

Sesja 4. Choroby demielinizacyjne

Przewodniczą: prof. Krzysztof Selmaj, prof. Jacek Losy

Choroba Devica — nowe poglądy i nowe metody diagnostyczne

Anna Jurewicz 28

Jak ocenić wyniki leczenia SM interferonem β ?

Zdzisław Maciejek 29

Ryzyko związane z nowymi sposobami leczenia SM

Konrad Rejdak 30

Doustna terapia w SM — nareszcie

Krzysztof Selmaj 31

Choroba Devica — nowe poglądy i nowe metody diagnostyczne

Anna Jurewicz

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Choroba Devica, czyli *neuromyelitis optica* (NMO), jest ciężką, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Jest uznawana za szczególną postać stwardnienia rozsianego (SM), choć ten pogląd budzi coraz więcej wątpliwości. Pewne rozpoznanie SM wymaga spełnienia kilku warunków: 1) potwierdzenia różnoczasowego (rozsianie w czasie) i wieloogniskowego (rozsianie w przestrzeni) uszkodzenia istoty białej; 2) potwierdzenia obecności zmian demielinizacyjnych w badaniu rezonansu magnetycznego; 3) stwierdzenia zmian w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (niekoniecznie); 4) wykluczenia innych chorób o podobnym obrazie. *Neuromyelitis optica* różni się od SM zarówno obrazem klinicznym, jak i wynikami badań pomocniczych. Po raz pierwszy NMO zostało opisane w 1894 roku przez Devica i Gaul, stąd nazwa choroby. W przebiegu klinicznym charakteryzuje się nawracającym zapaleniem pozagałkowym nerwów wzrokowych oraz nawracającymi poprzecznymi zapaleniami rdzenia. W przeciwieństwie do typowych postaci SM nie dochodzi do rozsianego uszkodzenia istoty białej półkul mózgu, przynajmniej na początku choroby. Obecnie do rozpoznania NMO nie jest wymagane wystąpienie jednofazowego, jednoczasowego, obustronnego zapalenia nerwów wzrokowych i poprzecznego zapalenia rdzenia. Izolowane zapalenie pozagałkowe nerwów wzrokowych, poprzeczne zapalenie rdzenia obejmujące kilka segmentów (> 3) może stanowić podstawę do rozpoznania. *Neuromyelitis optica* 9 razy częściej występuje u kobiet, średni wiek zachorowania wynosi 39 lat. U 80–90% pacjentów choroba ma przebieg z rzutami, 60% ma kolejny rzut w ciągu pierwszego roku, a 90% — w ciągu 3 lat. Objawy zwykle nasilają się w ciągu kilku–kilkunastu dni, potem następuje powolna, stopniowa poprawa, która jednak nie jest całkowita. Charakterystycznemu obrazowi klinicznemu (izolowane objawy uszkodzenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego), towarzyszy dość specyficzny obraz MR, tj. wzmacniające się po podaniu gadoliny ogniska w obrębie nerwów wzrokowych oraz symetryczne hiperintensywne zmiany w obrazach T2 w rdzeniu kręgowym, obejmujące zwykle powyżej 3 segmentów. W przeciwieństwie do choroby Devica, zmiany w rdzeniu kręgowym w SM są niesymetryczne i rzadko obejmują więcej niż 2 segmenty. W rzadkich przypadkach zajęcia odcinka szyjnego rdzenia kręgowego w przebiegu NMO, zmiany demielinizacyjne mogą „ciągnąć” się dogłowo i obejmować pień mózgu. Taka lokalizacja może doprowadzić do uszkodzenia ośrodka oddechowego i niewydolności oddechowej, która jest częstą przyczyną zgonu w przebiegu NMO. Na początku choroby nie ma zmian demielinizacyjnych w obrębie mózgowia w badaniu MR. Mogą się one pojawić w późniejszym okresie u około 60% chorych, nie wykazują wówczas cech charakterystycznych dla SM i są nieklimicznie. W badaniach histopatologicznych stwier-

dzają się zmiany demielinizacyjne w rdzeniu kręgowym, obejmujące co najmniej kilka segmentów, zmiany nekrotyczne widoczne są zarówno w obrębie istoty białej, jak i szarej. W przeciwieństwie do SM, nacieki zapalne składają się z neutrofilów i eozynofili, ściany naczyń krwionośnych są pogrubiałe, z zaznaczoną hializacją, a wokół nich widoczne są złogi komplementu. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) w NMO często stwierdza się pleocytozę powyżej 50 komórek/mm³ z wysokim odsetkiem neutrofilów, stosunkowo rzadko natomiast prążki oligoklonalne (tylko 15–30% chorych), których obecność może być przejściowa. W surowicy chorych na NMO stwierdzono i opisano obecność charakterystycznych przeciwciał klasy IgG, nazwanych NMO-IgG. Stężenie przeciwciał NMO-IgG surowicy jest około 500 razy wyższe niż w PMR i koreluje z aktywnością choroby. Przeciwciał tych nie stwierdza się u chorych na SM. Stosowane są dwie metody oznaczania NMO-IgG — pośrednia immunofluorescencja i immunoprecypitacja. Czułość i swoistość powyższych metod w diagnozowaniu NMO wynosi, według różnych źródeł, 65–75%, a swoistość — 91–93%. Antygenem rozpoznawanym przez przeciwciała NMO-IgG jest białko akwaporyna-4. Akwaporyna-4 jest kanałem wodnym, występującym w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), na astrocytach i komórkach wyściółki, a poza OUN — w nerkach, żołądku i mięśniach poprzecznych prążkowanych. Jedynie akwaporyna-4 znajdująca się w obrębie OUN powoduje reakcje autoimmunologiczne, a przeciwciała NMO-IgG rozpoznaje jej zewnątrzkomórkowy fragment. Akwaporyna-4 nie występuje na oligodendrocytach i neuronach, podczas gdy zmiany histopatologiczne w NMO wskazują na demielinizację i uszkodzenie oligodendrocytów. Nie udało się do tej pory ustalić związku przeciwciał NMO-IgG ze zmianami demielinizacyjnymi. W wielu doświadczeniach udowodniono, że przeciwciała NMO-IgG wiążą się z błoną komórkową astrocytów, jakkolwiek nie ma bezpośrednich dowodów na znaczenie przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 w patologii NMO. Pośrednie dowody świadczące o patologicznej funkcji tych przeciwciał to: 1) przynależność do klasy IgG1; 2) aktywacja komplementu przez te przeciwciała po związaniu z błoną komórkową, co tłumaczy obecność złogów komplementu; 3) utrata białka akwaporyny-4 w miejscach uszkodzenia, częściowo bez zmiany w barwieniu GFAP (*glial fibrillary acidic protein* — marker astrocytów), co może świadczyć o pierwotnym rozpoznaniu białka akwaporyny-4 na astrocytach przez przeciwciała i wtórnym do niego uszkodzeniu tych komórek; 4) brak ekspresji akwaporyny-4 w miejscach uszkodzenia (głównie okołonaczyniowo), korespondujący ze złogami immunoglobulin i komplementu; 5) miejsca ekspresji akwaporyny-4 w obrębie OUN odpowiadają miejscom uszkodzenia w przebiegu NMO i lokalizacji zmian w badaniach MR.

W badaniach doświadczalnych stwierdzano początkowo, że podanie przeciwciał przeciwko akwaporynie-4, izolowanych od chorych na NMO, może zaostrzyć przebieg eksperymentalnego zapalenia mózgu i rdzenia u myszy, nie powodowało jednak choroby podobnej do NMO u ludzi. Ostatnie doniesienia wskazują jednak, że u myszy podanie dokomorowe przeciwciał przeciwko akwapory-

nie-4 i ludzkiego komplementu powoduje zmiany podobne do tych opisywanych u ludzi. Jednocześnie udowodniono, że podanie przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 szczurom w obecności CFA (*complete freund adjuvant*) powoduje uszkodzenie bariery krew-mózg. Wszystkie te dane przemawiają za tym, że przeciwciała przeciwko akwaporynie-4 są nie tylko markerem choroby, ale także bezpośrednią jej przyczyną. W związku z tym leczenie stosowane u chorych na SM nie jest w zasadzie skuteczne w NMO. W leczeniu NMO wykorzystuje się plazmaferezy, immunoglobuliny, rituksimab (monoklonalne przeciwciało przeciwko CD20, niszczące limfocyty B), a także leki immunosupresyjne jak mitoksantron, azatioprynę, mykofenolat mofetilu. Są to metody pozwalające na zmniejszenie stężenia patologicznych przeciwciał. Jednakże u około 30% chorych na NMO nie wykrywa się przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 w klasie IgG, spośród nich 10% chorych ma przeciwciała przeciwko akwaporynie-4 w klasie IgM. W niewielkiej grupie chorych z objawami NMO nie stwierdza się przeciwciał ani w klasie IgG, ani IgM. Potencjalnym antygenem w tych przypadkach może być kanał potasowy Kir4.1, co wymaga jednak dalszych badań.

Jak ocenić wyniki leczenia SM interferonem β ?

Zdzisław Maciejek

Klinika Neurologii 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką, SPZOZ w Bydgoszczy

W świetle aktualnych danych do leczenia interferonami β kwalifikują się chorzy z rozpoznaniem klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego (CDMS), według kryteriów McDonald'a i wsp. (z 2001 r.) z późniejszymi poprawkami. Dotyczy to chorych z postacią rzutową stwardnienia rozsianego (RRMS), głównie w początkowym okresie choroby z zachowaną wydolnością ruchową (EDSS < 3,5 pkt.).

Dominiują dwa poglądy odnośnie do leczenia immunomodulacyjnego interferonami β w stwardnieniu rozsianym. Pierwszy pogląd, związany z tzw. czujnym wyczekiwaniem, dotyczy chorych z czasem trwania choroby ponad 10 lat i niewielkim deficytem neurologicznym, pacjentów z pierwszym rzutem świeżo rozpoznanego s.r. bez deficytu w badaniu neurologicznym, chorych, u których w badaniu MR uwidacznia się kilka drobnych uszkodzeń i tzw. czarnych dziur w T_1 , oraz młodych kobiet z pozałukowym zapaleniem nerwu wzrokowego i niewielkimi objawami czuciowymi od początku choroby. Drugi pogląd dotyczy wczesnego włączania leczenia interferonami β u chorych w młodym wieku, w początkowym okresie choroby, z obecnością objawów deficytu neurologicznego, częstymi rzutami (> 2/rok), przypadków z niepomyślnym rokowaniem (późny wiek zachorowania z deficytami ruchowymi i zaburzeniami zwieraczy) i obecnością w obrazie MR wielu „dużych” ognisk oraz „czarnych dziur” w T_1 .

Skuteczność interferonów β jest różna, w niektórych przypadkach dochodzi do stabilizacji choroby (tzw. *responders* — wolni od rzutów), u innych pojawiają się nowe rzuty w trakcie kuracji (*non responders* — nieodpowiadających na leczenie). Obecnie nie można przewidzieć efektów leczenia w chwili jego rozpoczynania. Dlatego należy prowadzić systematyczną obserwację kliniczną z oceną sprawności ruchowej w skali EDSS Kurtzkiego oraz w złożonej skali oceny MSFS (czas przejścia 25 stóp, 9HP, wykonanie testu PASAT), jak również czasu trwania objawów grypopodobnych.

Pierwszą ocenę kliniczną należy przeprowadzić po 6 miesiącach. W przypadku wystąpienia rzutu choroby należy uwzględnić rodzaj układu, jaki został uszkodzony (ruchowy, zaburzenia zwieraczy, objawy mózdzkowe). Uszkodzenie wieloukładowe jest związane z gorszym rokowaniem, podobnie jak brak korzystnej odpowiedzi na kurację metyloprednizolonem. Inne, istotne w ocenie leczenia IFN β czynniki to: męczliwość, zmiany funkcji poznawczych, nastroju i jakości życia. W przypadku pogorszenia funkcji poznawczych w ciągu 6–12 miesięcy kuracji IFN β należy rozważyć zmianę leczenia.

W ocenie progresji choroby należy uwzględnić czas do wystąpienia kolejnego rzutu oraz utrwalonego pogorszenia sprawności ruchowej. Do czynników świadczących o braku korzystnej odpowiedzi na leczenie należą występujące dłużej niż 6 miesięcy objawy grypopodobne (wskaźane zbadanie stężenia przeciwciał neutralizujących IFN β — NAB) oraz występowanie kolejnych rzutów po 6 miesiącach kuracji.

Ważnym zagadnieniem jest ocena stanu neurologicznego po 12 miesiącach leczenia IFN β — czy wystąpił rzut choroby z trwałym pogorszeniem sprawności ruchowej o 2 pkt. w skali EDSS u chorych ze sprawnością wyjściową < 3,5 pkt. oraz o 1 pkt w przypadku niesprawności > 3,5 pkt.

Szczególne znaczenie ma wykonanie kontrolnego badania MR mózgu i rdzenia szyjnego z podaniem takiej samej ilości kontrastu jak w badaniu wyjściowym. Badanie powinno być wykonane w tych samych warunkach (aparatura, parametry MR), najlepiej z możliwością oceny objętości ognisk demielinizacji i stopnia zaniku mózgu.

W porównaniu z badaniem wyjściowym należy ocenić, czy:

- pojawiła się nowa zmiana w sekwencji T_2 bądź uległa powiększeniu objętość uprzednio istniejącego ogniska w tej sekwencji;
- stwierdzono obecność nowych ognisk w sekwencji T_1 bądź uległy powiększeniu uprzednio istniejące zmiany w sekwencji T_1 ;
- pojawiła się nowa zmiana ulegająca wzmocnieniu po kontraście (Gd+) bądź występują nadal ogniska ze wzmocnieniem kontrastowym jak w badaniu wyjściowym;
- uległ zwiększeniu stopień zaniku mózgu (wskaźnik BPF — możliwy do oceny w ośrodkach posiadających odpowiednie oprogramowanie komputerowe, dotyczy to również możliwości oceny objętości ognisk demielinizacyjnych w sekwencjach T_1 i T_2).

W przypadku wystąpienia kolejnego rzutu choroby między 6. a 12. miesiącem leczenia, z progresją niesprawności oraz pojawienia się nowych ognisk w obrazowaniu MR mózgu i rdzenia szyjnego, należy rozważyć zmianę

leczenia (inny lek immunomodulujący, przeciwciała monoklonalne, leki immunosupresyjne, leczenie skojarzone). Pewien dylemat stanowi wybór postępowania w przypadku stabilizacji klinicznej choroby w ciągu 12 miesięcy kuracji oraz pojawienia się nowych ognisk w kontrolnym badaniu MR. W tych przypadkach można zalecić kontynuację leczenia, gdyż u niektórych chorych „poprawę” radiologiczną stwierdza się dopiero w drugim roku leczenia. Trudno byłoby wytłumaczyć choremu, dlaczego przerywamy leczenie, skoro nie ma pogorszenia sprawności ruchowej.

Brak skuteczności leczenia IFN β można wyjaśnić występowaniem przeciwciał neutralizujących (NAB), zależnych od rodzaju i dawki interferonów. Dotychczasowe wyniki są niejednoznaczne, aczkolwiek nie budzi wątpliwości, że utrwalony wysoki poziom NAB towarzyszy ograniczonej skuteczności IFN β w leczeniu stwardnienia rozsianego. W świetle tych wyników zaleca się badanie poziomu NAB (pojawiają się między 3. a 6. miesiącem leczenia IFN β) po 6, 12 i 24 miesiącach leczenia.

Analiza dynamiki zmian potencjałów wywołanych (EP) jest badaniem pomocniczym w ocenie leczenia IFN β . Dotychczasowe wyniki badań sugerują, że w długofalowej obserwacji istotne znaczenie mają tylko niektóre komponenty EP jak N₂₀ dla nerwu pośrodkowego, P₄₀ dla nerwu piszczelowego, P₁₀₀ dla WPW oraz interlatencja załamków I–V dla BAEP.

Nadal pozostaje bez odpowiedzi pytanie, jak długo powinno trwać leczenie IFN β w s.r. Na podstawie dotychczasowej, 20-letniej obserwacji, można powiedzieć, że tak długo, jak długo jest skuteczne, a wieloletnia kuracja IFN β zmienia niewątpliwie przebieg choroby.

Ryzyko związane z nowymi sposobami leczenia SM

Konrad Rejda

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Najbardziej powszechną i akceptowaną strategią terapeutyczną stwardnienia rozsianego o przebiegu z rzutami i remisjami, jest schemat terapii eskalacyjnej, w której leczenie pacjentów rozpoczynamy od leków o najwyższym wskaźniku skuteczności i bezpieczeństwa. Do grupy leków I rzutu należą preparaty interferonu β oraz octan glatirameru, a więc leki o działaniu immunomodulacyjnym. W przypadku niepowodzenia lub uzyskania tylko częściowego efektu stosowane są leki II rzutu, do których obecnie należą: mitoksantron i natalizumab. U wybranych pacjentów, u których obserwuje się bardzo dużą aktywność choroby i szybkie narastanie deficytu neurologicznego, może zaistnieć konieczność podjęcia terapii indukcyjnej. Polega ona na zastosowaniu leków o znacznie silniejszym efekcie immunosupresyjnym, ale jednocześnie o znacznie większym ryzyku nietolerancji (np. mitoksantron) z kontynuacją leczenia immunomodulacyjnego. W długoterminowej obserwacji stosowane obecnie metody leczenia hamują tylko w sposób umiarkowany narastanie nie-

odwracalnego deficytu neurologicznego. Dlatego też istnieje nadal potrzeba poszukiwania nowych metod terapii, zwiększenie jej skuteczności i indywidualizacji, dostosowanej do potrzeb wybranych populacji pacjentów.

Jednym z najważniejszych nowych trendów w terapii SM jest stosowanie przeciwciał monoklonalnych. Modelowym lekiem, który wykazuje efekty lecznicze i uzyskał rejestrację w terapii SM, jest natalizumab (Tysabri), będący humanizowanym przeciwciałem monoklinalnym, blokującym integrynę $\alpha_4\beta_1$. Jego skuteczność w zmniejszaniu aktywności choroby potwierdziły badania kliniczne II i III fazy, w których analizowano zmiany w MR (83%), częstość rzutów klinicznych (68%) oraz stopień hamowania postępu choroby (42%) w obserwacji 2-letniej. Istotnym ograniczeniem stosowania tego leku są groźne działania niepożądane w postaci reaktywacji wirusa JC oraz wystąpienia PML (progresywna wieloogniskowa leukoencefalopatia), której objawy przypominają rzut SM. Dotychczas opisano kilkanaście takich przypadków przy łącznej liczbie leczonych, wynoszącej około 60 000. Ryzyko wystąpienia PML szacowane jest na około 1 na 1000 przypadków w ciągu 18 miesięcy leczenia i może ono wzrastać wraz z czasem trwania terapii oraz liczbą osób ekspozowanych. Doświadczenia z Tysabri rozpoczęły szeroką dyskusję o bezpieczeństwie nowych terapii, a jednocześnie wpływają na decyzje o rejestracji nowych preparatów, m.in. innych przeciwciał monoklonalnych: alemtuzumab, rituksimab i daklizumab. Wiele nadziei wiązanych jest z wprowadzeniem terapii doustnych preparatami o zróżnicowanych mechanizmach działania: kladrybiny, fingolimodu, estrów kwasu fumarowego i teriflunamidu.

Skuteczność nowych terapii w hamowaniu częstości rzutów jest szacowana na ponad 60%, co wiąże się również z hamowaniem postępu choroby. Opisano równocześnie, występujące tylko w pojedynczych przypadkach, groźne działania niepożądane, wynikające z zaburzeń układu immunologicznego: większą częstość infekcji, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, reaktywację latentnych wirusów, trombocytopenię oraz pojedyncze przypadki nowotworów. Wiedza o zagrożeniach w terapii SM opiera się tylko na obserwacjach około 2-letnich, co odpowiada czasowi trwania badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Leki te są jednak z powodzeniem stosowane w innych dziedzinach medycyny: reumatologii, hematologii i onkologii, co dostarcza wiele cennych informacji. Powyższe czynniki mają istotny wpływ na decyzję o wyborze preparatu oraz czasie jego włączenia oraz trwania kuracji. Specyfika SM, ze względu na złożony patomechanizm oraz bardzo dużą zmienność fenotypu chorobowego, utrudnia opracowanie prostych algorytmów postępowania. Konfiguracja początkowych objawów choroby pozwala przewidywać jej przebieg. Niekorzystnie rokują: wieloogniskowe uszkodzenie z objawami dysfunkcji mózdzku, zwieraczy lub objawami piramidowymi przy pierwszym rzucie choroby, duże nasilenie objawów i brak ewidentnych cech poprawy, krótki odstęp pomiędzy pierwszym a drugim rzutem oraz zwiększona częstość rzutów w pierwszych latach choroby z szybkim narastaniem utrwalonego deficytu neurologicznego. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych muszą być uwzględnione

oczekiwania pacjenta oraz jego akceptacja określonego poziomu ryzyka. Interesujące są wyniki badań socjologicznych przeprowadzonych wśród chorych na SM w Stanach Zjednoczonych, które wykazały, że ponad 55% pacjentów chętniej wybiera nowy lek o wyższej skuteczności, nawet gdy ryzyko groźnych powikłań jest na poziomie 1:1000. Jedna piąta pacjentów świadomie podjęłaby się leczenia nawet wówczas, gdy ryzyko to wzrosłoby do 1:100 czy nawet do 1:10. Świadczy to o wielkiej potrzebie poszukiwania nowych leków, bardziej skutecznych w walce z chorobą. Brak wymiernych i szybko widocznych efektów terapeutycznych, często wiąże się z decyzją o przedwczesnym przerwaniu leczenia. Utrudnia to znacząco jego ocenę w perspektywie długoterminowej. Pełne zaakceptowanie leczenia przez pacjentów może skutecznie zwiększyć jego efekty.

Doustna terapia w SM — nareszcie

Krzysztof Selmaj

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Ostatnie dwie dekady to okres wyraźnego postępu w leczeniu stwardnienia rozsianego (SR). Na początku lat 90. w terapii SR pojawił się pierwszy lek wpływający na przebieg tej choroby, interferon β 1B. W następnych latach wyniki badań klinicznych umożliwiły zarejestrowanie interferonu β 1A, glatirameru, mitoksantronu i natalizumabu. Wspólną cechą tych wszystkich leków jest ich podawanie w postaci iniekcji. W przypadku interferonów lek podawany jest podskórnie lub domięśniowo, mitoksantron i natalizumab — dożylnie. Stosowanie leku w formie iniekcji powoduje szereg ograniczeń i jest niedogodne dla pacjentów. Dotyczy to przede wszystkim najszerzej stosowanych leków w terapii SR, tj. interferonów i glatirameru, które wymagają nawet codziennych iniekcji. Jest to przyczyną istotnego dyskomfortu u pacjentów, związanego z występowaniem objawów miejscowych oraz ograniczeniami w życiu codziennym, które są związane z koniecznością powtarzania iniekcji. Powtarzające się objawy paragrypowe przy stosowaniu interferonów co drugi dzień lub raz w tygodniu zmniejszają tolerancję tej terapii. Wszystkie te okoliczności mają wpływ na regularność przyjmowania leków, co ma bezpośredni wpływ na efekty leczenia. Dlatego też od dłuższego czasu pracowano nad terapią doustną SR, która uwolniłaby pacjentów od konieczności częstego wykonywania iniekcji. W najbliższym czasie zostaną wprowadzone do terapii SR dwa pierwsze leki w formie doustnej, fingolimod i kladribina.

Fingolimod jest nowym lekiem zmniejszającym liczbę krążących limfocytów o unikalnym mechanizmie działania. Lek ten poprzez interakcje z receptorami S1P ogranicza pulę limfocytów opuszczających węzły chłonne i zmniejsza ekspozycję centralnego układu nerwowego na działanie limfocytów autoreaktywnych. Zakończone w ostatnim czasie badania kliniczne TRANSFORMS i FREEDOMS I [1] wykazały bardzo dobrą skuteczność fingolimodu w ograniczaniu aktywności SR. Aktywność rzuto-

wa, wyrażona rocznym wskaźnikiem rzutów, została ograniczona o 60% u pacjentów przyjmujących 1,25 mg fingolimodu raz dziennie i tylko minimalnie mniej w przypadku przyjmowania dawki 0,5 mg fingolimodu w porównaniu z grupą kontrolną (placebo). Fingolimod istotnie zmniejsza utrwaloną niesprawność pacjentów. Ryzyko postępu niesprawności w stosunku do grupy placebo u pacjentów leczonych fingolimodem uległo istotnemu zmniejszeniu w okresie 24 miesięcy. Fingolimod wykazał bardzo istotny wpływ na zmniejszenie aktywności zmian patologicznych w mózgu w badaniu MR, wyraźnemu zmniejszeniu uległa liczba zmian Gd(+) oraz nowych zmian w sekwencji T2. Fingolimod wyraźnie wpływa także na zmniejszenie tempa postępu atrofii mózgu chorych na SR. Wyniki te interpretuje się jako możliwy wpływ fingolimodu na wspieranie procesów neuroregeneracyjnych w centralnym układzie nerwowym. Sugestie takie znalazły potwierdzenie w badaniach eksperymentalnych z wykorzystaniem hodowanych oligodendrocytów oraz w badaniach na zwierzętach z uszkodzonym rdzeniem kręgowym. Fingolimod okazał się lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa. Spośród obserwowanych objawów ubocznych zarejestrowano bradykardię i w nielicznych przypadkach blok przedsionkowo-komorowy przy podaniu pierwszej dawki leku. Objawy te były przemijające. Ponadto występowało niewielkie nadciśnienie tętnicze, wzrost poziomu enzymów wątrobowych oraz pojedyncze przypadki obrzęku płamki siatkówki. W badaniu TRANSFORMS u dwóch chorych doszło do zapalenia mózgu i uogólnionej infekcji wywołanej wirusem *herpes zoster*. Fingolimod znajduje się obecnie w fazie rejestracji i oczekuje się, że w Stanach Zjednoczonych zostanie zarejestrowany w czerwcu 2010 roku, a w Europie — pod koniec tego roku.

Drugim lekiem doustnym, który wkrótce pojawi się w terapii SR, jest kladribina. Jest to lek z grupy chemioterapeutyków, analog nukleozydu adenozyнового (2-CdA, 2-chloro-2'-dezoksyadenozyna). Jego forma parenteralna była przed laty stosowana w terapii SR z umiarkowanym powodzeniem. Ostatnio zakończyło się badanie kliniczne fazy III (CLARITY), oceniające skuteczność doustnej kladribiny w SR [2]. Lek był podawany w dwóch lub czterech krótkich cyklach w pierwszym roku leczenia i dwóch cyklach w drugim roku. Kladribina zmniejszała roczny wskaźnik rzutów o 58% w stosunku do grupy placebo. W sposób znaczący zmniejszała także tempo narastania niesprawności u pacjentów z SR. Ryzyko postępu utrwalonej niesprawności zmniejszyło się o 33% w porównaniu z grupą placebo. Objawy uboczne związane ze stosowaniem kladribiny to limfocytopenia i zwiększone ryzyko infekcji, przede wszystkim wirusem *herpes zoster*.

Atrakcyjność doustnego stosowania leków w SR powoduje, że w chwili obecnej w badaniach klinicznych, jest jeszcze kilka innych preparatów, które potencjalnie mogą wejść do terapii SM w ciągu kilku następnych lat. Do leków tych należy m.in. BG-12, agonista czynnika transkrypcyjnego Nrf2. BG-12 w badaniach fazy II wykazywał korzystny wpływ na zmniejszenie aktywności rzutowej i ilości aktywnych zmian Gd(+) w badaniu MR. Laquinomid, nowy lek immunoregulacyjny w badaniach fazy II, rów-

nież wykazuje korzystny wpływ na aktywność zmian w MR. Ponadto badany jest jeszcze teriflunomid, lek immunosupresyjny, dotychczas stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Możliwość leczenia pacjentów chorujących na SR lekami doustnymi zapoczątkowuje nowy etap w terapii tej choroby. Ta forma leczenia jest lepiej akceptowana przez pacjentów i w związku z tym gwarantuje lepsze respektowanie zaleceń terapeutycznych. Ponadto wyniki zakończonych badań klinicznych III fazy, dotyczących fingolimodu i kladribiny, wykazały lepszą skuteczność obu tych leków w stosunku do stosowanych obecnie leków immu-

nomodulujących. Profil bezpieczeństwa obu tych leków jest zadowalający, aczkolwiek ich stosowanie będzie wymagało dalszego ścisłego nadzoru i oceny ryzyka w stosunku do potencjalnych korzyści związanych ze zmniejszeniem aktywności choroby.

Piśmiennictwo

1. Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. i wsp.; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (5): 387–401.
2. Giovannoni G., Comi G., Cook S. i wsp.; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (5): 416–426.