

Leczenie i postępowanie objawowe w stwardnieniu rozsianym

Rekomendacje Sekcji SM i Neuroimmunologii

Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

Beata Zakrzewska-Pniewska¹, Monika Adamczyk-Sowa², Waldemar Broła³, Alicja Kalinowska⁴, Alina Kułakowska⁵, Jacek Losy⁶, Dagmara Mirowska-Guzel⁷, Andrzej Potemkowski⁸, Konrad Rejdak⁹, Iwona Sarzyńska-Długosz¹⁰, Małgorzata Siger¹¹, Jacek Zaborski¹², Halina Bartosik-Psujek¹³

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Neurologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁴Zakład Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁵Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

⁶Zakład Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁷Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁸Katedra Psychologii Klinicznej i Psychoprophylaktyki Instytutu Psychologii Uniwersytetu Szczecińskiego w Szczecinie

⁹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

¹⁰Oddział Rehabilitacji Neurologicznej II Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

¹¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

¹²Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

¹³Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

STRESZCZENIE

Zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego opracował zasady postępowania w leczeniu poszczególnych objawów występujących u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Rekomendacje opracowano na podstawie wyników najnowszych badań klinicznych, zaleceń zagranicznych towarzystw naukowych oraz własnego doświadczenia klinicznego autorów. Omówiono postępowanie w spastyczności, ataksji i drżeniu, zespole zmęczenia, w przypadku zaburzeń zwieraczy dróg moczowych i przewodu pokarmowego, zaburzeń seksualnych oraz w zespołach bólowych występujących typowo w stwardnieniu rozsianym. Przedstawiono również zasady postępowania w przypadku zaburzeń psychicznych i zaburzeń funkcji poznawczych. W dokumencie podsumowano możliwości terapii objawowej w stwardnieniu rozsianym w warunkach polskich.

Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (4), 191–217

Słowa kluczowe: rekomendacje, leczenie objawowe, stwardnienie rozsiane

WPROWADZENIE

Leczenie stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) to wieloletnie i wielokierunkowe postępowanie, którego nadrzędnymi celami są zahamowanie aktywności i progresji choroby oraz poprawa jakości życia pacjentów. Leczenie objawowe SM stanowi istotną część kompleksowej terapii.

Uzupełnia leczenie immunomodulujące lub immunosupresyjne, a w niektórych okresach choroby jest wręcz leczeniem podstawowym. Może wpływać na poprawę stanu neurologicznego i jakości życia chorych bez względu na obraz kliniczny, typ przebiegu czy stopień zaawansowania choroby. Dostosowane do stanu klinicznego odpowiednie

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med. Beata Zakrzewska-Pniewska, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa, tel. 22 599 28 90, e-mail: beata.zakrzewska@wum.edu.pl

Copyright © 2019 Via Medica | ISSN 1734–5251 | DOI: 10.5603/PPN.2019.0033

postępowanie objawowe może znacząco zmniejszyć istniejącą niepełnosprawność i umożliwić choremu kontynuowanie pracy bądź nauki. Postępowanie objawowe w SM polega na podejściu wielodyscyplinarnym. Jego główne kierunki to:

- ustalenie z pacjentem celu/celów postępowania w zależności od występowania objawów dodatkowych, chorób współistniejących oraz wynikających z tego potrzeb;
- edukacja pacjenta, która umożliwi choremu zrozumienie istoty schorzenia, kształtuje prawidłowe wzorce zachowań wynikające z choroby, pozwala na podejmowanie odpowiednich decyzji, związanym między innymi z leczeniem;
- opieka wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów (neurolog, lekarze innych specjalności, wyspecjalizowana pielęgniarka, fizjoterapeuta, psycholog itp.).

Zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) opracował rekomendacje postępowania w leczeniu objawowym u pacjentów z SM na różnych etapach choroby i w zależności od stopnia nasilenia objawów.

Zalecenia opracowano na podstawie wyników najnowszych badań klinicznych, rekomendacji zagranicznych towarzystw naukowych oraz własnego doświadczenia klinicznego ekspertów. Omówiono postępowanie objawowe w spastyczności, ataksji i drżeniu, zespole zmęczenia, w przypadku zaburzeń zwieraczy dróg moczowych i przewodu pokarmowego, zaburzeń seksualnych oraz w zespołach bólowych występujących typowo w SM. Przedstawiono również zasady postępowania w przypadku zaburzeń psychicznych (głównie depresji) i zaburzeń funkcji poznawczych.

To pierwszy dokument o charakterze rekomendacji, w którym kompleksowo podsumowano możliwości tej terapii w warunkach polskich. Jest kierowany do interdyscyplinarnego grona osób prowadzących leczenie chorych na SM i powinien się przyczynić do poprawy opieki nad tymi chorymi.

SPASTYCZNOŚĆ

Definicja i znaczenie kliniczne

Spastyczność to zaburzenie stanowiące jedną z form wzmożonego napięcia mięśniowego. Jest

następstwem uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. Charakteryzuje się wzmożeniem tonicznych odruchów na rozciąganie (napięcia mięśniowego) pod wpływem szybkości ruchu i wynika z odhamowania odruchu rozciągowego w następstwie uszkodzenia motoneuronu [1]. Spastyczność jest istotnym problemem osób chorujących na SM; szacuje się, że dotyczy 60–90% pacjentów [2–4]. Niekorzystne następstwa spastyczności to między innymi: ograniczenie wykonywania ruchów czynnych, utrudnianie samodzielnego chodzenia czy przemieszczania się na wózku, utrudnianie czynności higienicznych i zmniejszenie zdolności do samoobsługi, pogorszenie samooceny oraz przestrzegania własnego ciała. Do wtórnych powikłań spastyczności należy także zaliczyć dolegliwości bólowe, trwałe przykurcze czy odleżyny. Wtórne powikłania spastyczności niejednokrotnie zaburzają proces rehabilitacji i ograniczają jej efekty. Wszystkie niekorzystne zmiany wynikające ze spastyczności przyczyniają się do istotnego pogorszenia jakości życia chorych na SM oraz zwiększają koszty opieki nad chorymi (zwłaszcza osobami ze znaczną niepełnosprawnością) [5].

Ocena spastyczności i podstawy jej diagnostyki

Istnieje wiele metod oceny spastyczności, jednak zwykle lekarz mierzy ją za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS, *Modified Ashworth Scale*) [6]. Wykorzystywane są także skala Tardieu [7] i skala skurczów spastycznych Priebe i Penna [8]. Pacjenci mogą również sami oceniać nasilenie spastyczności i ograniczeń z niej wynikających za pomocą skali numerycznej (NRS, *Numeric Rating Scale*) lub skali wzrokowo-analogowej (VAS, *Visual Analogue Scale*) czy Skali Spastyczności w SM (MSSS-88, *Multiple Sclerosis Spasticity Scale*) uwzględniającej sztywność, skurcze kloniczne, kurcze mięśniowe, ból i komfort ogólny [2, 9].

Zasady postępowania terapeutycznego

Skuteczne leczenie spastyczności może poprawiać zarówno zaburzone funkcje, jak i zapobiegać wtórnym powikłaniom [10]. By to osiągnąć, powinno być postępowaniem wielokierunkowym, obejmującym w zależności od indywidualnych potrzeb:

- fizjoterapię;
- terapię zajęciową;
- stosowanie ortez i środków zaopatrzenia ortopedycznego;
- zapewnienie właściwych pozycji ułożeniowych;
- farmakoterapię;
- leczenie ortopedyczne [2, 11].

Przed rozpoczęciem leczenia spastyczności należy jednak pamiętać, że nie zawsze jest ona szkodliwa — w niektórych przypadkach może być nawet korzystna, na przykład u pacjentów z niedowładem kończyn dolnych spastyczność może być czynnikiem umożliwiającym zarówno przyjęcie pozycji stojącej, jak i chód [2, 12]. Dlatego też niektórzy pacjenci potrzebują małych dawek leków lub wcale nie wymagają leczenia farmakologicznego. Spastyczność ulega zmianom z upływem czasu, postępem choroby oraz pod wpływem czynników zewnętrznych, dlatego ocena zasadności wdrożenia leczenia spastyczności powinna być powtarzana podczas kolejnych wizyt lekarskich. Podstawowa zasada terapii spastyczności wskazuje, że decyzję o wdrożeniu leczenia należy podjąć jedynie wtedy, gdy spastyczność jest szkodliwa i zaburza funkcjonowanie chorego.

Cele terapii spastyczności powinno się ustalać zgodnie z indywidualnymi potrzebami pacjenta i jest zalecane, aby obejmowały dążenie do:

- usprawnienia upośledzonych funkcji motorycznych i zmniejszenia bólu związanego ze spastycznością;
- ułatwienia rehabilitacji i stosowania środków zaopatrzenia ortopedycznego;
- zapobiegania powikłaniom w postaci trwałych przykurczów i owrzodzeń;
- poprawy jakości życia chorych.

Pierwsze interwencje terapeutyczne powinny być ukierunkowane na eliminację czynników nasilających objawy spastyczności, takich jak: infekcje układu moczowo-płciowego, infekcje dróg oddechowych, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (zaparcia), ból, owrzodzenia, ciasne ubrania, zaburzona kontrola posturalna [2, 11, 13] oraz obejmować niefarmakologiczne postępowanie wielodyscyplinarne (szersze informacje na ten temat będą dostępne w przygotowywanym dokumencie „Rehabilitacja w stwardnieniu

rozsiałym — zalecenia Sekcji Neurorehabilitacji oraz Sekcji Stwardnienia Rozsiałego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego”).

Farmakoterapia spastyczności

W przypadku gdy niefarmakologiczne postępowanie wielodyscyplinarne jest nieskuteczne, należy rozważyć zasadność zastosowania leczenia farmakologicznego (tab. 1, ryc. 1). Decyzję o wyborze metody leczenia farmakologicznego podejmuje się po dokładnej analizie stanu chorego, stopnia nasilenia spastyczności, wieku, chorób współistniejących, dotychczas przyjmowanych leków. Szczególnie istotne jest ustalenie, czy występująca spastyczność ma charakter uogólniony i obejmuje większość grup mięśniowych, czy też jest to spastyczność ogniskowa lub segmentalna, ograniczona do wybranych grup mięśniowych.

Spastyczność uogólniona

Leczeniem z wyboru w spastyczności uogólnionej są doustne leki miorelaksacyjne. Ze względu na różne przeciwwskazania i profile oddziaływań z innymi lekami nie ma jednoznacznych zaleceń co do tego, który należy zastosować jako lek pierwszego rzutu (tab. 1) [2, 14]. Dobór leku powinien być dostosowany indywidualnie do potrzeb pacjenta. Leczenie rozpoczyna się od monoterapii, a w przypadku nieskuteczności leczenia można rozważyć dołączenie drugiego leku miorelaksacyjnego w małej dawce. Podawanie leków zmniejszających napięcie mięśniowe powinno być dostosowane do indywidualnych wymagań pacjenta w ciągu dnia, na przykład pierwsza dawka może być podawana 30–45 min przed porannym wstaniem z łóżka, a ostatnia dawka — przed snem w celu ułatwienia zasypiania. W razie potrzeby może być wskazane podawanie do 5 dawek leków w ciągu dnia. Znacznie bezpieczniej jest podawać lek w mniejszych dawkach, ale częściej (w sposób „miareczkowany”), aby uniknąć efektu „z odbicia” po przyjęciu jednorazowo dużej dawki leku [2].

Leki doustne

Spośród leków doustnych terapię rozpoczyna się najczęściej od baklofenu lub tyzanidyny.

Tabela 1.

Leki stosowane w terapii spastyczności uogólnionej u pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane (opracowano na podstawie [2, 14])

Lek	Dawkowanie	Najczęstsze działania niepożądane
Baklofen	5–75 mg/dobę, maks. 100 mg/dobę w dawkach podzielonych	Senność, zmęczenie, osłabienie siły mięśniowej, nudności, wymioty, biegunka, dezorientacja, ataksja, suchość w jamie ustnej, depresja układów oddechowego i sercowo-naczyniowego, bóle głowy (szczególnie w przypadku współistniejącej niewydolności nerek)
Tyzanidyna	2–24 mg/dobę, maks. 36 mg/dobę	Hipotonia posturalna (szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych), suchość w jamie ustnej, nudności, senność, zmęczenie, zaburzenia funkcji wątroby
Gabapentyna	300–2700 mg/dobę, maks. 3600 mg/dobę	Zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie
Nabiximol (D9-THC/CBD)	1–12 podań/dobę (2,7 mg D9-THC + 2,5 mg CBD/dawkę)	Zawroty głowy, zmęczenie, dezorientacja
Klonazepam	Początkowa dawka 0,25 mg/noc maks. 2 mg/noc	Bradykardia, ból w klatce piersiowej, senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, stany splątania i dezorientacji, ataksja, ogólne osłabienie, omdlenia, uzależnienie psychiczne i fizyczne
Diazepam	4–15 mg/dobę maks. 30 mg/dobę	Podwójne widzenie, osłabienie mięśni, zaburzenia koncentracji, splątanie, senność, ból głowy, zawroty głowy, ataksja, uzależnienie psychiczne i fizyczne

D9-THC (*delta-9-tetrahydrocannabinol*) — delta-9-tetrahydrokanabinol; CBD (*cannabidiol*) — kanabidiol

Baklofen jest najlepiej przebadany spośród wszystkich doustnych leków miorelaksacyjnych. Dawkowanie zwykle rozpoczyna się od 5 mg 3 razy/dobę i stopniowo zwiększa się dawkę dobową o 5 mg co trzy dni. Kontrolę objawów zwykle uzyskuje się przy dawce 30–75 mg (maksymalna dobową dawką to zazwyczaj 100 mg).

Tyzanidyna wykazuje skuteczność zbliżoną do skuteczności baklofenu przy jednocześnie niższym odsetku działań niepożądanych [14]. Dawkowanie rozpoczyna się od 2 mg/dobę i stopniowo zwiększa do dawki maksymalnej 36 mg/dobę. Kontrola objawów zwykle jest uzyskiwana przy dawce dobowej 12–24 mg. Dostępna jest też postać o przedłużonym działaniu, stosowana zazwyczaj w dawce 6–12 mg raz/dobę.

Gabapentyna ma zastosowanie w ograniczaniu napadowej spastyczności i bólu związanego ze spastycznością, mimo że nie została zarejestrowana w tym wskazaniu. Jest ona zwykle dobrze tolerowana i nie powoduje istotnych działań niepożądanych. Dawka początkowa zazwyczaj wynosi 300 mg/dobę i może być zwiększana stopniowo do dawki maksymalnej 3600 mg/dobę [2, 13, 15].

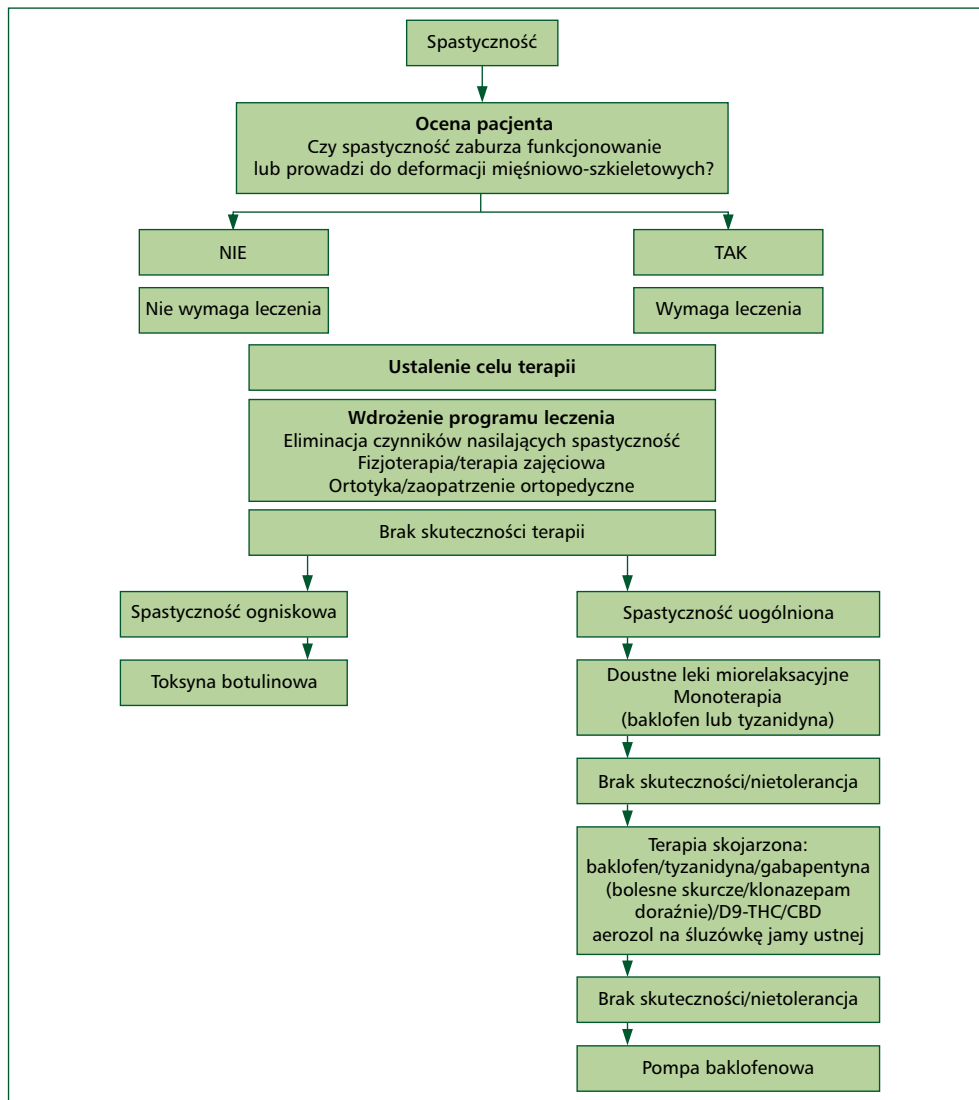
Benzodiazepiny mimo podobnej do innych leków skuteczności w zmniejszaniu napięcia mięśniowego, ze względu na gorszą tolerancję i ryzyko uzależnie-

nia, są stosowane znacznie rzadziej. Można je zalecać do przyjmowania na noc ze względu na wywoływanie senności i spowolnienia psychoruchowego [2, 14]. Leczenie benzodiazepinami powinno mieć charakter doraźny i krótkotrwały (do 4 tygodni).

Tolperyzon — skuteczność tego leku w terapii spastyczności w SM nie jest jednoznacznie potwierdzona [2].

W przypadku nieskuteczności leczenia spastyczności uogólnionej doustnymi lekami miorelaksacyjnymi wskazane jest zastosowanie nabiximolu — preparatu w postaci aerozolu podawanego na śluzówkę jamy ustnej, zawierającego pochodne konopi indyjskich (kanabinoidy), tj. delta-9-tetrahydrokanabinol (D9-THC, *delta-9-tetrahydrocannabinol*) oraz kanabidiol (CBD, *cannabidiol*) [2, 13, 15, 16]. Lek ten zmniejsza częstość bolesnych skurczów tonicznych, subiektywne uczucie wzmożonego napięcia mięśniowego i korzystnie wpływa na zaburzenia snu. Podlega on prawu odnoszącemu się do leków narkotycznych.

Dawkowanie ustala się indywidualnie. Terapia zwykle rozpoczyna się od 2-tygodniowej fazy zwiększania dawki. 1. i 2. dnia — jednego podania na śluzówkę wieczorem; 3. i 4. dnia — dwóch podań wieczorem; od 5. dnia dawkę można zwiększać o jedno podanie/dobę, do osiągnięcia optymalnego złagodzenia objawów. Maksymalna zalecana



Rycina 1. Algorytm postępowania w spastyčności w przebiegu stwardnienia rozсіяnego; D9-THC (*delta-9-tetrahydrocannabinol*) — delta-9-tetrahydrokanabinol; CBD (*cannabidiol*) — kanabidiol

dawka dobową wynosi 12 podań. Odpowiedź na leczenie powinna być oceniona po 4 tygodniach podawania leku. Należy przerwać leczenie, jeśli nie stwierdza się znaczącego zmniejszenia nasilenia objawów spastyčności (≥ 20 -proc. zmniejszenie spastyčności wg oceny pacjenta w NRS 0–10).

Leczenie dokanałowe

W przypadku bardzo nasilonej spastyčności niereagującej zadowalająco na konwencjonalne leczenie lub w przypadku zagrożenia nieakceptowanymi działaniami niepożądanymi należy rozważyć kwalifikację pacjenta do leczenia baklofenem podawanym dokanałowo (ITB, *intrathecal baclo-*

fen). Osiąga się wówczas wysokie stężenie leku w przestrzeni podpajęczynówkowej przy stężeniu w osoczu niższym niż w przypadku podania doustnego. Umożliwia to skuteczne łagodzenie objawów niewielkimi dawkami leku. Wprawdzie ITB nie zmniejsza niesprawności, ale dzięki obniżeniu napięcia mięśniowego i bólu umożliwia uzyskanie poprawy jakości życia chorych. Przed wszczepieniem pompy należy wykonać próbę baklofenową w celu oceny skuteczności leku podawanego dokanałowo (25–100 μg) oraz określenia optymalnej dawki początkowej leku. Pompę wszczepia się chirurgicznie w powłoki brzuszne w znieczuleniu ogólnym. Ze

względu na ryzyko poważnych działań niepożądanych, nawet zagrażających życiu, leczenie takie powinno być prowadzone przez specjalistów z odpowiednim doświadczeniem [2, 14–17].

Leczenie rozpoczyna się od dawki 25 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ i zwiększa ją w pierwszych 6 miesiącach do średnio 400–500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$.

Spastyczność ogniskowa

W przypadku spastyczności ogniskowej obejmującej wybiórczo określone mięśnie lub grupy mięśniowe zasadne jest stosowanie miejscowe iniekcji preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (BoNT-A, *botulinum neurotoxin type A*). Schemat iniekcji oraz dawki leku należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta. Miejscowe podanie BoNT-A wywołuje efekt obniżenia napięcia mięśniowego utrzymujący się do kilkunastu tygodni, który jest całkowicie odwracalny. Leczenie za pomocą BoNT-A mogą prowadzić wyłącznie lekarze z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem w ich stosowaniu [2, 11, 13–16].

Leczenie chirurgiczne

Zastosowanie procedur chirurgicznych (np. tenotomia, rizotomia tylna) jest możliwe jako leczenie paliatywne w ciężkiej spastyczności w przypadku braku czynnego ruchu w spastycznych kończynach i w przypadku nieskuteczności wszystkich powyżej wymienionych metod terapeutycznych [13, 17].

REKOMENDACJA 1.

- Leczenie spastyczności w stwardnieniu rozsianym powinno być kompleksowe i obejmować eliminację czynników wywołujących i nasilających objawy wzmożonego napięcia mięśniowego, fizjoterapię, terapię zajęciową oraz ortotykę. Sposób terapii powinien być dostosowany indywidualnie do aktualnego stanu klinicznego chorego.
- W przypadku spastyczności uogólnionej w przebiegu stwardnienia rozsianego lekami pierwszego rzutu są baklofen i tyzanidyna, w terapii napadów bolesnych kurczów mięśniowych można zastosować gabapentynę, a w przypadku nieskuteczności terapii doustnej pomocne może być zastosowanie preparatu zawierającego kanabinoidy.
- W bardzo nasilonej spastyczności uogólnionej niereagującej na dostępne leczenie nieinwazyjne należy rozważyć leczenie baklofenem podawanym dokanałowo (tzw. pompa baklofenowa).
- W spastyczności ogniskowej w przebiegu stwardnienia rozsianego wskazane jest podanie w spastyczne mięśnie preparatu toksyny botulinowej. Iniekcje powinien wykonywać lekarz z odpowiednim doświadczeniem.

ATAKSJA I DRŻENIE

Definicja i znaczenie kliniczne

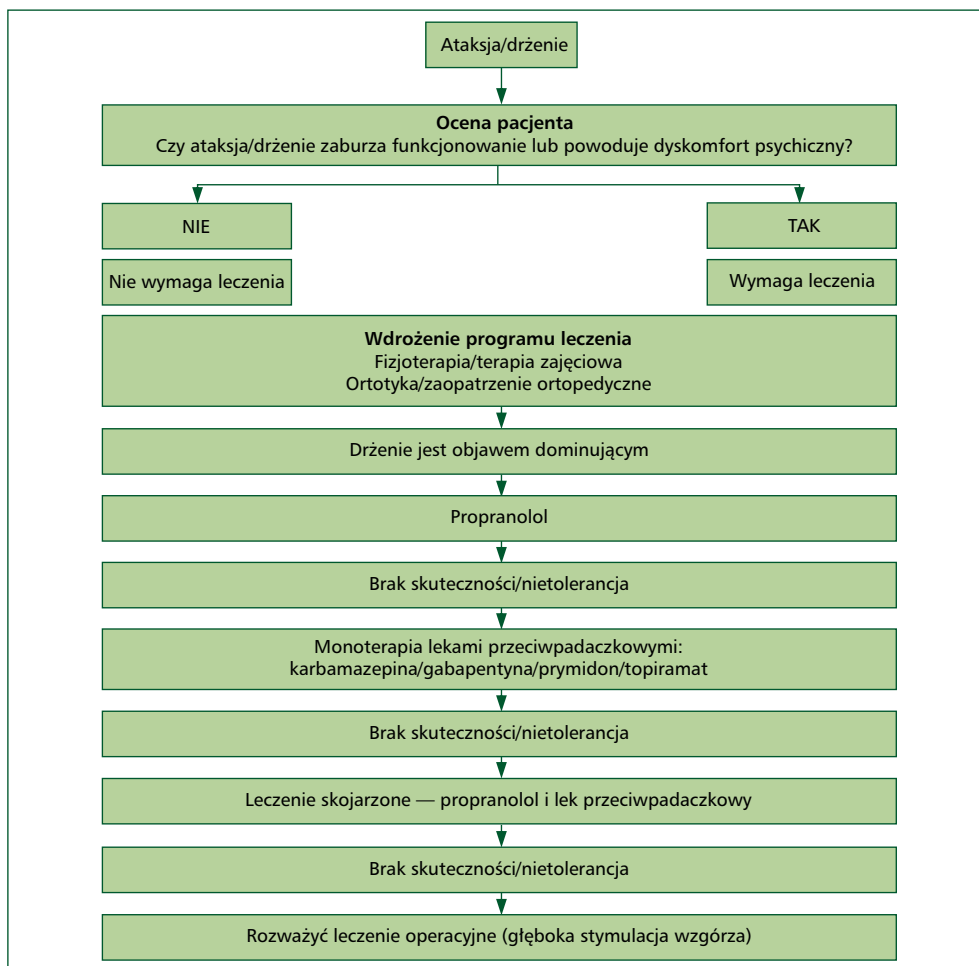
Ataksja, czyli niezborność lub bezład, to zespół objawów zaburzeń koordynacji ruchów kończyn, tułowia i chodu. Może być wywołana przez dysfunkcje mózdzku i jego połączeń lub uszkodzenie wstępujących dróg czuciowych — szczególnie dróg proprioceptywnych. Klinicznie przejawia się zaburzeniami koordynacji, dysmetrią i dysdiadochokinazą kończyny/kończyn, tułowia i chodu. Prowadzi ona do różnego stopnia niepełnosprawności — od niewielkich zaburzeń sprawności manualnej, do ciężkich zaburzeń uniemożliwiających samodzielny chód lub nawet utrzymanie pozycji siedzącej [18]. Objawów ataksji doświadcza około 80% chorych na SM. Szczególnie często występuje u osób z przewlekłym postępującym przebiegiem choroby [19, 20]. Ataksji zwykle towarzyszy drżenie [21], występujące głównie wskutek uszkodzenia mózdzku i/lub wzgórza. Szacuje się, że drżenie występuje u 25–60% pacjentów [22]. Może ono dotyczyć kończyn, tułowia, strun głosowych i głowy (titubacje). Zwykle jest to drżenie zamiarowe i pozycyjne, chociaż czasami występuje także drżenie spoczynkowe i czerwiennne [23, 24]. Silne drżenie jest stosunkowo rzadkim objawem w SM; występuje u 3% pacjentów i wiąże się z ciężką niepełnosprawnością [25].

Ataksja w połączeniu z drżeniem to jeden z objawów istotnie upośledzających samodzielne codzienne funkcjonowanie chorych na SM [20].

Ocena i podstawy diagnostyki

Jednym z najważniejszych następstw ataksji i drżenia u chorych na SM jest ich negatywny wpływ na codzienne życie chorych, który jest często oceniany na podstawie ankiet wypełnianych przez pacjentów, a dotyczących zdolności wykonywania czynności życia codziennego — jedzenia, ubierania, chodu itp. [22]. Ataksję zwykle ocenia lekarz w ramach standardowego badania klinicznego, ale jej nasilenie może być dodatkowo określane za pomocą 100-punktowej Międzynarodowej Skali Oceny Ataksji (ICARS, *International Cooperative Ataxia Rating Scale*) [26].

W zależności od podtypu drżenia wykorzystuje się kilka metod do oceny jego nasilenia i wpływu na



Rycina 2. Algorytm postępowania w ataksji i drżeniu w przebiegu stwardnienia rozsianego

życie pacjentów. Większość badaczy ocenia drżenie wyłącznie na podstawie badania klinicznego i prostych testów czynnościowych, na przykład próby palec–nos, picia wody z kubka, Testu 9. Kołków (ang. *9-Hole Peg Test*), pisanie i rysowanie, albo często używają prostej skali, według której klasyfikuje się drżenie jako nieobecne, łagodne, umiarkowane lub ciężkie. Wykorzystywana bywa także podskala drżenia skali stosowanej w chorobie Parkinsona (*UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) [22].

Obiektywne pomiary drżenia i ataksji są możliwe metodami neurofizjologicznymi wykorzystującymi akcelerometry, światło spolaryzowane czy technikę analizy ilościowej ruchu [22].

Zasady postępowania terapeutycznego

Celem terapii powinno być złagodzenie ataksji i zmniejszenie lub zniesienie drżenia, w szczegól-

ności jeśli objawy te zakłócają codzienne, istotne społecznie i zawodowo umiejętności, na przykład mycie, ubieranie, pisanie, komunikację, czynności domowe itd. Leczenie jest bardzo trudne i często ma ograniczoną skuteczność (ryc. 2). Podstawą terapii pozostają postępowanie fizjoterapeutyczne (kinezyterapia i fizykoterapia), terapia zajęciowa oraz zaopatrzenie i pomoce ortopedyczne (obciążające, adaptacyjne, unieruchamiające) [12, 27, 28] (szersze informacje na ten temat pojawią się w przygotowywanym dokumencie „Rehabilitacja w stwardnieniu rozsianym — zalecenia Sekcji Neurorehabilitacji oraz Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego”).

Farmakoterapia ataksji i drżenia

Leczenie farmakologiczne jest często podejmowane i choć nie ma znaczącego wpływu na

Tabela 2.

Leki stosowane w terapii drżenia u pacjentów chorujących na stwardnienie roziane (opracowano na podstawie [20, 27])

Lek	Dawkowanie [mg/d.]	Najczęstsze działania niepożądane
Propranolol	80–320	Bradykardia, zmęczenie, depresja, skurcz oskrzeli, zawroty i bóle głowy, dysfunkcje seksualne
Karbamazepina	400–800	Zmęczenie, zaburzenia funkcji wątroby, zawroty głowy, nudności, hiponatremia, leukopenia, trombocytopenia
Gabapentyna	300–2700	Zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie
Prymidon	62,5–250	Zmęczenie, hipotonia, zaburzenia funkcji wątroby, zawroty głowy, zaburzenia widzenia
Topiramát	50–100	Zmęczenie, zawroty głowy, ataksja, zaburzenia mowy, zaburzenia czucia, zaburzenia funkcji poznawczych, depresja, nudności, podwójne widzenie

objawy ataksji, to może złagodzić nasilenie drżenia. Niestety także w przypadku drżenia bywa mało skuteczne lub wiąże się z uciążliwymi objawami niepożądanymi (tab. 2) [20, 27].

Propranolol może zmniejszać nasilenie drżenia i istotnie wpływa na poprawę funkcjonalną w pewnej grupie chorych [27, 29].

Leki przeciwpadaczkowe powinno się rozważać jako leki zmniejszające drżenie w przebiegu SM [27]. Pewne pozytywne efekty wykazywano podczas stosowania karbamazepiny [30], gabapentyny, prymidonu [31] czy topiramatu [32, 33].

U chorych na SM wiele objawów neurologicznych (w tym drżenie) może ulegać nasileniu pod wpływem stresu, dlatego warto podjąć próbę terapii drżenia lekami o działaniu uspokajającym, takimi jak hydroksyzyna, klonazepam czy buspiron [28, 34].

Leczenie operacyjne

W bardzo trudnych przypadkach ataksji i drżenia możliwe jest zastosowanie leczenia operacyjnego — talamotomii stereotaktycznej. Poprawa funkcjonalna po zabiegu talamotomii jest zmienna, a interwencja chirurgiczna może się wiązać z powikłaniami neurologicznymi (m.in. niedowład połowiczny, dyzartria, afazja, depresja, drgawki, krwotok śródmózgowy). Dobre wyniki wstępne osiągnęto za pomocą stereotaktycznej talamotomii z zastosowaniem noża gamma, ale niezbędne są dalsze badania kliniczne z randomizacją pozwalające ocenić skuteczność i bezpieczeństwo tej metody.

Poprawa funkcjonalna częściej występuje po zabiegu głębokiej stymulacji mózgu i zabieg ten

jest lepiej tolerowany, ale efekt terapeutyczny może się zmniejszać z upływem czasu. Rodzaj interwencji powinien indywidualnie wybierać specjalistyczny zespół neurochirurgów [12, 16, 18, 20, 27, 35–37].

REKOMENDACJA 2.

- Chorym na stwardnienie roziane, u których występuje drżenie lub ataksja, powinno się zalecać systematyczne stosowanie fizjoterapii i terapii zajęciowej, dostosowanych do aktualnego stanu klinicznego chorego.
- W leczeniu farmakologicznym drżenia w przebiegu stwardnienia rozianego należy rozważyć terapię propranololem, a w przypadku jego nieskuteczności — monoterapię lekami przeciwpadaczkowymi: karbamazepiną, gabapentyną, prymidonem lub topiramatem. W przypadku braku skuteczności monoterapii można zastosować leczenie skojarzone — propranololem i lekiem przeciwpadaczkowym.
- W przypadku drżenia, które zaburza codzienne funkcjonowanie, nie reaguje na leczenie farmakologiczne lub gdy leczenie farmakologiczne przebiega z nasilonymi działaniami niepożądanymi, można rozważyć leczenie operacyjne (głęboka stymulacja wzgórza).

ZMĘCZENIE

Definicja i znaczenie kliniczne

Zmęczenie jest definiowane jako subiektywne odczucie braku energii do rozpoczęcia i podtrzymywania dowolnej aktywności, pozostające bez związku z depresją lub osłabieniem siły mięśniowej [38, 39]. Pojawia się już po niewielkiej aktywności fizycznej czy umysłowej i trwa dłużej niż u osób zdrowych. Towarzyszy mu uczucie „wszechgarniającej niemocy”. Sen bądź wypoczynek nie obniżają jego natężenia [40]. Charakterystyczną cechą zmęczenia towarzyszącego SM jest istotny i długotrwały wpływ na jakość życia oraz jego nasilenie się pod wpływem ciepła (objaw Uhthoffa)

[38, 41]. Zmęczenie jest jednym z najczęstszych objawów SM. Szacuje się, że występuje u ponad połowy chorych, a u 70–95% jest jednym z trzech dominujących objawów [42–44].

Ocena i podstawy diagnostyki

Podstawą rozpoznania zespołu zmęczenia są wywiad, badanie przedmiotowe i przesiewowe badania laboratoryjne, a ponadto konieczne jest wykluczenie depresji i dodatkowych przyczyn organicznych (np. niedokrwistości, chorób serca, nerek czy niedoczynności tarczycy). W rozpoznaniu i ocenie zmęczenia pomocne są różne skale i kwestionariusze. Do najczęściej stosowanych należą Skala Ciężkości Zmęczenia (FSS, *Fatigue Severity Scale*), zmodyfikowana Skala Oddziaływania Zmęczenia (MFIS, *Modified Fatigue Impact Scale*) [40] oraz skale samooceny, do których należą VAS i Skala Samooceny Zmęczenia (BFI, *Brief Fatigue Inventory*) [40, 45].

Zasady postępowania terapeutycznego

Leczenie zmęczenia jest mało skuteczne, a farmakoterapia przynosi niewielką poprawę. W metaanalizach wielu badań klinicznych, w których oceniano skuteczność różnych leków (takich jak m.in. amantadyna, modafinil, karnityna, metylfenidat czy pemolina), nie wykazano ich wyraźnej skuteczności [46]. Obecnie najczęściej stosuje się amantadynę i modafinil (ten ostatni lek nie jest dostępny w Polsce). Pemolina i metylfenidat, ze względu na

duży potencjał uzależniający, nie są już stosowane. Zachęcające wyniki zaobserwowano po zastosowaniu alfakalcidolu (analogu witaminy D) [47] oraz famprydyny, wpływającej na zmęczenie fizyczne i koncentrację uwagi [48]. Żaden z tych leków nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu (tj. w zespole zmęczenia występującym w SM). Są one jednak dość szeroko stosowane zgodnie z opiniami ekspertów. Dotychczas nie stwierdzono jednoznacznie korzystnego wpływu kanabinoidów na zmęczenie w SM. Korzystne są natomiast odpowiedni do możliwości danego pacjenta stopniowany program ćwiczeń fizycznych, terapia poznawczo-behawioralna oraz trening oszczędzania energii [49]. Istotne są także aktywność fizyczna, rehabilitacja, psychoterapia oraz unikanie czynników mogących nasilać zmęczenie, takich jak gorączka, lęk, depresja, ból, zaburzenia snu, czy niektórych leków, na przykład opiatów czy benzodiazepin (tab. 3, ryc. 3).

REKOMENDACJA 3.

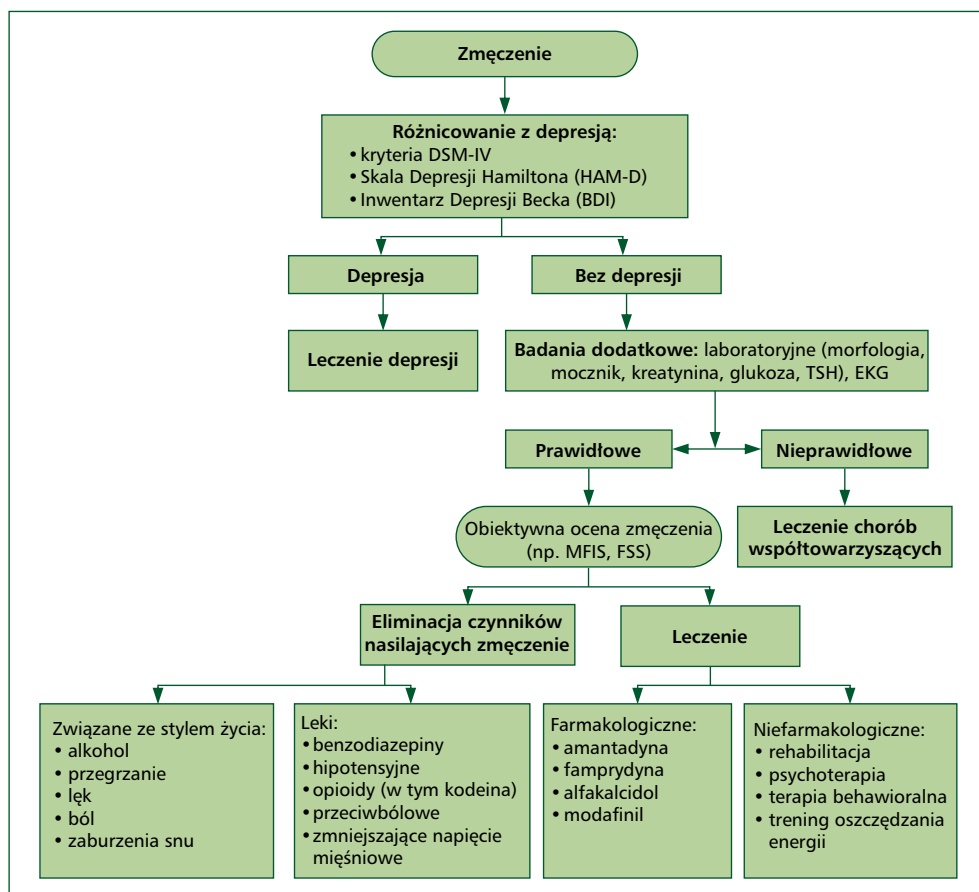
- W przypadku rozpoznaniu u chorego na stwardnienie rozsiane zespołu zmęczenia należy zalecić eliminację/ograniczenie wpływu czynników nasilających zmęczenie oraz dostosować postępowanie do aktualnego stanu klinicznego pacjenta.
- W zespole zmęczenia w przebiegu stwardnienia rozsianego powinny być stosowane odpowiednia do potrzeb chorego aktywność fizyczna, rehabilitacja oraz trening oszczędzania energii.
- Leczenie farmakologiczne zespołu zmęczenia w przebiegu stwardnienia rozsianego rzadko przynosi zadowalającą poprawę, ale zaleca się próbę zastosowania amantadyny, alfakalcidolu lub famprydyny.

Tabela 3.

Leki stosowane w leczeniu zmęczenia i ich najczęstsze działania niepożądane

Lek	Dawkowanie	Najczęstsze działania niepożądane	Uwagi
Amantadyna	100–200 mg/dobę lub 100 mg rano i w południe	Bezsenność, koszmary nocne, lęk, obrzęk kostek, sinica marmurkowata, hipotonia ortostatyczna, bóle i zawroty głowy	Przed rozpoczęciem leczenia oraz po 1 i 3 tygodniach od jego rozpoczęcia należy wykonać EKG i określić odstęp QT w celu zapobiegania wystąpieniu <i>torsade de pointes</i>
Modafinil	200–400 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych — rano i w południe	Bóle i zawroty głowy, niepokój, podniecenie, skłonność do agresji, bezsenność, jadłowstręt	Nie zaleca się stosowania u chorych z przerostem lewej komory serca, chorobą niedokrwinną serca, zaburzeniami rytmu serca i u chorych z psychozami
Famprydyna	20 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych	Bezsenność, drgawki, niepokój, bóle i zawroty głowy, zaburzenia równowagi	Nie zaleca się stosowania u chorych z napadami drgawkowymi w wywiadzie
Alfakalcidol	1 µg/dobę	Hiperfosfatemia i wzrost stężenia wapnia we krwi (zwapnienia tkanek miękkich)	Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leków moczopędnych, glikozydów naparstnicy i preparatów wapnia

EKG — elektrokardiografia



Rycina 3. Algorytm postępowania w zespole zmęczenia u chorych na stwardnienie rozsiane; DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*) — Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wydanie piąte; HAM-D — *Hamilton Depression Rating Scale*; BDI — *Beck Depression Inventory*; MFIS — *Modified Fatigue Impact Scale*; FSS — *Fatigue Severity Scale*; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tarczycy; EKG — elektrokardiografia

NEUROGENNA DYSFUNKCJA DOLNYCH DRÓG MOCZOWYCH

Definicja i znaczenie kliniczne

Neurogenna dysfunkcja dolnych dróg moczowych (tzw. pęcherz neurogenny) obejmuje zaburzenia czynności mięśni pęcherza moczowego i mięśnia zwieracza cewki moczowej.

Częstość występowania zaburzeń czynności dróg moczowych u chorych na SM wynosi od 5% w początkowym okresie do ponad 90% po 10 latach trwania choroby [50–52]. Obraz kliniczny zależy od lokalizacji uszkodzenia [51, 53, 54]:

- uszkodzenie mózgu powyżej mostu zaburza świadomą kontrolę nad czynnością pęcherza, niezmienną pozostaje czynność odruchowa. Występują objawy nietrzymania moczu z nad-

aktywnością pęcherza — pęcherz opróżnia się zbyt szybko i zbyt często, przy niewielkiej objętości moczu;

- uszkodzenie rdzenia kręgowego między mostem a odcinkiem szyjnym rdzenia kręgowego powoduje nadaktywność pęcherza moczowego, z towarzyszącym nietrzymaniem moczu. Obraz kliniczny jest podobny do obserwowanego w przypadku uszkodzeniach mózgu powyżej mostu z wyjątkiem tego, że zwieracz zewnętrzny może się paradoksalnie zamykać. Jeśli wypieracz i zwieracz zewnętrzny pęcherza staną się spastyczne w tym samym czasie, to chory czuje potrzebę oddawania moczu, ale oddaje tylko niewielką jego objętość (dysynergia wypieraczowo-zwieraczowa pęcherza);

- uszkodzenie korzeni nerwowych w odcinku krzyżowym zaburza opróżnianie pęcherza moczowego i prowadzi do nieodczuwania jego wypełnienia. Pęcherz jest wiotki, pozbawiony czynności odruchowej. Chorzy są narażeni na zatrzymanie dużych objętości moczu, co sprzyja infekcjom i wtórnemu uszkodzeniu nerek w wyniku refluksu pęcherzowo-moczowodowego;
- w praktyce klinicznej najczęściej obserwuje się formy mieszane zaburzeń funkcji pęcherza.

Ocena i podstawy diagnostyki

Podstawą oceny funkcji dolnych dróg moczowych w diagnostyce ich zaburzeń jest prowadzony przez pacjenta dzienniczek mikcji. Zaleca się konsultację urologa oraz badanie ultrasonograficzne (USG) dróg moczowych (koniecznie z oceną objętości moczu zalegającej po mikcji [PVR, *post void residual urine*]). Dopuszczalne PVR u dorosłych wynosi poniżej 100 ml lub mniej niż 25% wyjściowej pojemności pęcherza. Do ustalenia właściwego rozpoznania i terapii niezbędne bywa również badanie urodynamiczne. Postępowanie w neurogennej dysfunkcji dolnych dróg moczowych obejmuje (wg [12, 52, 55–57]):

- badanie ogólne moczu: gdy obecne są objawy dyzuryczne lub w przypadku pogorszenia stanu neurologicznego (wykluczenie pseudorzutu);
- posiew moczu w przypadku infekcji;
- ocenę PVR — nie rzadziej niż co 12 miesięcy lub w przypadku zmiany obrazu klinicznego (ważne są właściwe nawodnienie pacjenta przed badaniem, ocena USG lub pomiar po zacewnikowaniu);
- oznaczenie stężenia kreatyniny i współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) w surowicy;
- kontrolne badanie urodynamiczne (tylko w przypadku pogarszania się funkcji nerek lub nieskuteczności stosowanej terapii);
- w przypadku podejrzenia uszkodzenia nerek: scyntygrafia nerek, cystografia, urografia;
- konsultację urologiczną, jeśli występują wskazania kliniczne.

Zasady postępowania terapeutycznego

Postępowanie w zaburzeniach gromadzeniu moczu (wg [12, 52, 57, 58])

Najczęściej obserwuje się nadreaktywność wywieracza. Działania terapeutyczne zmierzają do zahamowania nadmiernej czynności skurczowej pęcherza oraz do wzmocnienia mechanizmów zamykających cewkę moczową (zwiększenie oporu podpęcherzowego).

Metody nefarmakologiczne obejmują:

- planowane częste przyjmowanie płynów w małych ilościach;
 - ograniczenie spożywania płynów, zależnie od sytuacji (np. przed wyjściem z domu);
 - postępowanie fizjoterapeutyczne (ćwiczenia mięśni dna miednicy małej, elektrostymulacja);
 - wkładki absorpcyjne.
- Postępowanie farmakologiczne (tab. 4) obejmuje stosowanie poniższych leków (wg 57, 59–62):
- cholinolitycznych: skopolaminy, solifenacyny, darifenacyny;
 - spazmolitycznych: oksybutyniny;
 - alfa-adrenomimetycznych: pseudoefedryny, midodryny, duloksetyny;
 - mirabegronu;
 - trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych: amitryptyliny, doksepiny;
 - fezoterodyny;
 - desmopresyny (DDAVP, *1-deamino-8-D-arginine vasopressin*) (w celu ograniczenia nocnego oddawania moczu);
 - podawanych dopęcherzowo — BoNT-A wstrzykiwanej podśluzówkowo w ścianę pęcherza w dawkach 100, 200 i 300 jm. Skuteczność takiej terapii wynosi ponad 60%. Jedno podanie łagodzi objawy na około 9 miesięcy.

Postępowanie w zaburzeniach opróżniania pęcherza (przy PVR > 100 ml)

Istotą terapii zaburzonego opróżniania pęcherza jest ułatwienie oddawania moczu przez zmniejszenie oporu cewkowego. W postępowaniu nefarmakologicznym stosuje się [55, 57, 63]:

- cewnikowanie (przerwywane samocewnikowanie, założenie cewnika na stałe, cewnikowanie nadłonowe);

Tabela 4.

Farmakoterapia upośledzonego gromadzenia moczu

Lek	Mechanizm działania	Dawkowane	Działania niepożądane	Uwagi
Skopolamina	Antagonista M ₁ –M ₅ , działanie obwodowe i ośrodkowe	10–30 mg/dobę p.o.	Objawy atropinopodobne: suchoch w jamie ustnej, zaparcia, zaburzenia łaknienia, zawroty głowy, nudności, zaburzenia akomodacji, spowolnienie psychoruchowe	Nie podawać w przypadku retencji moczu, w jaskrze, w niedrożności porażennej jelit
Solifenacyna	Kompetencyjny antagonist M ₃ /M ₂	5–10 mg/dobę p.o. 7,5–15 mg/dobę p.o.		Mozna podawać we wlewkach do pęcherza
Darifenacyna	Lek spazmolytyczny—działanie bezpośrednie na mięśnie pęcherza, antagonist M ₁	5–15 mg/dobę p.o. w dawkach podzielonych		
Oksybutynina				
Pseudoefedryna		60–240 mg/dobę p.o. w dawkach podzielonych	Pobudzenie psychoruchowe, tachykardia, bóle głowy, zatrzymanie moczu, wzrost RR	
Midodryna	Alfa ₁ -adrenomimetyk	1,25–7,5 mg/dobę p.o. w dawkach podzielonych	Zaburzenia snu, lęk, splątanie, bradykardia, wzrost RR, świąd, dreszcze, zatrzymanie moczu	
Duloksetyna		30–90 mg/dobę p.o.	Nudności, bóle głowy, suchoch w jamie ustnej, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, SIADH, obniżenie libido, bezsenność, splątanie	Ostrożnie stosować u chorych na padaczkę i z nadciśnieniem tętniczym
Amitryptylina	Inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, działanie cholinolityczne	25–100 mg/dobę p.o. w dawkach podzielonych	Nasila próchnicę, suchoch w jamie ustnej, splątanie, ból brzucha, zawroty i bóle głowy, drgawki, zaburzenia akomodacji	Przeciwskazana w porfirii, 14 dni po podawaniu inhibitorów MAO, możliwy zespół odstawienny po dłuższym stosowaniu: pobudzenie, bezsenność, drażliwość, pocenie się
Doksepina		30–100 mg/dobę p.o. w dawkach podzielonych	Senność, bóle i zawroty głowy, splątanie, zaburzenia akomodacji, spadki RR, tachykardia	Możliwe objawy pozapiramidowe, w przypadku większych dawek — późne dyskinezy
Mirabegron	Wzrost stężenia cAMP — bezpośrednio rozluźnia mięśnie gładkie, agonista receptora β ₃ -adrenergicznego	50 mg/dobę	Tachykardia, migotanie przedsionków, bezsenność, obrzęk powiek, nudności, zaparcia, biegunka, alergiczne zapalenie naczyń	Zmniejszenie częstości mikcji, istotny wpływ na parcie nagłaże — ostrożnie stosować u pacjentów z utrudnieniem oddawania moczu
Fezoterodyna	Kompetencyjny antagonist M ₁ –M ₅	4–8 mg/dobę p.o.	Zatrzymanie moczu, atonia jelit	Aktywny metabolit: pochodna 5-hydroksymetylowa, nie podawać w przypadku retencji moczu, w jaskrze, w niedrożności porażennej jelit, w miastonii
Desmopresyna	Analog ADH	60–240 µg/dobę s.i. przed snem	Zwiększenie masy ciała, zaburzenia pamięci, równowagi, drgawki, nudności, wymioty, bóle głowy, brzucha, hiponatremia	Podawana w nikturii, przeciwskazana w SIADH, w przypadku niewydolności serca i innych chorób wymagających podawania diuretyków

p.o. (per os) — doustnie; MAO — monoaminoooksydaza; cAMP (cyclic adenosine monophosphate) — cykliczny adenozynomonofosforan; ADH (antidiuretic hormone) — hormon antydiuretyczny; SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) — zespół niewłaściwego wydzielenia hormonu antydiuretycznego (wazopresyny); s.i. (sub linguam) — podjęzykowo

- leczenie operacyjne przeznaczone dla pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby, nie-ropujących poprawy czynnościowej: przecięcie zwieracza zewnętrznego cewki moczowej, przecięcie nerwu sromowego.

Samocewnikowanie jest postępowaniem z wyboru, gdy PVR przekracza 100 ml. W zależności od potrzeb wykonuje się je 3–6 razy/dobę (co 3–6 h). Nie można dopuścić do przekroczenia objętości pęcherza powyżej 400 ml. Dostępne są refundowane jednorazowe zestawy do samocewnikowania. Optymalny rozmiar cewnika to 12–14 F.

Założenie cewnika przezcewnkowego na stałe (np. cewnika Foleya) powinno być stosowane krótkoterminowo. Metoda ta nie jest leczeniem z wyboru i takie leczenie nie powinno trwać dłużej niż 3 miesiące, gdyż może być istotną przyczyną infekcji dróg moczowych, obejmujących cewkę moczową, pęcherz moczowy i nerki.

Cewniki zewnętrzne umożliwiają skuteczną kontrolę trzymania moczu. Ich długotrwałe używanie nie zwiększa ryzyka infekcji, jednak konieczne jest zachowanie higieny i leczenie pęcherza nadaktywnego.

Cewnik nadłonowy jest alternatywą dla długoterminowego stosowania cewnika wewnętrznego, powinien być zmieniany regularnie raz w miesiącu.

W leczeniu farmakologicznym (tab. 5) stosuje się następujące grupy leków (wg [12, 52, 57]):

- leki alfa-adrenolityczne: prazosynę, doksazosynę, tetrazosynę, afluzosynę, tamsulozynę;
- inhibitory esterazy acetylocholinowej: neostygmę, pirydostygmę;
- leki zmniejszające opór cewkowy (leki obniżające napięcie mięśniowe): baklofen, tyzanidynę, diazepam;
- BoNT-A podawaną do mięśnia zwieracza zewnętrznego cewki. Lek jest stosowany jako leczenie drugiej linii [62, 64–66].

Postępowanie w zaburzeniach mieszanych — dyssynergia zwieraczowo-wypieraczowa (przy PVR > 200 ml) (wg [52, 57])

Działania lecznicze zmierzają do zmniejszenia nadmiernej czynności skurczowej pęcherza oraz do ułatwienia odpływu moczu (zmniejszenia oporu podpęcherzowego).

Tabela 5.

Farmakoterapia zaburzeń opróżniania pęcherza moczowego

Lek	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane	Uwagi
Doksazosyna	Selektywny, konkurencyjny α_1 -adrenolityk	1–8 mg/dobę	Hipotonia, senność, zawroty głowy, nieostre widzenie, tachykardia, duszność, kaszel, nudności, suchość w jamie ustnej	Pierwsze dawki mogą znacznie obniżyć RR, objawy ortostatyczne, ostrożnie łączyć z inhibitorami PDE-5
Prazosyna		1–15 mg p.o. w dawkach podzielonych		
Tetrazosyna		1–5 mg/dobę p.o.		
Afluzosyna		10 mg/dobę p.o.		
Tamsulozyna		0,4 mg/dobę p.o.		
Neostygmina	Odwracalny inhibitor esterazy acetylocholinowej (inaktywującej ACh)	4–6 mg/dobę i.m., i.v., s.c.	Objawy muskarynowe: nudności, wymioty, ślinotok, biegunka, bóle brzucha, zaburzenia akomodacji, łzawienie	Ostrożnie stosować w: astmie, COPD, zaburzeniach rytmu serca i przewodzenia
Pirydostygmina		30–180 mg/dobę p.o. w dawkach podzielonych		
Baklofen	Agonista receptorów GABA-B	10–75 mg p.o. w dawkach podzielonych	Niepokój psychoruchowy, stany psychotyczne, napady drgawkowe, zawroty głowy	Ostrożnie u chorych na padaczkę
Tyzanidyna	Agonista receptora α_2 -adrenergicznego	4–24 mg/dobę p.o. w dawkach podzielonych	Suchość w jamie ustnej, bradykardia, senność, zawroty głowy, osłabienie siły mięśniowej, nudności	Uwaga na spadki RR na początku terapii, w przypadku nagłego odstawienia leku możliwe niekontrolowane wzrosty RR
Diazepam	Kompleks receptorowy — GABA-A i kanały chlorkowe	2–30 mg/dobę p.o. w dawkach podzielonych	Splątanie, senność, zawroty głowy, niewyraźna mowa, podwójne widzenie, osłabienie siły mięśniowej, duszność	Ryzyko uzależnienia

RR — ciśnienie tętnicze; PDE-5 (phosphodiesterase 5) — fosfodiesteraza typu 5; p.o. (per os) — doustnie; ACh — acetylocholina; i.m. (intramuscular) — domięśniowo; i.v. (intravenous) — dożylnie; s.c. (subcutaneous) — podskórnice; COPD (chronic obstructive pulmonary disease) — przewlekła obturacyjna choroba płuc; GABA (gamma aminobutyric acid) — kwas gammaaminomasłowy

W postępowaniu niefarmakologicznym stosuje się cewnikowanie (początkowo samocewnikowanie, następnie cewnik na stałe) — jak opisano powyżej.

W ramach farmakoterapii stosuje się:

- leki cholinolityczne;
- leki zmniejszające opór cewkowy (leki zmniejszające napięcie mięśniowe);
- BoNT podawaną dopęcherzowo.

Należy pamiętać, że w przypadkach zaburzeń opróżniania pęcherza zwiększenie ciśnienia przez podawanie leków cholinomimetycznych (betanechol, karbachol, ubretid, metoklopramid, distygmina, debridat) jest nieskuteczne, a stosowanie próby Valsalvy — wręcz niebezpieczne, gdyż może prowadzić do uszkodzenia nerek. Manewr Credego, czyli ucisk wypełnionego pęcherza z zewnątrz w celu wywołania mikcji, nie jest wskazany — nie wywołuje całkowitego opróżnienia pęcherza i może prowadzić do powstawania refluksów pęcherzowo-moczowodowych z powodu patologicznie wysokich ciśnień mikcyjnych.

Stymulacja zewnętrzna (ang. *triggered voiding reflex*), polegająca na opukiwaniu okolicy nadłonowej, drapaniu po udzie lub podrażnieniu okolicy odbytu w celu sprowokowania skurczu wypieracza, nie powinna być rutynowo zalecana. Powoduje odruchowy skurcz wypieracza oraz zwieracza (dysynergię), co prowadzi do powstania bardzo wysokich ciśnień mikcyjnych i zwiększa zaleganie moczu. Wyjątkowo może być zalecana po wcześniejszym badaniu urodynamicznym.

REKOMENDACJA 4.

- W przypadku zaburzeń funkcji dolnych dróg moczowych w przebiegu stwardnienia rozsianego należy stosować niefarmakologiczne i farmakologiczne metody terapii.
- Chorym na stwardnienie rozsiane należy zalecać prowadzenie dzienniczka mikcji.
- Postępowanie przy diagnozowaniu i leczeniu zaburzeń funkcji dolnych dróg moczowych w przebiegu stwardnienia rozsianego powinno być dostosowane do stanu klinicznego pacjenta. Ponadto wskazane są okresowe badania funkcji układu moczowego — badania biochemiczne, USG jamy brzusznej z oceną objętości moczu zalegającego po mikcji (PVR, *post void residual urine*).
- U chorych na stwardnienie rozsiane ocenę PVR należy wykonywać nie rzadziej niż co 12 miesięcy lub w przypadku wystąpienia nowych objawów dysfunkcji dolnych dróg moczowych. Jeśli PVR przekracza 100–150 ml, to chorzy wymagają pilnie:
 - badania urodynamicznego, jeśli nie wykonano go wcześniej;

- farmakoterapii doustnej/samocewnikowania;
- podania toksyny botulinowej — w przypadku nieskuteczności farmakoterapii doustnej;
- założenia cewnika nadłonowego — w przypadku nieskuteczności farmakoterapii doustnej oraz braku możliwości samocewnikowania.

NEUROGENNE ZABURZENIA CZYNNOŚCI JELITA GRUBEGO

Definicja i znaczenie funkcjonalne

Neurogenne zaburzenia czynności jelita grubego u chorych na SM obejmują zaparcia, nagłą konieczność oddania i nietrzymanie stolca. Zaburzenia czynności jelita grubego stwierdza się u 39–73% chorych na SM. Ich częstość zależy od zaawansowania i czasu trwania choroby. Istotnie obniżają jakość życia [67–69]. Do zaparcia prowadzą uszkodzenie włókien przywspółczulnych S2–S4 z niedoczulicą okolicy odbytu i odbytnicy, dysynergia mięśni dna miednicy, osłabienie mięśni ścian brzucha, upośledzony odbytniczo-odbytowy odruch hamowania (RAIR, *rectoanal inhibitory reflex*). Zaburzenia te mogą być nasilane przez niewłaściwą dietę (np. zbyt mała ilość błonnika), niedostateczne nawodnienie, czynniki behawioralne oraz niektóre leki, na przykład cholinolityczne, niektóre przeciwdepresyjne i stosowane w terapii spastyczności.

Mechanizmy odpowiedzialne za nietrzymanie stolca to: upośledzony RAIR, osłabienie mięśnia zwieracza odbytu, brak świadomej kontroli nad defekacją (występujące w przypadku uszkodzenia płatów czołowych), niedoczulica okolicy odbytu, brak neurogennej kontroli nad perystaltyką jelita grubego (w przypadku uszkodzenia włókien współczulnych Th5–L2), zaburzona podatność odbytnicy na rozciąganie [69–72].

Ocena i podstawy diagnostyki

W celu wstępnej oceny klinicznej zaburzeń oddawania stolca wskazane jest zalecenie pacjentowi prowadzenia przez co najmniej 14 dni dzienniczka dokumentującego zaburzenia czynności jelita grubego. Wszystkich pacjentów powinno się zbadać *per rectum* i w czasie przedmiotowego badania neurologicznego ocenić u nich czucie w okolicy kroczka i odbytu. Należy wykluczyć inne przyczyny dysfunkcji jelita grubego (konsultacja gastroenterologiczna) [69, 71].

Tabela 6.

Farmakoterapia neurogennych zaburzeń czynności jelita grubego

Lek	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane	Uwagi
Laktuloza	Substancja osmotycznie czynna, zwiększenie ilości płynów w świetle jelita	15 mg/dobę <i>p.o.</i> (667 mg/ml)	Bóle brzucha, nagła potrzeba oddania stolca, zaburzenia elektrolitowe, odwodnienie	Ulega fermentacji w jelitach, znaczne obniżenie pH, wzrost objętości treści okrężnicy, ostrożnie przy nietolerancji laktozy
Makrogol		10 g/dobę rano		Glikole polietylenowe, PEG, postępowanie uzupełniające do właściwej diety
Bisakodyl	Bezpośrednie drażnienie śluzówki i pobudzenie zakończeń nerwowych splotów podśluzówkowych i mięśniowych, na zasadzie osmozy zwiększa ilość płynów w jelitach	10 mg/dobę <i>p.r.</i> lub <i>p.o.</i>	Odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, zawroty głowy, omdlenia, bóle brzucha, biegunka	Nie powinno się stosować w terapii przewlekłej
Loperamid	Antagonista receptorów opioidowych w jelitach, uwalniając ACh i PGE, zmniejsza perystaltykę, zwiększa resorpcję wody, zwiększa spoczynkowe napięcie zwieracza odbytu	4 mg/dobę <i>p.o.</i>	Bóle i zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, zaparcia, bezsenność, zwężenie żrenic, wzdęcia	Nie podawać w ostrych zapaleniach jelit: rzekombłoniastym i w rzucie choroby Crohna
Prukalopryd	Wysoce selektywny antagonist receptoru 5-HT ₄ , pobudza perystaltykę	2 mg/dobę <i>p.o.</i>	Bóle głowy, nudności, biegunka, bóle brzucha	Nie podawać w ostrych zapaleniach jelit: rzekombłoniastym i w rzucie choroby Crohna, zarejestrowany jedynie u kobiet

p.o. (*per os*) — doustnie; PEG (*percutaneous endoscopic gastrostomy*) — przeszczona gastrostomia endoskopowa; *p.r.* (*per rectum*) — doodbytniczo; ACh — acetylocholina; PGE — prostaglandyna

Zasady postępowania terapeutycznego

Zaparcia (wg [12, 56, 57, 69, 71, 73]):

- zapobieganie zaparciom poprzez modyfikację diety (zwiększenie zawartości błonnika w diecie do 20–30 g/d.);
- zapewnienie odpowiedniego nawodnienia ($\geq 1,5$ l/d.);
- terapia behawioralna: stałe pory posiłków, terapie typu *biofeedback* ukierunkowane na czynność jelita grubego;
- stosowanie lewatyw;
- unikanie leków mogących nasilać zaparcia;
- metody farmakologiczne: leki przeczyszczające: bisakodyl, laktuloza lub glikol polietylenowy, prukalopryd — w przypadku nieskuteczności leków przeczyszczających.

Nietrzymanie stolca (wg [57, 69]):

- rozważyć odstawienie leków wpływających na zmniejszenie konsystencji stolca, na przykład takich jak metformina, statyny;

- zalecić modyfikację zachowań dietetycznych: zmniejszenie konsumpcji kofeiny, alkoholu, produktów słodzonych sorbitolem;
- farmakoterapia — loperamid.
- Zasady farmakoterapii podsumowano w tabeli 6.

REKOMENDACJA 5.

- W przypadku zaburzeń oddawania stolca w przebiegu stwardnienia rozsianego konieczne jest wykluczenie innych przyczyn dysfunkcji jelita grubego.
- Pacjentom należy zalecać prowadzenie dzienniczka kontroli oddawania stolca, ponadto zaleca się terapie niefarmakologiczne oraz kontrolowane leczenie farmakologiczne (przewlekłe stosowanie może prowadzić do utrwalenia zaburzeń perystaltyki i konieczności nawykowego przyjmowania leków).

ZABURZENIA SEKSUALNE

Definicja i znaczenie kliniczne

Zaburzenia seksualne u chorych na SM dotyczą około 75% mężczyzn i około 50% kobiet [55, 74–76]. Obejmują one wszystkie rodzaje zaburzeń seksualnych.

Wśród zaburzeń czynności płciowych u mężczyzn wyróżnia się zaburzenia wzwodu, zaburzenia wytrysku i niemożność osiągnięcia orgazmu. Najczęściej występują zaburzenia erekcji (aż do 100%) [77, 78].

U kobiet najczęstszymi zaburzeniami seksualnymi są zaburzenia pożądania, zaburzenia orgazmu, bolesne współżycie (w wyniku zaburzeń czucia lub nieprawidłowego nawilżenia ścian pochwy), zaburzenia czucia (bolesne parestezje, zniesione czucie) oraz dysfunkcje będące wynikiem zaburzeń hormonalnych [77, 78].

Ocena i podstawy diagnostyki

Podstawami diagnostyki są dokładnie zebrany wywiad i badanie neurologiczne. Postępowanie diagnostyczne obejmuje (wg [55, 75]):

- identyfikację dodatkowych czynników mogących powodować zaburzenia seksualne, na przykład chorób ogólnoustrojowych, stosowanych leków;
- konsultacje specjalistów z innych dziedzin (ginekolog, urolog, endokrynolog, internista, chirurg naczyniowy, itd.) w celu wykluczenia przyczyny organicznej (niezwiązanej z układem nerwowym) mogącej prowadzić do wystąpienia zaburzeń seksualnych;
- wskazane jest zasięgnięcie opinii psychiatry, psychologa i seksuologa.

Zasady postępowania terapeutycznego

Postępowanie terapeutyczne obejmuje działania nefarmakologiczne i farmakoterapię (wg [12, 56, 57]).

Postępowanie nefarmakologiczne:

- usunięcie przyczyn mogących nasilać dysfunkcje seksualne, takich jak męczliwość, depresja, spastyczność, ból, suchość pochwy, zaburzenia czynności pęcherza moczowego i zaburzenia oddawania stolca;
- unikanie leków mogących nasilać zaburzenia seksualne (np. beta-adrenolityki, część leków przeciwdepresyjnych);
- psychoterapia, terapia wspierająca — zarówno dla pacjenta, jak i jego partnera/partnerki.

Postępowanie farmakologiczne:

- leczenie zaburzeń erekcji: selektywne inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5, *phosphodiesterase 5*): sildenafil, wardenafil, awanafil i tadalafil, apomorfina przyjmowana podjęzykowo — w przypadkach nietolerancji lub nieskuteczności inhibitorów PDE-5; alprostadil podawany docewkowo;
 - farmakoterapia u kobiet: preparaty estrogenowe.
- Zasady farmakoterapii zaburzeń seksualnych podsumowano w tabeli 7.

REKOMENDACJA 6.

- W przypadku wystąpienia zaburzeń seksualnych u chorych na stwardnienie rozsiane wskazane są diagnostyka i konsultacje specjalistyczne służące wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń seksualnych.
- U chorych na stwardnienie rozsiane należy określić i modyfikować czynniki nasilające zaburzenia seksualne, a leczenie powinno obejmować różne formy terapii (psychoterapię, terapię behawioralną, terapię wspierającą dla par, farmakoterapię).

BÓL

Definicja i znaczenie kliniczne

Ból, według Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (IASP, *International Association for the Study of Pain*), jest subiektywnie przykrym i negatywnym wrażeniem zmysłowym i emocjonalnym powstającym pod wpływem bodźców uszkadzających tkankę lub zagrażających jej uszkodzeniem [79].

Częstość występowania bólu w SM szacuje się na 29–86% [79–81]. Za czynniki wpływające na występowanie bólu u chorych na SM uznano długi czas trwania choroby, starszy wiek, większą niepełnosprawność i postępujący przebieg choroby [82]. W zaproponowanej przez O'Connor i wsp. w 2008 roku [79] klasyfikacji, ból podzielono według patomechanizmu i podatności na leczenie i wyróżniono ból neuropatyczny (ośrodkowy), nocycyptywny (receptorowy), mieszany (złożony), jatrogenny (związany z leczeniem) i psychogeny (funkcjonalny).

Ocena i podstawy diagnostyki

Do oceny bólu najczęściej wykorzystuje się VAS lub NRS. Dostępne są również specjalne kwestionariusze

Tabela 7.

Farmakoterapia zaburzeń erekcji

Lek	Mechanizm działania	Dawka jednorazowa	Działania niepożądane	Efektywny czas działania	Początek działania
Sildenafil Wardenafil Tadalafil	Inhibitor PDE-5, zwiększenie stężenia NO i wzrost uwalniania	25–100 mg <i>p.o.</i> 10–20 mg <i>p.o.</i> 5–20 mg <i>p.o.</i>	Bóle i zawroty głowy, zaczerwienienie twarzy, widzenie na niebiesko, drgawki, omdlenie, zżawienie, światłowstręt, jaskra, nie stosować z nitratami	Do 6–8 h Do 24 h Do 30 h	30 min 30 min 30 min
Awanafil	cGMP, rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych	100–200 mg <i>p.o.</i>	Bóle i zawroty głowy, omdlenia, niedociśnienie, pieczenie i obrzęk prącia, nasilony zwzód	Do 6 h	15–20 min
Alprostadyl	Analog PGE ₁ (prostaglandyna)	Jedna dawka na 24 h, początkowo 300 µg, potem 200 µg Lek podawany docewkowo	Bóle i zawroty głowy, omdlenia, niedociśnienie, pieczenie i obrzęk prącia, nasilony zwzód	Do 2 h	5–30 min
Apomorfina	Agonista D1 i D2	2–4 mg <i>s.l.</i>	W przypadku nieskuteczności inhibitorów PDE-5	Do 6 h	20 min

PDE-5 (*phosphodiesterase 5*) — fosfodiesteraza typu 5; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu; cGMP (*cyclic guanosine monophosphate*) — cykliczny guanozynomonofosforan; *p.o.* (*per os*) — doustnie; PGE₁ — prostaglandyna 1; *s.l.* (*sub linguam*) — podjęzykowo

sze lub skale wielowymiarowe służące równocześnie do oceny stopnia nasilenia bólu oraz wpływu bólu przewlekłego na różne aspekty funkcjonowania chorego, aktywność fizyczną, samopoczucie i jakość życia zależną od stanu zdrowia. Są to skale bardziej złożone, a ich wypełnienie wymaga znacznie więcej czasu, dlatego są stosowane u wybranych pacjentów [80, 81].

Zasady postępowania terapeutycznego

Ból neuropatyczny (ośrodkowy)

Do bólu pochodzenia ośrodkowego zaliczane są bolesne dyzestezje kończyn, neuralgia nerwu trójdzielnego i objaw Lhermitte'a. Klasyfikację, mechanizm powstawania bólu oraz metody postępowania w tym typie bólu podsumowano w tabeli 8. W przypadku lekooporności leczenie bólu neuropatycznego wymaga wsparcia technikami inwazyjnymi [80–82]. Wykonuje się blokady układu współczulnego i neurodestrukcyjne zabiegi neurochirurgiczne, na przykład DREZotomię, czyli zniszczenie bocznej części strefy wejściowej korzeni grzbietowych [81, 83].

W leczeniu neuralgii trójdzielnego najskuteczniejsze są leki przeciwpadaczkowe, zwłaszcza karbamazepina — i od niej należy rozpocząć leczenie. W przypadku złej tolerancji lub braku poprawy po karbamazepinie zaleca się inne leki przeciwpad-

aczkowe: okskarbazepinę, gabapentynę, pregabalinę i lamotryginę [84, 85]. Pewną skutecznością cechuje się również baklofen, a także klonazepam, chociaż ze względu na jego przynależność do grupy benzodiazepin nie jest zalecany w przewlekłej terapii. W przypadkach opornych na farmakoterapię zalecana jest termolezja zwoju Gassera lub odbarczające leczenie chirurgiczne w przypadku potwierdzonego konfliktu naczyniowo-nerwowego [86, 82]. U chorych z dokuczliwym objawem Lhermitte'a zaleca się gabapentynę i karbamazepinę [87].

Ból nocyceptywny

Bóle nocyceptywne (receptorowe) są pośrednio związane z SM. Wynikają przede wszystkim ze spastyczności oraz zmian w układzie mięśniowo-szkieletowym, wtórnych do osłabienia mięśni i unieruchomienia [79, 88]. W leczeniu farmakologicznym bólu mięśniowo-szkieletowego wykorzystuje się paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosowane ogólnoustrojowo i miejscowo, opioidy oraz miorelaksanty [79, 85]. Spośród metod niefarmakologicznych istotne są edukacja pacjentów, utrzymanie możliwie jak największej aktywności ruchowej, terapia manualna i fizykoterapia (m.in. laseroterapia, przezskórna elektryczna stymulacja nerwów [TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*]) oraz techniki psychologiczne

Tabela 8.

Ból neuropatyczny — mechanizm powstawania i metody leczenia (opracowano na podstawie [86, 88])

Rodzaj bólu/występowanie (%)	Mechanizm powstawania	Leczenie
Staly ból kończyn (bolesne dyzestezje) (12–28%)	Ból z deafferentacji pochodzenia wzgórzowego lub korowego spowodowany uszkodzeniem szlaków rdzeniowo-wzgórzowo-korowych	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: <ul style="list-style-type: none"> • amitryptylina 10–400 mg/dobę • nortryptylina 75–150 mg/dobę Leki przeciwpadaczkowe: <ul style="list-style-type: none"> • gabapentyna 300–3600 mg/dobę • pregabalina 75–600 mg/dobę • lamotrygina 50–400 mg/dobę Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny: <ul style="list-style-type: none"> • duloksetyna 60–120 mg/dobę • wenlafaksyna 75–150 mg/dobę Tramadol (25–200 mg/d), kanabinoidy, opioidy
Neuralgia trójdzielna (3–5%)	Wyładowania ectopowe generowane przez wewnątrzaksonalną demielinizację (ucisk) w obrębie pierwotnych włókien aferentnych nerwu trójdzielnego	Leki pierwszego rzutu (przeciwpadaczkowe): <ul style="list-style-type: none"> • karbamazepina 100–1200 mg/dobę • okskarbazepina 300–3600 mg/dobę Leki drugiego rzutu: <ul style="list-style-type: none"> • gabapentyna 300–3600 mg/dobę • baklofen 10–50 mg/dobę • lamotrygina 50–400 mg/dobę • pregabalina 75–600 mg/dobę Leczenie nefarmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> • dekompresja mikronaczyniowa • przezskórna rizotomia zwoju Gassera • radiochirurgia stereotaktyczna za pomocą noża gamma
Objaw Lhermitte’a (15–25%)	Wyładowania ectopowe generowane przez demielinizację w obrębie pierwotnych włókien aferentnych rdzenia kręgowego	Leki przeciwpadaczkowe: <ul style="list-style-type: none"> • gabapentyna 300–3600 mg/dobę • karbamazepina 100–1200 mg/dobę

i akupunktura [89, 90]. Dokładne omówienie metod fizykoterapii będzie dostępne w przygotowywanym dokumencie „Rehabilitacja w stwardnieniu rozsianym — zalecenia Sekcji Neurorehabilitacji oraz Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego”. Bóle głowy (migrena i bóle napięciowe) podlegają standardowemu leczeniu [91, 92]. W leczeniu bólu towarzyszącego pozagałkowemu zapaleniu nerwu wzrokowego stosuje się glikokortykosteroidy (lekiem z wyboru jest metyloprednizolon podawany we wlewach dożylnych w dawce 1 g/d., przez 3–5 dni) [93]. Klasyfikację, mechanizm powstawania bólu oraz metody postępowania w tym typie bólu podsumowano w tabeli 9.

Ból mieszany

Do bólu mieszanego (o złożonym charakterze) zalicza się bolesne skurcze toniczne i ból towarzyszący spastyczności [79].

Bolesny skurcz toniczny jest specyficzny dla SM. Może występować jedno- lub obustronnie; zazwyczaj jest to bezwolny skurcz mięśni, który trwa mniej niż 2 minuty. Częściej występuje u pacjentów z postępującym SM, koreluje z wiekiem, czasem trwania choroby, narastającą w czasie trwania choroby niepełnosprawnością [79, 94]. Bolesne napady toniczne można zmniejszyć po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych, w tym karbamazepiny, fenytoiny i gabapentyny, a także dożylnych wlewoży lido-kainy. Niektórzy autorzy sugerują, że w przypadku tych dolegliwości przydatne mogą być kanabinoidy, które mogą oddziaływać zarówno na komponent neuropatyczny, jak i nocyceptywny [94, 95].

Ból towarzyszący spastyczności wiąże się z zaburzeniami procesów hamowania na poziomie rdzenia kręgowego. Dotyczy 50–60% chorych na SM [94]. W jego leczeniu stosuje się baklofen podawany doustnie. W przypadkach opornych na

Tabela 9.

Ból receptorowy — mechanizm powstawania i metody leczenia (opracowano na podstawie [83, 86, 92])

Rodzaj bólu/częstość występowania (%)	Mechanizm powstawania	Leczenie
Ból mięśniowo-szkieletowy spowodowany zaburzeniami postawy (10–20%)	Zaburzenia postawy wtórne do zaburzeń ruchowych	Standardowe leczenie farmakologiczne i fizjoterapia stosowane w bólu mięśniowo-szkieletowym
Ból dolnego odcinka kręgosłupa (10–16%)	Oslabienie siły mięśniowej kończyn dolnych i zaburzenia statyki kręgosłupa lędźwiowego	Standardowe leczenie farmakologiczne i fizjoterapia stosowane w bólu dolnego odcinka kręgosłupa
Migrena (34%)	Współdziałanie czynników predysponujących dwóch chorób; uszkodzenie w OUN	Standardowe leczenie przeciwmigrenowe
Napięciowy ból głowy (21%)	Brak dowodów współistnienia innych przyczyn dolegliwości	Standardowe leczenie napięciowego bólu głowy
Ból w zapaleniu nerwu wzrokowego (20%)	Wewnątrznerwowy proces zapalny aktywujący nocycyptory w <i>nervi nervorum</i>	Glikokortykosteroidy

OUN — ośrodkowy układ nerwowy

Tabela 10.

Ból o złożonym charakterze — mechanizm powstawania i metody leczenia (opracowano na podstawie [81, 86])

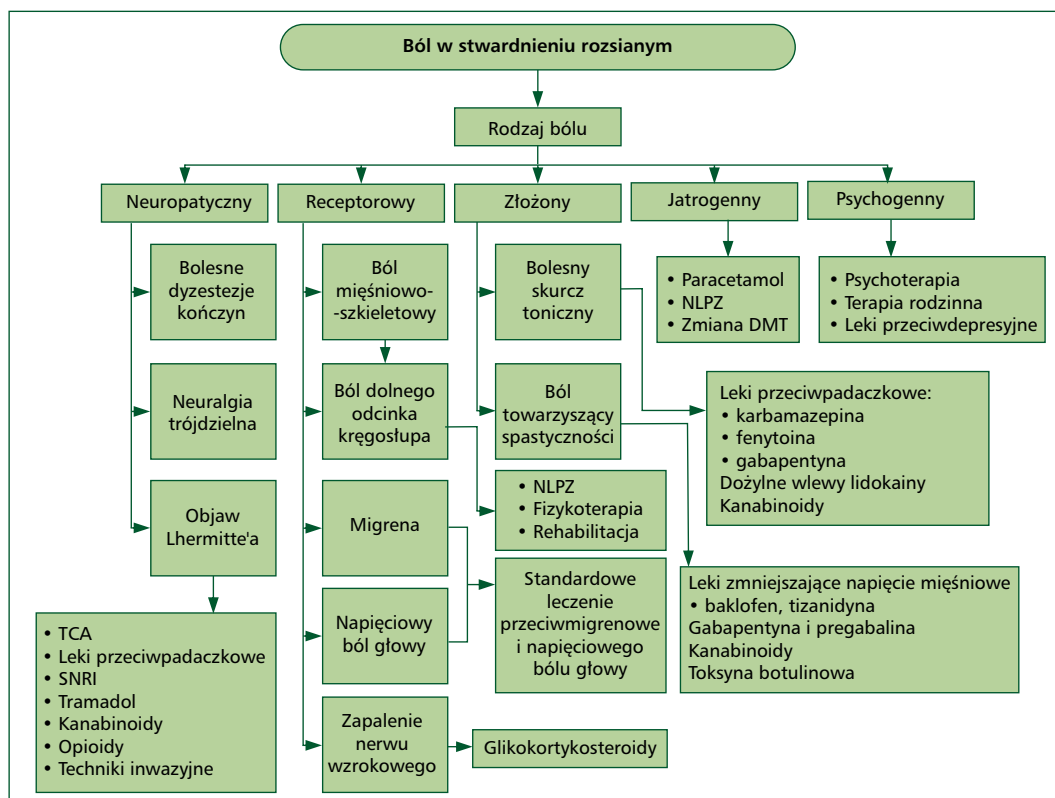
Rodzaj bólu/częstość występowania (%)	Mechanizm powstawania	Leczenie
Bolesny skurcz toniczny (6–11%)	Wyładowania ektopowe o dużej częstotliwości, generowane przez ogniska demielinizacyjne w szlakach rdzeniowo-korowych, indukujące skurcz mięśni, który może prowadzić do powstania niedokrwiennego bólu mięśniowego	Leki przeciwpadaczkowe: <ul style="list-style-type: none"> • karbamazepina 100–1200 mg/dobę • fenytoina 300–600 mg/dobę • gabapentyna 300–3600 mg/dobę Dożylnie wlewy lidokainy Kanabinoidy
Ból towarzyszący spastyczności (50–60%)	Zaburzenia procesów hamowania wynikające z uszkodzenia układu nerwowego, które prowadzą do powstania wzmożonego napięcia mięśni i ich przykurczów, którym może towarzyszyć ból	Leki zmniejszające napięcie mięśniowe: <ul style="list-style-type: none"> • baklofen 10–100 mg/dobę • tizanidyna 4–36 mg/dobę Gabapentyna (300–3600 mg/d.) i pregabalina (75–600 mg/d.) Kanabinoidy Toksyna botulinowa

leczenie drogą doustną można rozważyć zastosowanie leku drogą dokanałową. Skuteczna w leczeniu spastyczności może być także tyzanidyna [81]. Pojawiają się pojedyncze doniesienia na temat skuteczności gabapentyny lub pregabaliny w leczeniu bólu towarzyszącego spastyczności. W tym rodzaju bólu przydatne mogą być także kanabinoidy [95]. Ponadto można stosować diazepam, klonazepam lub toksynę botulinową A [82, 86].

Klasyfikację, mechanizm powstawania bólu oraz metody postępowania w tym typie bólu podsumowano w tabeli 10. Kolejność leków w tabeli jest sugerowaną kolejnością wprowadzania ich w leczeniu.

Ból jatrogenny

Do jatrogennych zespołów bólowych związanych z terapią SM należą miejscowe reakcje po podaniu leków modyfikujących przebieg choroby oraz bóle głowy i objawy grypopodobne w przypadku podawania interferonu beta. Ból w miejscu iniekcji można łagodzić ochładzaniem skóry, a objawy grypopodobne w przebiegu leczenia interferonem dobrze odpowiadają na paracetamol oraz NLPZ. Przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów może prowadzić do powstania osteoporozy i następnych konsekwencji bólowych tej jednostki chorobowej [79, 80].



Rycina 4. Algorytm postępowania w leczeniu bólu u chorych na stwardnienie rozсіяne; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; DMT (*disease-modifying drugs*) — leki modyfikujące przebieg choroby; TCA (*tricyclic antidepressants*) — trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne; SNRI (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) — inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

Ból psychogeny

Ból psychogeny to tendencja do manifestowania różnych problemów w postaci dolegliwości bólowych. Odczuwanie bólu jest ściśle związane ze stanem psychicznym, jednak chorzy nie akceptują zmian nastroju jako przyczyny bólu. Ból psychogeny może przypominać każdy rodzaj bólu somatycznego i mieć charakter miejscowy lub uogólniony. Miejscowy ból jest ściśle ograniczony, zwykle do jednego lub kilku niewielkich obszarów, często występuje na powierzchni twarzy lub głowy. Ból uogólniony może zająć całe ciało lub jego część (zwłaszcza jedną z kończyn). Ból psychogeny rozpoznaje się, gdy zostaną wykluczone wszystkie inne możliwe przyczyny. Leczenie bólu psychogenego jest kompleksowe i obejmuje najczęściej psychoterapię, terapię rodzinną i leczenie farmakologiczne (leki przeciwdepresyjne).

Inne rodzaje bólu w SM

Chory na SM może mieć również objawy bólowe ze strony narządów wewnętrznych (najczęściej związane z zakażeniem pęcherza moczowego bądź z zaburzeniami jelitowymi) czy spowodowane innymi niezależnymi przyczynami. Należy również brać pod uwagę działania niepożądane farmakoterapii czy osteoporozę posteroïdową z częstymi kompresyjnymi złamaniami kręgów. U chorych na SM może również występować ból nawarstwiony, który jest sumą indywidualnej reakcji psychicznej na ból oraz doznań bólowych towarzyszących chorobie. Wzmaga poczucie choroby oraz ma wyrzucić na otoczeniu wrażenie dużej skali cierpienia i powagi schorzenia. Nastawienie to może wynikać z potrzeb orzecznicznych lub roszczeniowych.

Algorytm postępowania w różnych rodzajach bólu występującego w SM zilustrowano na rycinie 4.

REKOMENDACJA 7.

- U chorych na stwardnienie rozsiane przed rozpoczęciem leczenia bólu konieczne jest jego określenie i określenie jego charakteru oraz przyczyny.
- Leczenie bólu neuropatycznego u chorych na stwardnienie rozsiane powinno być oparte na aktualnych wytycznych terapii bólu z uwzględnieniem drabiny analgetycznej (leki przeciwdepresyjne → przeciwpadaczkowe → tramadol → opioidy). Dodatkowo można zalecać wybrane zabiegi fizjoterapeutyczne.
- W przypadku braku skuteczności farmakoterapii wskazane jest stosowanie technik inwazyjnych.

ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH

Definicja i znaczenie kliniczne

Do funkcji poznawczych bądź tak zwanych wyższych funkcji korowych zalicza się między innymi pamięć, myślenie, orientację, rozumienie, liczenie, zdolność uczenia się oraz umiejętności językowe. Zaburzeniom funkcji poznawczych często towarzyszą zaburzenia emocjonalne, zaburzenia zachowania oraz zaburzenia motywacji [96, 97]. W piśmiennictwie światowym częstość występowania zaburzeń poznawczych w SM szacuje się na 40–70% [98–100], a w populacji polskiej — na około 56% [96]. Do najczęściej występujących zaburzeń funkcji poznawczych w SM należą zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji uwagi, trudności w uczeniu się, w rozwiązywaniu problemów oraz zaburzenia orientacji/koordynacji wzrokowo-przestrzennej. Zaburzenia poznawcze mogą wystąpić już na bardzo wczesnym etapie choroby. W badaniach zaburzeń poznawczych we wczesnym SM (na etapie izolowanego zespołu objawów klinicznych [CIS, *clinically isolated syndrome*] lub w okresie między 1. a 2. rzutem choroby) wykazano istnienie grupy pacjentów z zaburzeniami pamięci, zaburzeniami wzrokowo-przestrzennymi oraz z zaburzeniami uwagi. Chory na SM od początku trwania choroby osiągają w testach neuropsychologicznych znacznie gorsze wyniki niż dobrana pod względem wieku, płci i wykształcenia grupa kontrolna [99, 101, 102]. Zaburzenia poznawcze są jednak częstsze i znacznie bardziej nasilone w postępującym, a zwłaszcza we wtórnie postępującym SM [100, 103, 104].

Ocena i podstawy diagnostyki

Do oceny funkcji poznawczych w SM wykorzystuje się wiele różnych testów neuropsychologicznych,

ale tylko nieliczne z nich mają walidację dla populacji polskiej.

Najczęściej rekomendowane przez ekspertów przesiewowe testy do wykonania u chorych na SM, u których podejrzewa się zaburzenia funkcji poznawczych, to test BICAMS (*Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*) mający walidację oraz test przyporządkowywania symboli liczbom: SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*). Niektórzy autorzy na etapie badań przesiewowych zaburzeń poznawczych zalecają wykonywanie skróconej wersji neuropsychologicznych testów przesiewowych w SM (BRNB, *Brief Repeatable Neuropsychological Battery*). Ten test zaadaptowano w wielu krajach i jest szeroko stosowanym narzędziem systematycznie stosowanym w czasie oceny neuropsychologicznej [99]. Drugą rekomendowaną metodą to MACFIMS (*Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*) — zestaw siedmiu testów neuropsychologicznych służących ocenie pięciu domen poznawczych najczęściej ulegających zaburzeniu w SM (szybkość przetwarzania informacji/pamięć operacyjna, uczenie się i zapamiętywanie, funkcje wykonawcze, przetwarzanie wzrokowo-przestrzenne oraz funkcje werbalne) [99]. Trzecim testem zalecanym do wstępnej oceny funkcji poznawczych w SM jest skrócony, 3-sekundowy test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych (PASAT3, *Paced Auditory Addition Test 3*) stanowiący część kompleksowego testu MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*) stosowanego rutynowo w wielokierunkowej ocenie funkcjonalnej chorych na SM [105]; PASAT3 okazał się czułym testem w ocenie niektórych funkcji poznawczych, które mogą być zaburzone w SM.

Warto jednak pamiętać, że zaburzenia funkcji poznawczych u chorych na SM mogą być wywołane lub nasilane przez takie czynniki, jak zaburzenia nastroju (przede wszystkim depresję), zmęczenie bądź działania niepożądane stosowanych (często przewlekłe) leków. Można w tym celu użyć powszechnie stosowanych skali i testów (np. MFIS, FSS, BDI-FS [*Beck Depression Inventory — Fast Scale*] czy HADS [*Hospital Anxiety and Depression Scale*]). Jeżeli, po zdefiniowaniu i po próbie wyeliminowania wymienionych powyżej

czynników, nadal istnieje silne podejrzenie zaburzeń poznawczych, to konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej kompleksowej oceny przez wykwalifikowanego neuropsychologa [106].

Próby obiektywnej oceny zaburzeń poznawczych w SM od kilkunastu lat są prowadzone przy użyciu obrazowania metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*). Badanie wykazuje zwiększoną aktywację wielu obszarów mózgowia (zarówno w kontekście obszaru, jak i stopnia aktywacji) u chorych z SM i zaburzeniami poznawczymi w porównaniu z osobami zdrowymi [107–110].

Zasady postępowania terapeutycznego

Rehabilitacja poznawcza

Wiele danych wskazuje na to, że programy rehabilitacji poznawczej mogą mieć korzystny wpływ na poprawę w zakresie różnych zaburzonych funkcji poznawczych u chorych na SM [99, 100]. Podkreśla się znaczenie programów komputerowych w rehabilitacji poznawczej. Wielu autorów podkreśla również istotne zalety terapii złożonych skierowanych zarówno na poprawę funkcji poznawczych, jak i afektywnych (np. w przypadku współistnienia depresji) [99].

Farmakoterapia w zaburzeniach funkcji poznawczych w SM

W kilku badaniach klinicznych wykazano, że leki modyfikujące przebieg choroby (DMT, *disease-modifying drugs*) zapobiegają narastaniu zaburzeń funkcji poznawczych. Wyniki badań psychometrycznych dotychczas rzadko stanowiły punkty końcowe w badaniach farmakoklinicznych, ale w pojedynczych badaniach udowodniono, że immunoterapia poprzez zapobieganie powstawaniu nowych zmian i hamowanie neurodegeneracji może nawet poprawiać funkcje poznawcze [100, 111–113].

Wśród leków o działaniu prokognitywnym ocenia się skuteczność takich leków, jak amantadyna, famprydyna, l-amfetamina, memantyna, rywastygmina, donepezyl oraz *ginkgo biloba*. Niektórzy pacjenci odnosili pewną korzyść z ich stosowania [100]. Ostatecznie jednak leki prokognitywne nie znalazły szerokiego zastosowania w terapii zaburzeń poznawczych w SM.

REKOMENDACJA 8.

- W przypadku podejrzenia zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na stwardnienie rozsiane zaleca się przeprowadzenie testów przesiewowych oraz eliminację czynników współistniejących, które mogą prowadzić do wystąpienia tych zaburzeń lub je nasilać.
- W przypadku wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na stwardnienie rozsiane należy przeprowadzić ocenę neuropsychologiczną oraz zalecić odpowiednio ukierunkowaną kompleksową rehabilitację poznawczą.

ZABURZENIA PSYCHICZNE

Definicja i znaczenie kliniczne

Szacuje się, że u około 2/3 chorych na SM mogą występować różnego rodzaju zaburzenia stanu psychicznego. Najczęściej są to depresja i inne zaburzenia nastroju oraz stany lękowe [114, 115].

Depresja jest zaburzeniem psychicznym objawiającym się obniżeniem nastroju (smutkiem, przygnębieniem, niską samooceną, poczuciem winy, pesymizmem, u części pacjentów myślami samobójczymi), niezdolnością do przeżywania przyjemności (anhedonią), spowolnieniem psychoruchowym, zaburzeniem rytmu dobowego (bezsennością lub nadmierną sennością) i zmniejszeniem lub wzmożeniem apetytu [116]. Objawy utrzymują się co najmniej dwa tygodnie.

Ryzyko wystąpienia depresji u chorych na SM w ciągu całego życia wynosi około 50%, a współczynniki rozpowszechnienia mieszczą się pomiędzy 25 a 75% [114, 115]. Natomiast ryzyko samobójstwa wśród pacjentów z SM jest 7-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [117]. Depresja może istotnie wpływać na naturalny przebieg SM, leczenie i rehabilitację oraz znacznie obniżyć jakość życia. Mimo częstego występowania, depresja towarzysząca SM nie zawsze jest rozpoznawana i leczona; często traktuje się ją jako zaburzenie reaktywne w przebiegu ciężkiej, przewlekłej choroby [118].

Ocena i podstawy diagnostyki

Podejrzenie depresji można postawić na podstawie prawidłowo zebranego wywiadu od pacjenta i jego rodziny, a także obserwacji pacjenta. W diagnostyce depresji mogą być zastosowane różne skale, takie jak: Inwentarz Depresji Becka (BDI, *Beck Depression Inventory*), Skala Depresji Hamiltona (HAM-D, *Hamilton Depression Rating Scale*), Ger-

Tabela 11.

Leki stosowane w zaburzeniach depresyjnych w stwardnieniu rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*)

Grupa	Lek	Dawkowanie	Najczęstsze działania niepożądane
Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)	Paroksetyna Sertralina Fluwoksamina	20–50 mg raz/dobę 50–200 mg raz/dobę 100–200 mg/dobę	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Zaburzenia funkcji seksualnych Zespół serotoninergiczny: niepokój, pobudzenie, pocienie się, dezorientacja, drżenie, brak koordynacji i tachykardia
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA)	Amitryptylina (brak badań w SM) Dezypramina (niezarejestrowana w Polsce)	100–200 mg/dobę 100–200 mg/dobę	Działanie cholinolityczne (wysychanie błon śluzowych jamy ustnej, zaburzenia akomodacji, tachykardia, jaskra, zaburzenia oddawania moczu, majaczenie) Nagle pojawienie się silnego lęku, niepokoju, pobudzenie psychoruchowe, zaostrenie objawów psychotycznych Wpływ na układ krążenia (obniżenie ciśnienia tętniczego, przyspieszenie czynności serca, rzadziej zaburzenia rytmu serca i spadek kurczliwości mięśnia sercowego)
Inhibitory monoaminooksydazy typu A (MAO-A)	Moklobemid	300–500 mg/dobę	Tak zwana reakcja tyraminowa (<i>cheese effect</i>) — poprzez hamowanie metabolizmu tyraminy może powodować niebezpieczne przełomy nadciśnieniowe Hipotonia ortostatyczna Zaburzenia snu, bóle głowy, osłabienie i zmęczenie, suchość w jamie ustnej lub zaparcia
Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)	Duloksetyna	30–60 mg/dobę	Nudności, biegunka, nadmierna senność w ciągu dnia, bezsenność, nadmierna potliwość Zaburzenia funkcji seksualnych u kobiet i mężczyzn

SSRI — *selective serotonin reuptake inhibitors*; TCA — *tricyclic antidepressants*; MAO-A — *monoamine oxidase A*; SNRI — *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*

iatryczna Skala Oceny Depresji Yesavage'a (ang. *Yesavage Geriatric Depression Scale*), Skala Montgomery-Asberg. Powyższe skale mogą stanowić uzupełnienie metod diagnostycznych, jak również służą do oceny stopnia nasilenia choroby i przebiegu terapii [116].

Jednak samo badanie za pomocą skal, bez pełnego badania psychiatrycznego, nie przesądza o rozpoznaniu. Pomocne są kryteria rozpoznawania epizodu depresyjnego według 10. wydania Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ICD-10, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*) [116].

Zasady postępowania terapeutycznego

Leczenie depresji w SM

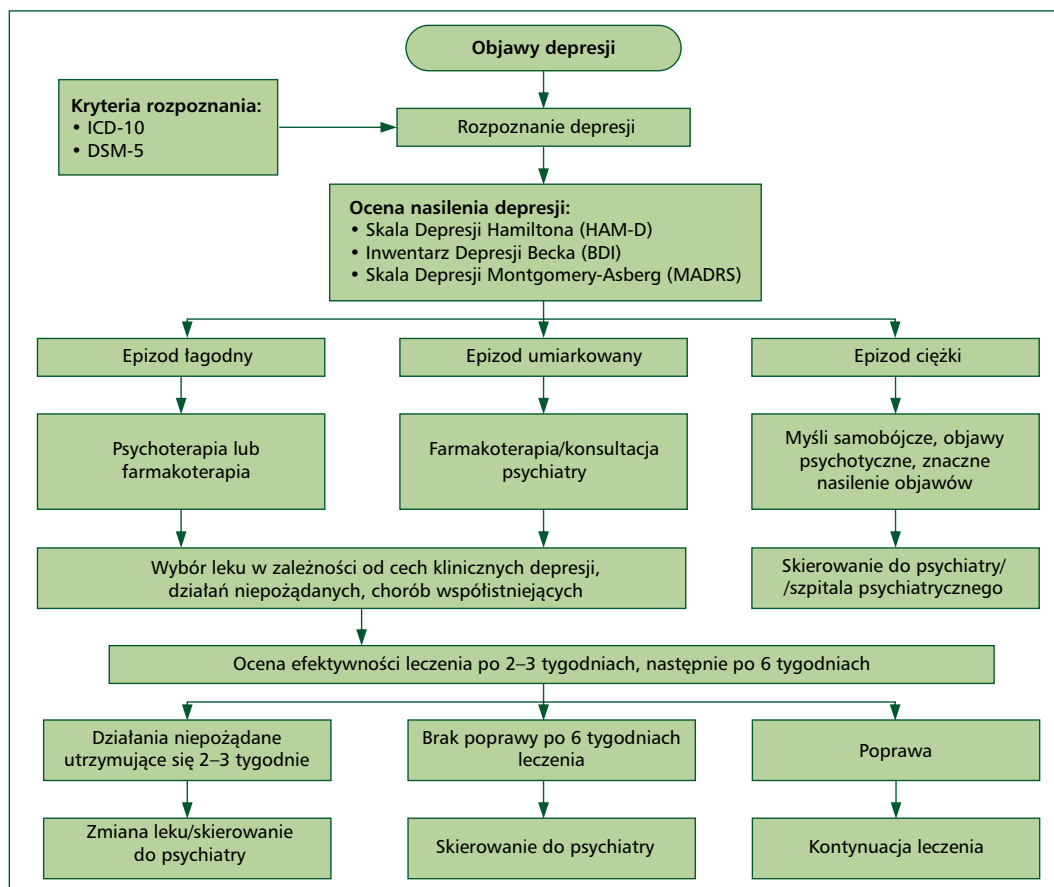
Dostępne są tylko nieliczne randomizowane badania kliniczne potwierdzające skuteczność far-

makoterapii w depresji u pacjentów z SM [115, 119]. Zasady postępowanie i leki są identyczne jak w przypadku innych chorych z objawami depresyjnymi.

Najczęściej stosowanymi są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA, *tricyclic antidepressants*) oraz inhibitory monoaminooksydazy (MAO, *monoamine oxidase*) i inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) [119].

Wśród metod nefarmakologicznych wielu autorów podkreśla pozytywny wpływ terapii poznawczo-behawioralnej (CBT, *cognitive behavioral therapy*) [114, 115, 119].

W tabeli 11 zawarto zestawienie leków, których skuteczność potwierdzono u chorych z SM. Inne leki przeciwdepresyjne prawdopodobnie również



Rycina 5. Algorytm postępowania w depresji u chorych na stwardnienie rozsiane; ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*) — Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wydanie 10; DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*) — Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wydanie piąte; HAM-D — *Hamilton Depression Rating Scale*; BDI — *Beck Depression Inventory*; MADRS — *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*

mogą być skuteczne, ale nie prowadzono nad nimi badań w SM. Na rycinie 5 przedstawiono algorytm postępowania.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Rozpowszechnienie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (depresji, manii i hipomanii) w grupie pacjentów z SM może sięgać 16%, jest więc znacznie większe niż w populacji ogólnej [120]. Może to wynikać zarówno z samej istoty choroby (uszkodzenia obwodów neuronalnych odpowiedzialnych za regulację nastroju i emocji), jak i z zastosowanego leczenia [115, 120]. Zaburzenia dwubiegunowe częściej występują u kobiet [121]. Leczenie zaburzeń dwubiegunowych w przebiegu SM polega na zastosowaniu leków normotymicznych (lit, walproinian sodu),

atypowych leków przeciwpsychotycznych i leków przeciwdepresyjnych w połączeniu z psychoedukacją, pomocą psychologiczną, a niekiedy psychoterapią [119]. Powinno być prowadzone przez psychiatrę.

Patologiczny śmiech i płacz

Niekontrolowane wybuchy śmiechu i płaczu, bez towarzyszącego nastroju depresyjnego lub maniakalnego, występują u 6,5–46,2% chorych [115, 120]. Dotyczy to głównie osób z zaawansowaną niepełnosprawnością, zaburzeniami funkcji poznawczych, dłuższym czasem trwania choroby i uszkodzeniami kory przedczołowej. W leczeniu patologicznego śmiechu i płaczu uzyskiwano poprawę po zastosowaniu niektórych leków przeciwdepresyjnych (np. SSRI lub TCA) [119].

Lęk

Rozpowszechnienie lęku wśród chorych na SM waha się w szerokich granicach, wynosząc 19–90% [122]. Prawdopodobnie lęk jest nawet częstszym problemem niż depresja. Najczęstszą postacią jest zespół lęku uogólnionego (18,6%), nieco rzadziej występują zespół lęku napadowego (tj. napady paniki) (10%) i zaburzenia kompulsywno-obsesyjne (8,6%) [122]. Wśród czynników ryzyka rozwoju zaburzeń lękowych wymienia się płęć żeńską, współwystępowanie depresji i ograniczone wsparcie społeczne.

Zaburzenia psychiatryczne

W SM psychozy należą do rzadziej występujących zaburzeń psychicznych i zawsze wymagają leczenia psychiatrycznego. Z reguły są związane z uszkodzeniami płatów skroniowych. Mogą przypominać w obrazie schizofrenię (psychozy schizofrenopodobne) lub charakteryzować się występowaniem przemijających urojeń [114, 120].

REKOMENDACJA 9.

- U chorych na stwardnienie rozsiane należy oceniać stan psychiczny.
- Stosowanie farmakoterapii, psychoterapii i terapii poznawczo-behawioralnej powinno być zalecane na podobnych zasadach jak u innych chorych.
- Depresja o umiarkowanym lub znacznym nasileniu (zwłaszcza z myślami samobójczymi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe i psychozy w przebiegu stwardnienia rozsianego powinien leczyć psychiatra.

PIŚMIENNICTWO

1. Lance JW. Spasticity: disordered motor control. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP ed. Symposium Synopsis. Year Book Medical Publishers, Chicago 1980: 485–494.
2. Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, et al. [What is new in symptomatic MS treatment: part 2-gait disorder and spasticity] [Article in German]. *Nervenarzt*. 2017; 88(12): 1428–1434, doi: [10.1007/s00115-017-0439-3](https://doi.org/10.1007/s00115-017-0439-3), indexed in Pubmed: [29063259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29063259/).
3. Rizzo MA, Hadjirmichael OC, Preiningerova J, et al. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2004; 10(5): 589–595, doi: [10.1191/1352458504ms10850a](https://doi.org/10.1191/1352458504ms10850a), indexed in Pubmed: [15471378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15471378/).
4. Smith CR, LaRocca NG, Giesser BS, et al. High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 1991; 41(11): 1829–1831, doi: [10.1212/wnl.41.11.1829](https://doi.org/10.1212/wnl.41.11.1829), indexed in Pubmed: [1944915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1944915/).
5. Ward AB. Long-term modification of spasticity. *J Rehabil Med*. 2003(41 Suppl): 60–65, doi: [10.1080/16501960310010160](https://doi.org/10.1080/16501960310010160), indexed in Pubmed: [12817659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12817659/).
6. Platz T, Eickhof C, Nuyens G, et al. Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature. *Disabil Rehabil*. 2005; 27(1–2): 7–18, doi: [10.1080/09638280400014634](https://doi.org/10.1080/09638280400014634), indexed in Pubmed: [15799141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15799141/).
7. Haugh AB, Pandyan AD, Johnson GR. A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity. *Disabil Rehabil*. 2006; 28(15): 899–907, doi: [10.1080/09638280500404305](https://doi.org/10.1080/09638280500404305), indexed in Pubmed: [16861197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16861197/).
8. Priebe MM, Sherwood AM, Thornby JJ, et al. Clinical assessment of spasticity in spinal cord injury: a multidimensional problem. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996; 77(7): 713–716, doi: [10.1016/s0003-9993\(96\)90014-3](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(96)90014-3), indexed in Pubmed: [8670001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8670001/).
9. Hobart JC, Riazzi A, Thompson AJ, et al. Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88). *Brain*. 2006; 129(Pt 1): 224–234, doi: [10.1093/brain/awh675](https://doi.org/10.1093/brain/awh675), indexed in Pubmed: [16280352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16280352/).
10. Ward A, Wissel J, Borg J, et al. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: The BOTOX® Economic Spasticity Trial (BEST). *J Rehabil Med*. 2014; 46(6): 504–513, doi: [10.2340/16501977-1817](https://doi.org/10.2340/16501977-1817), indexed in Pubmed: [24715249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24715249/).
11. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines RCP, London 2009.
12. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol*. 2006; 56(2): 78–105, doi: [10.1159/000095699](https://doi.org/10.1159/000095699), indexed in Pubmed: [16966832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16966832/).
13. Gold R, Oreja-Guevara C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines. *Expert Rev Neurother*. 2013; 13(12 Suppl): 55–59, doi: [10.1586/14737175.2013.865880](https://doi.org/10.1586/14737175.2013.865880), indexed in Pubmed: [24289845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24289845/).
14. Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014; 122: 513–562, doi: [10.1016/B978-0-444-52001-2.00023-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00023-6), indexed in Pubmed: [24507534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24507534/).
15. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler*. 2016; 22(11): 1386–1396, doi: [10.1177/1352458516643600](https://doi.org/10.1177/1352458516643600), indexed in Pubmed: [27207462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207462/).
16. Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol*. 2010; 9(12): 1182–1199, doi: [10.1016/S1474-4422\(10\)70249-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70249-0), indexed in Pubmed: [21087742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21087742/).
17. MS Council for Clinical Practical Guidelines. Spasticity management in multiple sclerosis. *J Spinal Cord Med*. 2005; 28: 167–200.
18. Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. In: Goodin DD, Ciccarelli O, Thompson A, ed. Handbook of clinical neurology. Vol. 22 (3rd series). Multiple sclerosis and related disorders. Elsevier, Philadelphia 2014: 518–520.
19. The morbidity of multiple sclerosis. *Q J Med*. 1992; 83(1): 325–337, doi: [10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068672](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068672).
20. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1): CD005029, doi: [10.1002/14651858.CD005029.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005029.pub2), indexed in Pubmed: [17253537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17253537/).
21. Ghez C, Thach WT. The cerebellum. Principles of neural science. 4th edition. McGraw Hill, New York 2000.
22. Koch M, Mostert J, Heersema D, et al. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007; 254(2): 133–145, doi: [10.1007/s00415-006-0296-7](https://doi.org/10.1007/s00415-006-0296-7), indexed in Pubmed: [17318714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17318714/).
23. Alusi SH, Worthington J, Glickman S, et al. A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain*. 2001; 124(Pt 4): 720–730, doi: [10.1093/brain/124.4.720](https://doi.org/10.1093/brain/124.4.720), indexed in Pubmed: [11287372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11287372/).
24. Pittcock SJ, McClelland RL, Mayr WT, et al. Prevalence of tremor in multiple sclerosis and associated disability in the Olmsted County population. *Mov Disord*. 2004; 19(12): 1482–1485, doi: [10.1002/mds.20227](https://doi.org/10.1002/mds.20227), indexed in Pubmed: [15390075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15390075/).
25. Wilkins A, Kemp K, Redondo J, et al. Oxidative injury in multiple sclerosis cerebellar grey matter. *Brain Res*. 2016; 1642: 452–460, doi: [10.1016/j.brainres.2016.04.027](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.04.027), indexed in Pubmed: [27086975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27086975/).
26. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*. 1997; 145(2): 205–211, doi: [10.1016/s0022-510x\(96\)00231-6](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00231-6), indexed in Pubmed: [9094050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9094050/).
27. Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, et al. [What is new in symptomatic MS treatment: part 1-introduction and methodical approach, ataxia and tremor] [Article in German]. *Nervenarzt*. 2017; 88(12): 1421–1427, doi: [10.1007/s00115-017-0438-4](https://doi.org/10.1007/s00115-017-0438-4), indexed in Pubmed: [29063261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29063261/).
28. Schapiro RT. Managing the symptoms of multiple sclerosis. 4th edition. Demos, New York 204: 46–51.
29. Koller WC. Pharmacologic trials in the treatment of cerebellar tremor. *Arch Neurol*. 1984; 41(3): 280–281, doi: [10.1001/archneur.1984.04050150058017](https://doi.org/10.1001/archneur.1984.04050150058017), indexed in Pubmed: [6365047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6365047/).
30. Sechi GP, Zuddas M, Piredda M, et al. Treatment of cerebellar tremors with carbamazepine: a controlled trial with long-term follow-up. *Neurology*. 1989; 39(8): 1113–1115, doi: [10.1212/wnl.39.8.1113](https://doi.org/10.1212/wnl.39.8.1113), indexed in Pubmed: [2668787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2668787/).

31. Naderi F, Javadi SA, Motamedi M, et al. The efficacy of primidone in reducing severe cerebellar tremors in patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol.* 2012; 35(5): 224–226, doi: [10.1097/WNF.0b013e31826249bb](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31826249bb), indexed in Pubmed: [22821064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22821064/).
32. Schroeder A, Linker RA, Lukas C, et al. Successful treatment of cerebellar ataxia and tremor in multiple sclerosis with topiramate: a case report. *Clin Neuropharmacol.* 2010; 33(6): 317–318, doi: [10.1097/WNF.0b013e3181f84a39](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181f84a39), indexed in Pubmed: [21079458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21079458/).
33. Sechi G, Agnelli V, Sulas FMI, et al. Effects of topiramate in patients with cerebellar tremor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27(6): 1023–1027, doi: [10.1016/S0278-5846\(03\)00170-2](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00170-2), indexed in Pubmed: [14499320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14499320/).
34. Trelles L, Trelles JO, Castro C, et al. Successful treatment of two cases of intention tremor with clonazepam. *Ann Neurol.* 1984; 16(5): 621, doi: [10.1002/ana.410160516](https://doi.org/10.1002/ana.410160516), indexed in Pubmed: [6508243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6508243/).
35. Bittar RG, Hyam J, Nandi D, et al. Thalatomy versus thalamic stimulation for multiple sclerosis tremor. *J Clin Neurosci.* 2005; 12(6): 638–642, doi: [10.1016/j.jocn.2004.09.008](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.09.008), indexed in Pubmed: [16098758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16098758/).
36. Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, et al. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord.* 2008; 23(8): 1146–1153, doi: [10.1002/mds.22059](https://doi.org/10.1002/mds.22059), indexed in Pubmed: [18442104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18442104/).
37. Timmermann L, Deuschl G, Fogel W, et al. Deep Brain Stimulation Association. [Deep brain stimulation for tremor in multiple sclerosis: consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association] [Article in German]. *Nervenarzt.* 2009; 80(6): 673–677, doi: [10.1007/s00115-009-2697-1](https://doi.org/10.1007/s00115-009-2697-1), indexed in Pubmed: [19471902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19471902/).
38. Giovanni G. Multiple sclerosis related fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 2–5.
39. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep.* 2010; 33(8): 1061–1067, doi: [10.1093/sleep/33.8.1061](https://doi.org/10.1093/sleep/33.8.1061), indexed in Pubmed: [20815187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20815187/).
40. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res.* 2004; 56(2): 157–170, doi: [10.1016/S0022-3999\(03\)00371-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00371-4), indexed in Pubmed: [15016573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15016573/).
41. Broła W, Ziomek M, Czernicki J. Zmęczenie w przewlekłych chorobach neurologicznych. *Neurol Neurochir Pol.* 2007; 41: 340–349.
42. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci.* 2002; 205(1): 51–58, doi: [10.1016/S0022-510X\(02\)00312-X](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00312-X), indexed in Pubmed: [12409184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12409184/).
43. Merkelbach S, Sittinger H, Koenig J. Is there a differential impact of fatigue and physical disability on quality of life in multiple sclerosis? *J Nerv Ment Dis.* 2002; 190(6): 388–393, doi: [10.1097/00005053-200206000-00007](https://doi.org/10.1097/00005053-200206000-00007), indexed in Pubmed: [12080209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12080209/).
44. Schapiro RT, Schapiro RT, Schapiro RT. Medications used in the treatment of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 1999; 10(2): 437–46, ix, indexed in Pubmed: [10370939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10370939/).
45. Iriarte J, Katsamakis G, de Castro P. The Fatigue Descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1999; 5(1): 10–16, doi: [10.1177/135245859900500103](https://doi.org/10.1177/135245859900500103), indexed in Pubmed: [10096097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10096097/).
46. Veauthier C, Hasselmann H, Gold SM, et al. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *EPMA J.* 2016; 7: 25, doi: [10.1186/s13167-016-0073-3](https://doi.org/10.1186/s13167-016-0073-3), indexed in Pubmed: [27904656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27904656/).
47. Achiron A, Givon U, Magalashvili D, et al. Effect of alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler.* 2015; 21(6): 767–775, doi: [10.1177/1352458514554053](https://doi.org/10.1177/1352458514554053), indexed in Pubmed: [25344375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25344375/).
48. Allart E, Benoit A, Blanchard-Dauphin A, et al. Sustained-released fampridine in multiple sclerosis: effects on gait parameters, arm function, fatigue, and quality of life. *J Neurol.* 2015; 262(8): 1936–1945, doi: [10.1007/s00415-015-7797-1](https://doi.org/10.1007/s00415-015-7797-1), indexed in Pubmed: [26041616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041616/).
49. Beckerman H, Blikman LJM, Heine M, et al. TREFAMS-ACE Study Group. The effectiveness of aerobic training, cognitive behavioural therapy, and energy conservation management in treating MS-related fatigue: the design of the TREFAMS-ACE programme. *Trials.* 2013; 14: 250, doi: [10.1186/1745-6215-14-250](https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-250), indexed in Pubmed: [23938046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23938046/).
50. Betts CD. Bladder and sexual dysfunction in multiple sclerosis. In: Fowler CJ, ed. *Neurology of bladder, bowel, and sexual dysfunction: blue books of practical neurology.* Butterworth-Heinemann, Boston 1999: 289–308.
51. Goodwin RJ, Fowler CG. Bladder, bowel and sexual dysfunction: recent advances. In: Thompson AJ, Polman CH, Hohlfeld R, ed. *Multiple sclerosis: clinical challenges and controversies.* Martin Dunitz, London 1997: 265–281.
52. Kalsi V, Fowler CJ. Therapy Insight: bladder dysfunction associated with multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Urol.* 2005; 2(10): 492–501, doi: [10.1038/ncpuro0323](https://doi.org/10.1038/ncpuro0323), indexed in Pubmed: [16474623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474623/).
53. Araki I, Matsui M, Ozawa K, et al. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *J Urol.* 2003; 169(4): 1384–1387, doi: [10.1097/01.ju.0000049644.27713.c8](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000049644.27713.c8), indexed in Pubmed: [12629367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629367/).
54. Birder L, de Groat W, Mills I, et al. Neural control of the lower urinary tract: peripheral and spinal mechanisms. *NeuroUrol Urodyn.* 2010; 29(1): 128–139, doi: [10.1002/nau.20837](https://doi.org/10.1002/nau.20837), indexed in Pubmed: [20025024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025024/).
55. Pannek J, Blok B, Castro-Diaz D, et al. ed. Guidelines on neurogenic lower tract dysfunction. European Association of Urology 2013. https://uroweb.org/wp-content/uploads/20_Neurogenic-LUTD_LR.pdf (22.11.2019).
56. Markowitz C. Symptomatic therapy of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2010; 16(5 Multiple Sclerosis): 90–104, doi: [10.1212/01.CON.0000389936.61789.04](https://doi.org/10.1212/01.CON.0000389936.61789.04), indexed in Pubmed: [22810600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22810600/).
57. Bigi S, Yeh E. Symptomatic treatment in multiple sclerosis. *US Neurology.* 2013; 09(01): 35, doi: [10.17925/usn.2013.09.01.35](https://doi.org/10.17925/usn.2013.09.01.35).
58. Fowler CJ, van Kerrebroeck PE, Nordenbo A, et al. Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. Committee of the European Study Group of SUDIMS (Sexual and Urological Disorders in Multiple Sclerosis). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55(11): 986–989, doi: [10.1136/jnnp.55.11.986](https://doi.org/10.1136/jnnp.55.11.986), indexed in Pubmed: [1469417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1469417/).
59. Kaplan SA, Goldfischer ER, Steers WD, et al. Solifenacin treatment in men with overactive bladder: effects on symptoms and patient-reported outcomes. *Aging Male.* 2010; 13(2): 100–107, doi: [10.3109/13685530903440408](https://doi.org/10.3109/13685530903440408), indexed in Pubmed: [20001469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001469/).
60. Kay GG, Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(11): 1792–1800, doi: [10.1111/j.1742-1241.2008.01849.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01849.x), indexed in Pubmed: [18699842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18699842/).
61. Wölner J, Pannek J. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new β -3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2016; 54(1): 78–82, doi: [10.1038/sc.2015.195](https://doi.org/10.1038/sc.2015.195), indexed in Pubmed: [26503222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26503222/).
62. Kuo HC. Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol.* 2003; 170(5): 1908–1912, doi: [10.1097/01.ju.0000091281.50081.f0](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000091281.50081.f0), indexed in Pubmed: [14532805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532805/).
63. Jamison J, Maguire S, McCann J. Catheter policies for management of long term voiding problems in adults with neurogenic bladder disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(11): CD004375, doi: [10.1002/14651858.CD004375.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004375.pub4), indexed in Pubmed: [24249436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24249436/).
64. Khan S, Game X, Kalsi V, et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2007; 62(5): 452–457, doi: [10.1002/ana.21209](https://doi.org/10.1002/ana.21209), indexed in Pubmed: [17890635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17890635/).
65. El Yazami Adli O, Crocos J. Botulinum neurotoxin — a treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis. *Can Urol Assoc J.* 2014; 8(1–2): E61–E67, doi: [10.5489/auaj.1824](https://doi.org/10.5489/auaj.1824), indexed in Pubmed: [4454606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4454606/).
66. Gabay B, Maucourt-Boulch D, Ruffion A, et al. [Long-term outcomes of intradetrusor botulinum toxin A in multiple sclerosis patients] [Article in French]. *Prog Urol.* 2019; 29(3): 156–165, doi: [10.1016/j.purol.2019.02.003](https://doi.org/10.1016/j.purol.2019.02.003), indexed in Pubmed: [30880066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880066/).
67. Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. *Gastroenterology.* 1990; 98(6): 1538–1542, doi: [10.1016/0016-5085\(90\)91087-m](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)91087-m), indexed in Pubmed: [2338192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2338192/).
68. Munteis E, Andreu M, Téllez MJ, et al. Anorectal dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006; 12(2): 215–218, doi: [10.1191/1352458506ms1254oa](https://doi.org/10.1191/1352458506ms1254oa), indexed in Pubmed: [16629426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16629426/).
69. Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2018; 8: 79–90, doi: [10.2147/DNND.S138835](https://doi.org/10.2147/DNND.S138835), indexed in Pubmed: [30584387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584387/).
70. Preziosi G, Raptis DA, Raeburn A, et al. Gut dysfunction in patients with multiple sclerosis and the role of spinal cord involvement in the disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 25(9): 1044–1050, doi: [10.1097/MEG.0b013e31823631eaf8](https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e31823631eaf8), indexed in Pubmed: [23669324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669324/).
71. Thirupathy K, Preziosi G. Multiple sclerosis related bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestation and management. *J Neurol Neurophysiol.* 2014; 05(06), doi: [10.4172/2155-9562.1000255](https://doi.org/10.4172/2155-9562.1000255).
72. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, et al. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13(4): 441–448, doi: [10.1097/00042737-200104000-00025](https://doi.org/10.1097/00042737-200104000-00025), indexed in Pubmed: [11338078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11338078/).
73. Preziosi G, Raptis DA, Storrie J, et al. Bowel biofeedback treatment in patients with multiple sclerosis and bowel symptoms. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54(9): 1114–1121, doi: [10.1097/DCR.0b013e318223fd7b](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318223fd7b), indexed in Pubmed: [21825891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21825891/).
74. Betts CD, Jones SJ, Fowler CG, et al. Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain.* 1994; 117 (Pt 6): 1303–1310, doi: [10.1093/brain/117.6.1303](https://doi.org/10.1093/brain/117.6.1303), indexed in Pubmed: [7820567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7820567/).
75. Fletcher SG, Castro-Borrero W, Remington G, et al. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: a multidisciplinary approach to evaluation and management. *Nat Clin Pract Urol.* 2009; 6(2): 96–107, doi: [10.1038/ncpuro1298](https://doi.org/10.1038/ncpuro1298), indexed in Pubmed: [19198623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19198623/).

76. Zorzoni M, Zivadinov R, Bosco A, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler*. 1999; 5(6): 418–427, doi: [10.1177/135245859900500609](https://doi.org/10.1177/135245859900500609), indexed in Pubmed: [10618699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10618699/).
77. Fraser C, Mahoney J, McGurl J. Correlates of sexual dysfunction in men and women with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 2008; 40(5): 312–317, doi: [10.1097/01376517-200810000-00010](https://doi.org/10.1097/01376517-200810000-00010), indexed in Pubmed: [18856253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18856253/).
78. Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2009; 9(3): 341–350, doi: [10.1586/14737175.9.3.341](https://doi.org/10.1586/14737175.9.3.341), indexed in Pubmed: [19271943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19271943/).
79. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, et al. Associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008; 137: 96–111.
80. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis — prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain*. 2005; 9(5): 531–542, doi: [10.1016/j.ejpain.2004.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.005), indexed in Pubmed: [16139182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16139182/).
81. Truini A, Galeotti F, Cruccu G. Treating pain in multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12(15): 2355–2368, doi: [10.1517/14656566.2011.607162](https://doi.org/10.1517/14656566.2011.607162), indexed in Pubmed: [21916786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21916786/).
82. Ehde DM, Osborne TL, Hanley MA, et al. Chronic pain in persons with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005; 16(2): 503–512, doi: [10.1016/j.pmr.2005.01.001](https://doi.org/10.1016/j.pmr.2005.01.001), indexed in Pubmed: [15893684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15893684/).
83. Malec-Milewska M. Ból u chorych na stwardnienie rozsiane. *Med Palliat Prakt*. 2014; 8: 29–40.
84. Cruccu G, Biasiotto A, Di Rezze S, et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain*. 2009; 143(3): 186–191, doi: [10.1016/j.pain.2008.12.026](https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.12.026), indexed in Pubmed: [19171430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19171430/).
85. Finnerup NB, Gottrup H, Jensen TS. Anticonvulsants in central pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2002; 3(10): 1411–1420, doi: [10.1517/14656566.3.10.1411](https://doi.org/10.1517/14656566.3.10.1411), indexed in Pubmed: [12387687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12387687/).
86. Solorio C, Uccelli MM. Management of pain in multiple sclerosis: a pharmacological approach. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(9): 519–527, doi: [10.1038/nrneurol.2011.120](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.120), indexed in Pubmed: [21844896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21844896/).
87. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005; 11(4): 398–402, doi: [10.1191/1352458505ms11770a](https://doi.org/10.1191/1352458505ms11770a), indexed in Pubmed: [16042221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16042221/).
88. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, et al. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013; 260(2): 351–367, doi: [10.1007/s00415-012-6579-2](https://doi.org/10.1007/s00415-012-6579-2), indexed in Pubmed: [22760942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22760942/).
89. Miller L, Mattison P, Paul L, et al. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spasticity in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007; 13(4): 527–533, doi: [10.1177/1352458506071509](https://doi.org/10.1177/1352458506071509), indexed in Pubmed: [17463075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17463075/).
90. Broła W, Mitosek-Szewczyk K, Opara J. Symptomatology and pathogenesis of different types of pain in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2014; 48(4): 272–279, doi: [10.1016/j.pjnns.2014.07.009](https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2014.07.009), indexed in Pubmed: [25168327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168327/).
91. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia*. 2004; 24(11): 980–984, doi: [10.1111/j.1468-2982.2004.00790.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00790.x), indexed in Pubmed: [15482362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15482362/).
92. Putzki N, Priem A, Limmroth V, et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009; 16(2): 262–267, doi: [10.1111/j.1468-1331.2008.02406.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02406.x), indexed in Pubmed: [19138330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19138330/).
93. Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(7): 994–995, doi: [10.1001/archophth.126.7.994](https://doi.org/10.1001/archophth.126.7.994), indexed in Pubmed: [18625951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625951/).
94. Wissel J, Müller J, Dressnandt J, et al. Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 20(1): 44–49, doi: [10.1016/s0885-3924\(00\)00146-9](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(00)00146-9), indexed in Pubmed: [10946168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10946168/).
95. Zajicek JP, Apostu VI. Role of cannabinoids in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011; 25(3): 187–201, doi: [10.2165/11539000-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11539000-000000000-00000), indexed in Pubmed: [21323391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323391/).
96. Modestowicz R, Sosnowski P, Wender M, et al. Morfologia ognisk demielinizacyjnych a zaburzenia funkcji poznawczych i emocjonalnych u chorych na stwardnienie rozsiane. *Neurol Neurochir Pol*. 2000; 34: 23–34.
97. Zakrzewska-Pniewska B. Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym. In: Szczudlik A, Liberski PP, Barcikowska M. ed. *Otępienie*. Wydawnictwo UJ, Kraków 2004.
98. Kurkowska-Jastrzębska I, Mirowska-Guzel D. Zaburzenia poznawcze w stwardnieniu rozsianym i możliwości terapii. *Pol Przegl Neurol*. 2008; 4(Suppl A): 52–53.
99. Julian LJ, Julian LJ, Arnett PA, et al. Cognitive predictors of response to treatment for depression in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006; 18(3): 356–363, doi: [10.1176/jnp.2006.18.3.356](https://doi.org/10.1176/jnp.2006.18.3.356), indexed in Pubmed: [16963585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16963585/).
100. Kalb R, Beier M, Benedict RHB, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018; 24(13): 1665–1680, doi: [10.1177/1352458518803785](https://doi.org/10.1177/1352458518803785), indexed in Pubmed: [30303036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30303036/).
101. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, et al. Differences in cognitive impairment of relapsing-remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*. 2004; 63(2): 335–339, doi: [10.1212/01.wnl.0000129828.03714.90](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000129828.03714.90), indexed in Pubmed: [15277630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15277630/).
102. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*. 2006; 245(1-2): 41–46, doi: [10.1016/j.jns.2005.08.019](https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.08.019), indexed in Pubmed: [16643953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643953/).
103. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, et al. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001; 14(1): 32–44, indexed in Pubmed: [11234907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11234907/).
104. Smestad C, Sandvik L, Landro NI, et al. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2010; 17(3): 499–505, doi: [10.1111/j.1468-1331.2009.02889.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02889.x), indexed in Pubmed: [20050887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20050887/).
105. Polman CH, Rudick RA. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology*. 2010; 74(Suppl 3): S8–15, doi: [10.1212/WNL.0b013e3181dbb571](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dbb571), indexed in Pubmed: [20421572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20421572/).
106. Bakirtzis C, Ioannidis P, Messinis L, et al. The rationale for monitoring cognitive function in multiple sclerosis: practical issues for clinicians. *Open Neurol J*. 2018; 12(1): 31–40, doi: [10.2174/1874205x01812010031](https://doi.org/10.2174/1874205x01812010031), indexed in Pubmed: [30008964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30008964/).
107. Filippi M. Cortical reorganisation in patients with MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(8): 1087–1089, doi: [10.1136/jnnp.2004.036020](https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.036020), indexed in Pubmed: [15258204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15258204/).
108. Wishart HA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. Brain activation patterns associated with working memory in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2004; 62(2): 234–238, doi: [10.1212/01.wnl.0000103238.91536.5f](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000103238.91536.5f), indexed in Pubmed: [14745059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14745059/).
109. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008; 7(12): 1139–1151, doi: [10.1016/s1474-4422\(08\)70259-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70259-x), indexed in Pubmed: [19007738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007738/).
110. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, et al. Cognition in multiple sclerosis: state of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018; 90(6): 278–288, doi: [10.1212/WNL.0000000000004977](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004977), indexed in Pubmed: [29343470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29343470/).
111. Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, et al. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol*. 1999; 56(3): 319–324, doi: [10.1001/archneur.56.3.319](https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.319), indexed in Pubmed: [10190822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10190822/).
112. Kappos L, Freedman M, Polman C, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8(11): 987–997, doi: [10.1016/s1474-4422\(09\)70237-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70237-6).
113. Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, et al. Natalizumab efficacy on cognitive impairment in MS. *Neurol Sci*. 2011; 31(Suppl 3): 321–323, doi: [10.1007/s10072-010-0351-0](https://doi.org/10.1007/s10072-010-0351-0), indexed in Pubmed: [20535512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20535512/).
114. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015; 21(3): 342–349, doi: [10.1177/1352458514564486](https://doi.org/10.1177/1352458514564486), indexed in Pubmed: [25533301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25533301/).
115. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, et al. Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014; 82(2): 174–181, doi: [10.1212/WNL.0000000000000013](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000013), indexed in Pubmed: [24376275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24376275/).
116. Rybakowski J, Pużyński S, Wciórka J. *Psychiatria*. Vol 2. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010: 305–375.
117. Feinstein A, Pavisian B. Multiple sclerosis and suicide. *Mult Scler*. 2017; 23(7): 923–927, doi: [10.1177/1352458517702553](https://doi.org/10.1177/1352458517702553), indexed in Pubmed: [28327056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28327056/).
118. Broła W, Fudala M, Czernicki J. Wpływ depresji na jakość życia chorych ze stwardnieniem rozsianym. *Rehabil Med*. 2007; 11: 9–13.
119. Pérez LP, González RS, Lázaro EB. Treatment of mood disorders in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015; 17(1): 323, doi: [10.1007/s11940-014-0323-4](https://doi.org/10.1007/s11940-014-0323-4), indexed in Pubmed: [25398464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398464/).
120. Turner AP, Alschuler KN, Hughes AJ, et al. Mental Health Comorbidity in MS: Depression, Anxiety, and Bipolar Disorder. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016; 16(12): 106, doi: [10.1007/s11910-016-0706-x](https://doi.org/10.1007/s11910-016-0706-x), indexed in Pubmed: [27848174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27848174/).
121. Marrie RA, Patten SB, Tremlett H, et al. CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 2016; 86(14): 1279–1286, doi: [10.1212/WNL.0000000000002481](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002481), indexed in Pubmed: [26962066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26962066/).
122. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2007; 13(1): 67–72, doi: [10.1177/1352458506071161](https://doi.org/10.1177/1352458506071161), indexed in Pubmed: [17294613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17294613/).