roku można by uratować od ciężkiej niepełności i trwałej zależności od opieki osób drugich dodatkowo (czyli ponad to co

uzyskujemy metodami stosowanymi dotychczas) 750-1000 osób. NFZ deklaruje rychłe rozwiązania systemowe w postaci programu, ale nie czekając na nie, już teraz kilka ośrodków w Polsce, w tym prowadzony przez Autora, oferuje całodobowy dostęp do metody.

Zakres uszkodzenia mózgu w ostrym udarze niedokrwiennym nie zależy tylko od stopnia i obszaru niedokrwienia, ale także od szeregu innych mechanizmów, w tym uwarunkowanych genetycznie, związanych najczęściej z efektami na poziomie komórkowym. Wobec tego oprócz metod w rozumieniu patofizjologicznym prostych, jak rzeźbiona trombektomia, od lat poszukuje się technik tzw. neuroprotektoryjnych, które podane pacjentom odpowiednio wcześniej ograniczyłyby strefę uszkodzenia mózgu i tym samym deficytu neurologicznego. Przez wiele lat, zastępy zespołów badawczych na świecie zaproponowały tu setki punktów uchwytu i możliwych terapii, np. blokowanie receptorów NMDA lub wapniowych, hamowanie działania tzw. wolnych rodników, blokowanie tzw. białek adhezyjnych międzykomórkowych, stabilizacja błon komórkowych. Chociaż szereg spośród nich okazało się skutecznym na modelach zwierzęcych, to już niewiele przeszło pozytywnie weryfikację w poszczególnych fazach badań klinicznych, a żadna nie uzyskała dostatecznych dowodów naukowych by móc wprowadzić ją do standardów postępowania. Jedną z najbardziej obiecujących pozostaje metoda nefarmakologiczna – hipotermia terapeutyczna, której celem jest obniżenie temperatury mózgu do określonej wartości, co wiąże się z multimodalnym efektem patofizjologicznym (paneuropejskie badanie trzeciej fazy w toku).

Nawet w przypadku skutecznego zastosowania wymienionych technik terapeutycznych, sytuacja, w której pacjent wychodzi z udaru mózgu bez żadnego deficytu nie jest niestety częsta. Wobec tego od wielu lat prowadzi się badania nad terapiami, które miałyby skutkować odzyskaniem

utraconych funkcji neurologicznych (mowa o potencjalnych terapiach innych niż szeroko pojęta rehabilitacja, której skuteczność znana jest od dawna, także w deficytach neuropsychologicznych), np. podażą komórek macierzystych różnego pochodzenia, o różnym stopniu dojrzałości i zróżnicowania. Jak do tej pory, nie dostarczono dowodów medycznych, które upoważniałyby do uznania żadnej z takim przesłaniem badanych metod za wystarczająco skuteczną do włączenia w standard postępowania.

Stwardnienie rozsiane to jedna z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności ludzi dorosłych w niektórych strefach klimatycznych świata, w tym niestety w Polsce. Nawet w postaci tzw. rzutowo-remisyjnej (upraszczając, objawy ogniskowe uszkodzenia mózgu lub rdzenia kręgowego pojawiają się co jakiś czas, po czym same ograniczają się lub wręcz zanikają), najczęstszej, w przebiegu choroby może postępować proces neurodegeneracyjny, który skutkuje rozwojem także innych objawów niż rzeczone ogniskowe.

W przebiegu choroby elementy układu odpornościowego odpowiedzialne za rozpoznawanie czynników zagrażających, „intruzów”, np. bakterii czy wirusów, błędnie kwalifikują tak także niektóre składowe ośrodkowego układu nerwowego, w tym mózgu. O ile jeszcze do niedawna lekarze dysponowali bardzo ubogą baterią leków tzw. immunomodulacyjnych – które zmieniają naturalny przebieg choroby (mogą zmniejszać częstość rzutów choroby, spowalniać postęp niepełnosprawności, ograniczać rozwój zmian pojawiających się w mózgu lub rdzeniu kręgowym i identyfikowalnych w badaniach obrazowych), o tyle obecnie możemy pacjentom zaoferować dużo więcej możliwości terapeutycznych, chociaż niestety nie wszystkie są refundowane w Polsce, chociaż i tu odnotowano ostatnio jakiś postęp.

Stosowane od dawna i ciągle bardzo szeroko interferon beta-1a i -1b oraz octan glatirameru powinny być już zdaniem niektórych specjalistów odłożone w poczet terapii historycznych, może za wyjątkiem postaci o bardzo łagodnym przebiegu klinicznym i w przypadku pacjentów niechętnych do podejmowania nawet stosunkowo niewielkiego ryzyka poważnych działań niepożądanych. Skuteczność leków nowszej generacji, nie abstrahując od ich rzeczonych potencjalnych działań niepożądanych, jest w świetle bieżących danych istotnie większa, w niektórych przypadkach i dla niektórych parametrów klinicznych bądź neuroobrazowych nawet około trzykrotnie. Krokiem milowym w leczeniu stwardnienia rozsianego okazały się przeciwciała monoklonalne, takie jak powszechnie już stosowany na świecie natalizumab (przeciwko molekułce adhezyjnej – integrynie $\alpha 4$), ale także wprowadzone nieco później alemtuzumab (wiąże się z molekułą CD52 na limfocytach), czy daclizumab (z molekułą CD25 na limfocytach T). Kolejny postęp przyniosło wprowadzenie leków doustnych (wszystkie wyżej wymienione wymagają iniekcji), co ma szczególne znaczenie dla niektórych pacjentów w związku z rodzajem wykonywanej pracy, trybem życia, czy po prostu preferencjami. Najlepiej

poznany – fingolimod ma spowalniać rozwój choroby poprzez ograniczenie migracji limfocytów T z węzłów chłonnych do ośrodkowego układu nerwowego. Inne doustne także pozostające już w relatywnie szerokim zastosowaniu to teriflunomid czy fumaran dimetylu. Poza wymienionymi, w rzadszych sytuacjach klinicznych uzasadniona może być podaż tzw. cytostatyków (częściej używanych np. w onkologii, hematologii), mitoksantronu, cyklofosfamidu oraz stosowanej w wielu chorobach autoimmunologicznych i tkanki łącznej – azatiopryny. Pewne dane skłaniające do zainteresowania w kontekście modyfikacji przebiegu choroby przyniosły też badania nad kładrybiną (immunosupresant – hamuje wybrane mechanizmy reakcji zapalnej), damfalprydyną (blokuje kanały potasowe), laquinimodem (kolejny lek doustny), innymi przeciwciałami monoklonalnymi, czy w końcu uwagę neurologów przykuwają badania nad przeszczepami komórek macierzystych.

Truizmem będzie stwierdzenie, że każda z wymienionych terapii ma swoje wady i zalety (nie abstrahując od szczególnie ważnej dla większości pacjentów cechy – refundacji w systemie ochrony zdrowia), ale istotne będzie to, że ten szybko poszerzający się panel dostępnych technik modyfikujących przebieg choroby (kolejne są już na ostatnich etapach badań klinicznych i zapewne już niebawem zasilą liczbę możliwości terapeutycznych) zaczął pozwalać na indywidualizację leczenia w zależności od ewentualnych współistniejących innych problemów medycznych, trybu życia, potrzeb i obaw pacjenta, a w dalszej kolejności pozwoli być może także na indywidualizację biologiczną, to jest możliwość laboratoryjnego określenia prawdopodobieństwa skuteczności leku jeszcze przed rozpoczęciem terapii (neurofarmakogenetyka).

prof. Bartosz Karaszewski,
kierownik Katedry Neurologii i Kliniki Neurologii Dorosłych

<http://www.innowacyjnyportal.pl/innowacje-medyczne/postepy-w-leczeniu-chorob-mozgu>

Przedruk artykułu, który ukazał się na portalu Innowacyjny Portal w dziale Innowacje Medyczne prowadzonym przez Mediaplanet Poland dokonany za zgodą MEDIAPLANET PUBLISHING HOUSE SP. Z O.O., Warszawa.



rys. Alina Boguszewicz