

Nowoczesne leczenie objawowe w stwardnieniu rozsianym

Halina Bartosik-Psujek¹, Małgorzata Malec-Milewska², Tomasz Berkowicz³,
Bartosz Jędrzejewski⁴, Piotr Radziszewski⁵, Krzysztof Selmaj⁶

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Klinika Anestezjologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

³Oddział Kliniczny Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁴FizjoFun w Rucianem-Nidzie

⁵Katedra i Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Oddział Kliniczny Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Epidemiologia stwardnienia rozsianego

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest przewlekłą zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), będącą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności młodych dorosłych. Ponieważ SM rozpoczyna się najczęściej między 20. a 40. rokiem życia, to wpływa na wszystkie aspekty zawodowego, społecznego i rodzinnego życia chorych.

Liczba chorych na SM na całym świecie przekracza 2,5 mln, przy czym prawie 940 tys. mieszka w Europie. Częstość występowania SM w Polsce wynosi 45–95 przypadków/100 tys. mieszkańców [1–3]. Zakładając, że choroba ma charakter postępujący i trwa całe życie, szacunkowo ponad 20 tys. osób z powodu inwalidztwa nie jest zdolnych do wykonywania podstawowych czynności życiowych i samodzielnej egzystencji, w związku z czym wymaga pełnej opieki (EMSO 2011) [1–2].

Objawy stwardnienia rozsianego a jakość życia

Obecność rozsianych zmian demielinizacyjnych w obrębie praktycznie całego OUN warunkuje niezwykle bogatą symptomatologię SM: niedowład upośledzający samodzielne poruszanie się, zaburzenia czucia, zaburzenia widzenia, drżenie i ataksję, spastyczność, zaburzenia zwieraczy, ból, depresję, zaburzenia poznawcze, zawroty głowy, zaburzenia równowagi i zmęczenie. Spośród tych objawów największy wpływ na jakość życia mają upośledzone samodzielne poruszanie się, zmęczenie, ból, depresja oraz spastyczność [4, 5].

Ben-Zacharia [6] dzieli objawy, które występują u chorego na SM, na trzy kategorie. Za objawy pierwszego stopnia uznaje się: zaburzenia poruszania się, zmęczenie i znużenie, spastyczność, zaburzenia widzenia, dysfunkcje zwieraczy, ból, zaburzenia poznawcze i seksualne, problemy z mową i połykaniem. Do objawów drugiego stopnia zalicza się: zakażenia układu moczowego, uszkodzenia skóry (odparzenia, odleżyny), uszkodzenia układu kostno-stawowego (złamania, zwichnięcia stawów), nadmierną senność, infekcje układu oddechowego, upośledzenie codziennej aktywności. Do objawów trzeciego stopnia należą: depresja, zaburzenia psychiczne (myśli i próby samobójcze), izolacja społeczna, problemy finansowe, problemy rodzinne (trudności w zajęciu w ciężką, trudności w sprawowaniu opieki nad dziećmi, rozwody) [6].

Samodzielne poruszanie się jest upośledzone u 90% chorych na SM. Spośród czynników wpływających na jakość życia 65–70% pacjentów za najważniejszy czynnik uznaje zaburzenia w samodzielnym poruszaniu się [4, 7].

Problem zmęczenia może dotyczyć 75–95% pacjentów cierpiących na SM. Prawie 69% pacjentów uważa zmęczenie za jeden z najważniejszych czynników upośledzających jakość życia [8]. Zmęczenie jest pierwotną determinantą obniżonej jakości życia u chorych na SM zarówno w aspekcie fizycznym, jak i psychicznym, niezależnie od stopnia niepełnosprawności [4].

Ból zgłasza około 86% pacjentów z SM. Doznania bólowe wykazują silną, dodatnią korelację z lę-

kiem i depresją, wpływają zarówno na psychiczne, jak i fizyczne aspekty jakości życia. Niemal połowa chorych na SM doświadczających bólu podaje, że w sposób istotny wpływa on na ich społeczną sferę życia, pracę i sen [4].

Spastyczność jest jednym z najczęstszych objawów SM i dotyczy około 80% pacjentów [9]. Spastyczność (szczególnie o znacznym nasileniu) jest bardzo uciążliwym objawem, pogłębiającym niepełnosprawność chorych, upośledzającym funkcję stania, chodu, przemieszczania się chorego, na przykład z wózka na łóżko, i utrudniającym rehabilitację. Ciężka spastyczność utrudnia (bądź wręcz uniemożliwia) wykonywanie ruchów dowolnych, utrudnia zmianę pozycji ciała i często bywa przyczyną przykurczów i odleżyn [10].

Spastyczność jako przyczyna większości objawów obwodowych w stwardnieniu rozsianym

Patofizjologia spastyczności

Spastyczność to zaburzenie ruchowe objawiające się wzmożonym napięciem mięśniowym, wynikającym z uszkodzenia ośrodkowego neuronu ruchowego. Inną formą wzmożonego napięcia mięśniowego jest sztywność. W sztywności opór mięśniowy jest stały, niezależny od szybkości rozciągania, natomiast w spastyczności typowe jest zwiększenie oporu mięśni przy szybszym rozciąganiu w początkowej fazie ruchu. Przyczyny spastyczności do końca nie wyjaśniono. Przyjmuje się, że wywołuje ją uszkodzenie w obrębie OUN ośrodków odpowiedzialnych za funkcje kontrolne odruchów rdzeniowych, w związku z czym dochodzi do zaburzenia równowagi między mechanizmami pobudzającymi i hamującymi motoneurony alfa i gamma rdzenia kręgowego [11, 12].

W kontroli napięcia mięśniowego biorą udział ośrodki nadrdzeniowe i ośrodki rdzeniowe. W nadrdzeniowej kontroli regulacji napięcia mięśniowego uczestniczą: twór siatkowaty, mózdzek, zwoje podstawy, jądra przedsionkowe i jądra czerwienne, które wywierają wpływ na złożoną sieć interneuronów i dróg własnych rdzenia.

Do najważniejszych dróg regulujących napięcie mięśniowe należą:

- droga hamująca: droga siatkowato-rdzeniowa grzbietowa (zlokalizowana w sznurach bocznych rdzenia; hamuje toniczne odruchy na rozciąganie);
- drogi pobudzające: droga siatkowato-rdzeniowa, droga brzuszno-przyśrodkowa oraz droga przedsionkowo-rdzeniowa (zlokalizowane

w obrębie sznurów przednich rdzenia; pobudzają odruchy rozciągowe).

W rdzeniowej (segmentalnej) regulacji napięcia mięśniowego biorą udział:

- interneurony hamujące presynaptyczne (GABA-ergiczne), akso-aksonalne — są pobudzane przez włókna Ia biegnące z wrzecion mięśniowych do motoneuronów alfa rdzenia; mają zakończenia hamujące na aksonach doprowadzających do komórek alfa, modulują ich aktywność i pozostają pod kontrolą dróg nadrdzeniowych, których uszkodzenie powoduje nadmierną pobudliwość komórek alfa (brak hamowania), co w efekcie powoduje nadmierną reakcję na szybkie rozciąganie, na przykład po uderzeniu młotkiem w ścięgno i wygórowanie odruchu;
- interneurony hamujące unerwienie wzajemne zwrotne (neurotransmitter — glicyna) — mają zakończenia na komórkach ruchowych alfa dla mięśni antagonistów; ich uszkodzenie powoduje zaburzenie synchronicznej pracy mięśni agonistów i antagonistów, co powoduje zjawisko kokontrakcji mięśnia antagonisty, zamiast jego rozkurczu (np. *kłonus* stopy) lub znacznego osłabienia mięśnia antagonisty (np. przykurcz ścięgna Achillesa — stopa końsko-szpotawa);
- interneurony hamujące (komórki Birdseya Renshawa) — jest to tak zwane hamowanie nawracające (neurotransmitter — glicyna), powodujące zwrotne hamowanie zarówno zakończeń Ia, jak i motoneuronów alfa.

W SM spastyczność (zwiększenie kurczowego napięcia mięśni) ogranicza ruchomość kończyn i powoduje kurcze mięśni z uczuciem sztywności, co często jest związane z dużą bolesnością. Często współwystępują zaburzenia w oddawaniu moczu [13]. W związku z tak bogatą symptomatologią w piśmiennictwie pojawiło się kilka definicji spastyczności w SM. Europejska grupa EUSPASM zaproponowała, by spastyczność w SM definiować jako „zjawisko zaburzonej kontroli czuciowo-ruchowej napięcia mięśniowego, spowodowane uszkodzeniem ośrodkowego neuronu ruchowego i objawiające się okresową bądź utrwaloną, mimowolną, wzmożoną aktywnością mięśniową” [14]. Inni autorzy proponują, by spastyczność w SM definiować jako „nietypowe napięcie mięśni, które może przybierać postać ‘sztywności nóg’, podskakiwania nóg, wielokrotnego ruchu naprzemiennego zginania i prostowania stopy, bolesnych skurczów mięśni w nogach lub rękach, nagłego wyprostowywania nóg lub ich podciągania” [15].

Ta ostatnia definicja, opracowana przez Rizzo i wsp. [15], jest definicją opisową, ale dzięki temu bardzo przydatną w codziennej praktyce. Powstała w oparciu o szeroko zakrojone badanie ankietowe z udziałem chorych na SM. Definicja ta umożliwia jasne przedstawienie problemu pacjentowi oraz ocenę ciężkości i progresji objawów zarówno przez lekarzy, jak i samych pacjentów.

Spastyczność może mieć różne nasilenie, najczęściej dotyczy kończyn dolnych i staje się ogromnym problemem, szczególnie w zaawansowanych postaciach choroby. Zawsze przed rozpoczęciem leczenia powinno się sprawdzić i wyeliminować czynniki nasilające spastyczność. Są to najczęściej infekcje dróg moczowych, przewlekłe zaparcia, ból oraz gorączka.

Ostatnio opublikowano dane z kilku badań, w których oceniano występowanie oraz wpływ spastyczności na jakość życia i inne objawy w SM. Największym badaniem była przeprowadzona przez Rizzo i wsp. [15] ocena ponad 20 tys. pacjentów z SM w Stanach Zjednoczonych. Wykazano, że tylko 16% pacjentów nie doświadczało wzrostu napięcia mięśni jako objawu SM, pozostali natomiast zgłaszali spastyczność o różnym nasileniu. Spośród chorych 31% podawało występowanie minimalnej spastyczności; zauważali objawy, ale nie wpływały one na codzienną aktywność. Łagodne objawy podawało 19%; spastyczność okresowo wpływała na zmianę codziennych aktywności, rzadziej niż raz na tydzień. Umiarkowaną spastyczność zgłaszało 17% chorych, u których wiele razy w tygodniu wpływała ona na codzienną aktywność. Poważne objawy spastyczności występowały u 13% chorych i wpływały na codzienne funkcjonowanie. Ponad 4% chorych zgłaszało ciężką ogólną spastyczność, która uniemożliwiała wykonywanie codziennych czynności [15].

W badaniach hiszpańskich około 2/3 pacjentów chorujących na SM zgłosiło występowanie objawów spastyczności. Badania ankietowe przeprowadzono u 8463 osób, ale pełne dane uzyskano od 2029 chorych, spośród których 67% stanowiły kobiety (średnia wieku 40 lat, średni czas trwania choroby 8,7 roku). U około 60% chorych występowała postać z rzutami i remisjami. Różne objawy spastyczności zgłosiło 65,7% chorych — towarzyszyły im bóle, zaburzenia snu i objawy pęcherzowe. W badanej grupie 40% chorych podało występowanie umiarkowanych lub ciężkich objawów, które istotnie zmieniały codzienną aktywność [16, 17]. W tej grupie leki przeciw spastyczności przyjmowało 42% chorych

z umiarkowaną spastycznością i 52,6% z poważną spastycznością. Jest to znacznie mniej niż w podobnych grupach w Stanach Zjednoczonych (69% i 79% w porównywalnych grupach) [15, 16].

By ocenić różne aspekty związane ze spastycznością chorych na SM w Niemczech przeprowadzono badanie MOVE 1. Badanie objęło 414 pacjentów (64% kobiet, średnia wieku wynosiła ok. 49 lat, średnia liczba pkt. w *Expanded Disability Status Score* [EDSS] 5,25) zarówno z postacią z rzutami i remisjami, jak i z postacią wtórnie postępującą. Większość pacjentów (73%) miała umiarkowaną lub ciężką spastyczność, a najczęstszymi objawami zgłaszanymi przez chorych była „sztywność mięśni”, ograniczenie poruszania się, zmęczenie, zaburzenia pęcherzowe i ból. Spastyczność wiązała się z gorszą jakością życia pacjentów [18].

Spastyczność a jakość życia

Wpływ spastyczności na jakość życia przekonująco udokumentowano w wynikach badania CANDLE opublikowanych w 2013 roku przez Arroyo i wsp. [19]. To wieloośrodkowe badanie objęło swoim zasięgiem 53 kliniki neurologiczne na terytorium Hiszpanii. Wzięło w nim udział 409 chorych na SM, u których występowała spastyczność. Pomiarów spastyczności dokonano za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha oraz 11-punktowej skali numerycznej (0–10 *Numerical Rating Scale* [NRS]). Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza generycznego SF-12. Średni wiek pacjentów wynosił 46,4 roku; 62,4% stanowiły kobiety. U większości pacjentów przebieg choroby był remitujący (42,1%) lub wtórnie postępujący (43,9%). Leczeniu objawowemu z powodu spastyczności poddano 71,3% pacjentów. Objawy spastyczności oceniono jako umiarkowane do ciężkich u 59,2% chorych, używając do oceny zmodyfikowanej skali Ashwortha oraz u 83,4%, gdy wzięto pod uwagę wyniki w NRS. Wskazuje to na fakt, że pacjenci oceniają subiektywnie spastyczność jako bardziej nasiloną niż badający ich lekarze. Większość chorych podawała występowanie objawów zależnych od spastyczności: 58% miało bolesne skurcze mięśni, 73% — zaburzenia zwieraczy (47% naglące parcie, 24% nietrzymanie moczu), natomiast u około 40% występowały zaburzenia snu. Głównym celem badania była oczywiście ocena wpływu spastyczności na jakość życia. Punktacja według kwestionariusza SF-12 wykazała zdecydowanie negatywny wpływ spastyczności na jakość życia chorych, większy w kategorii fizycznej

(średnia punktacja — 31,0) niż psychicznej (średnia punktacja — 45,4). Punktacja dotycząca jakości życia w kategorii fizycznej była zdecydowanie niższa u pacjentów ze spastycznością trwającą dłużej niż 5 lat, bolesnymi skurczami mięśni, zaburzeniami zwieraczy oraz z nasilającymi się objawami spastyczności. Punktacja dotycząca jakości życia w wymiarze psychicznym była niższa u pacjentów z bolesnymi skurczami mięśni i pogarszającą się spastycznością w porównaniu z innymi chorymi. W badaniu wykazano również wyższą korelację między jakością życia a nasileniem spastyczności, gdy spastyczność mierzono przy użyciu subiektywnej NRS [19].

Wyniki badania, w którym oceniano wpływ spastyczności nie tylko na jakość życia chorych, ale także na koszty leczenia, opublikowali w tym roku Svensson i wsp. [20]. Badanie objęło 105 pacjentów z objawami spastyczności. Pomiarów spastyczności dokonywano za pomocą 11-stopniowej skali Likerta, odpowiadającej NRS. Do badania jakości życia wykorzystano generyczny kwestionariusz EQ-5D. Średni wiek pacjentów wynosił 58 lat (68% grupy stanowiły kobiety). Przebieg choroby u większości pacjentów był pierwotnie (27%) lub wtórnie postępujący (64%). Spastyczność w badanej grupie chorych była umiarkowana (4 pkt. w NRS). W badaniu dowiedziono, że średnia wartość jakości życia chorych na SM z objawami spastyczności wynosiła 0,365 w porównaniu z przeciętną wartością dla populacji ogólnej w Szwecji w wieku 50–59 lat, która wynosiła 0,82. Wartość jakości życia poniżej 0 podało 21 pacjentów, co wskazywało na stan zdrowia oceniany przez te osoby jako gorszy od śmierci. Wartość jakości życia obniżała się znacząco wraz z nasileniem spastyczności i dla wartości NRS 0–3 wynosiła średnio 0,54, dla wartości NRS 4–6 — 0,26, natomiast dla NRS o punktacji 7–10 — 0,03. Wraz ze wzrostem spastyczności zwiększały się również koszty leczenia chorych [20].

Zaburzenia funkcji dolnych dróg moczowych w przebiegu stwardnienia rozsianego

Ocenia się, że zaburzenia mikcji w przebiegu SM występują u 33–52% pacjentów, a stopień ich nasilenia ściśle koreluje ze stopniem niesprawności. W przypadku pojawienia się zaburzeń poruszania u prawie 100% pacjentów rozwijają się zaburzenia w oddawaniu moczu [21, 22]. U 44–58% pacjentów stwierdza się nadreaktywność wypieracza, której w prawie 90% przypadków towarzyszy dyssynergizm wypieraczowo-

-zwieraczowy z towarzyszącą w 13–38% przypadków niedoczynnością wypieracza w trakcie mikcji [23, 24]. Raz stwierdzone zmiany nie mają stałego charakteru. Ponieważ SM jest chorobą postępującą, to zmiana ulega też charakter i nasilenie zaburzeń oddawania moczu w trakcie choroby. Początkowo występuje nadreaktywność wypieracza, do której mogą się dołączyć dyssynergizm wypieraczowo-zwieraczowy i niedoczynność wypieracza. U 64% pacjentów z SM opisywano nasilenie istniejącej dysfunkcji, a u 36% nową dysfunkcję [25]. Ta obserwacja ma bardzo istotne implikacje diagnostyczne i terapeutyczne. Ponieważ przebieg choroby nie jest stały i przewidywalny, to ocena czynności dolnych dróg moczowych powinna być przeprowadzana u pacjentów z SM okresowo. Wraz z pogarszaniem się stanu neurologicznego pacjentów z SM trudniejsze jest leczenie zaburzeń mikcji, jednak — w odróżnieniu od sytuacji pacjentów po urazie rdzenia kręgowego — u tych chorych rzadko dochodzi do pogorszenia się czynności górnych dróg moczowych [21].

Reasumując, zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych dotyczą prawie wszystkich pacjentów z SM i nie mają stałego charakteru. Wraz z pogarszaniem się stanu neurologicznego, pogorszeniu ulega też funkcja dolnych (nie górnych) dróg moczowych. Leczenie zaburzeń mikcji powinno się skupiać głównie na leczeniu objawowym, mającym na celu poprawę jakości życia pacjentów.

W przypadkach SM obecne są trzy podstawowe mechanizmy, które mogą doprowadzić do zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych:

- nadreaktywność mięśnia wypieracza pęcherza, powodująca nietrzymanie moczu podczas parcia;
- dyssynergia między czynnością wypieracza pęcherza moczowego i czynnością zwieraczy (na poziomie szyi pęcherza i/lub zwieracza zewnętrznego cewki moczowej). Brak koordynacji wypieraczowo-zwieraczowej prowadzi do nieprawidłowej i nieefektywnej mikcji z następowym zaleganiem moczu oraz rozwijającymi się w jego wyniku zakażeniami dróg moczowych;
- pęcherz pozbawiony czynności odruchowej (zaburzenia procesu inicjacji mikcji, arefleksja pęcherza i jego niedoczynność). Z zaburzeniem tym można się spotkać przeważnie w późniejszych fazach choroby. Rzadko obserwuje się izolowaną arefleksję wypieracza pęcherza, która częściej występuje w połączeniu z innymi typami zaburzeń pęcherzowych [26].

Problem bólu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Ból u chorych na SM jest najczęściej następstwem bezpośredniego uszkodzenia układu nerwowego przez podstawowy proces chorobowy lub występuje wtórnie do innych objawów choroby. Ból w SM może mieć charakter obwodowego lub ośrodkowego bólu neuropatycznego, bólu receptorowego, idiopatycznego (funkcjonalnego), jatrogennego lub mieszanego. Dolegliwości bólowe w SM mogą mieć charakter napadowy lub przewlekły. Zespoły bólowe charakterystyczne dla SM to ból towarzyszący zapaleniu nerwu wzrokowego i ból mogący towarzyszyć objawowi Lhermitte'a. Najczęstszymi typami dolegliwości bólowych są jednak: spastyczne bóle kończyn, bolesne toniczne skurcze mięśniowe, neuralgia trójdzielną, bóle pleców i bóle głowy [27, 28]. Postępująca wraz z chorobą dysfunkcja narządu ruchu, złamania, zwichnięcia stawów, narastająca spastyczność mogą nasilać bóle układu mięśniowo-szkieletowego, zwłaszcza w momencie zmiany pozycji. W tym przypadku dolegliwości bólowe może łagodzić, oczywiście poza odpowiednio dobraną fizjoterapią, przyjęcie właściwej dla danego chorego pozycji bezbólowej. Pamiętając jednak, że chory na SM ma trudności z utrzymaniem moczu i w nocy wielokrotnie wstaje do toalety, kłopot związany z tą, wydawałoby się prozaiczną, czynnością może się stać dodatkowym, bardzo uciążliwym problemem. Powodem dolegliwości bólowych u chorych na SM mogą być również zmiany w obrębie skóry (odparzenia i odleżyny) [29].

Silny ból kończyn

Silny ból kończyn (dyzestezie kończyn dolnych) występuje u 12–28% chorych na SM. Jest to stały, palący, pulsujący ból obwodowych części kończyn, nasilający się w nocy, z zaburzeniami czucia temperatury, pogłębiający niesprawność pacjentów. Ból ten pojawia się częściej u osób z pierwotnie postępującą wtórnie przewlekłą postacią choroby. Za patomechanizm odpowiadają zmiany demielinizacyjne w szyjnym i piersiowym odcinku kręgosłupa oraz zmiany degeneracyjne w OUN. Nie stwierdza się zmian w obwodowych zakończeniach nerwowych.

Ból mięśniowo-szkieletowy

Ból mięśniowo-szkieletowy wynika z osłabienia, przykurczów mięśniowych, spastyczności, utraty mobilności (wtórne zespoły bólu mięśniowo-

-szkieletowego), szczególnie dolnego odcinka kręgosłupa (50–60% pacjentów z SM). Dochodzi do osłabienia siły mięśniowej, a spastyczność prowadzi do wad postawy, zaś zmniejszenie aktywności — do osteoporozy i utraty elastyczności ścięgien (zesztywnienia w stawach) [30].

Bolesny skurcz toniczny

Bolesny skurcz toniczny (BST) występuje jedno- lub dwustronnie u 6–11% chorych na SM. Jest to bezwolny skurcz mięśni, trwający kilka minut, który pojawia się kilka razy w ciągu doby, a wywołany jest przez dotyk, ruch, hiperwentylację lub emocje. Dotyczy najczęściej kończyn i rozprzestrzenia się na sąsiednie obszary ciała, ale może występować także w obrębie barku lub twarzy. U prawie połowy pacjentów jest to ból o dużym natężeniu, który nawraca przez okres kilku tygodni lub miesięcy, po czym może zanikać. Bolesny skurcz toniczny występuje częściej u pacjentów z postępującą postacią SM, koreluje też z wiekiem, czasem trwania choroby i niesprawnością. Objaw ten wynika z efaptycznego rozprzestrzeniania się samoistnych wyładowań generowanych przez aksony, które uległy demielinizacji. Dochodzi do wzmożonej aktywności związanej z uszkodzeniem torebki wewnętrznej, szypuły mózgu, rdzenia przedłużonego lub rdzenia kręgowego. Przyczyną bólu może być przejściowe niedokrwienie, do którego dochodzi w wyniku skurczu mięśni [27, 30].

Ból towarzyszący spastyczności

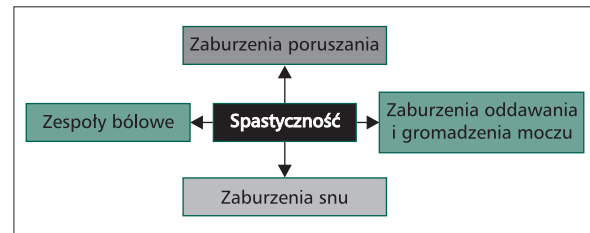
U 50–60% chorych na SM występuje wzmożone napięcie mięśniowe. Niektóre ruchy nasilają spastyczność lub powodują skurcz. Pacjenci mogą odczuwać ból niezależnie od zaostrzeń i skurczów. Spastyczność wiąże się z zaburzeniami hamowania na poziomie rdzenia kręgowego. Przyczyny bólu u pacjentów ze spastycznością upatruje się również w obwodowych receptorach, a OUN odgrywa pierwszoplanową rolę w uzyskaniu dobrej odpowiedzi na leczenie.

Fizjoterapia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

W kompleksowym leczeniu chorych cierpiących na spastyczność w przebiegu SM powinno się uwzględniać fizjoterapię jako równorzędny element leczenia objawowego, obok farmakoterapii. Warunkiem powodzenia terapii jest nie tylko jej odpowiednio wczesne rozpoczęcie, ale również ciągłość (podtrzymywanie wyuczonych strategii ruchu poprzez spotkania z fizjoterapeu-

tą) oraz prowadzenie jej według 24-godzinnego planu postępowania i objęcie opieką pacjenta przez zespół terapeutyczny (lekarz neurolog, fizjoterapeuta, terapeuta zajęciowy, psycholog, logopeda — zależnie od potrzeb i deficytu). Dwudziestoczterogodzinny plan postępowania oznacza objęcie pacjenta (poza godzinami terapii) opieką i kontrolą bliskich oraz autokontrolę w zakresie zaleconych procedur stymulacji czucia głębokiego i powierzchniowego, percepcji oraz ścisłego utrzymywania wdrożonych strategii ruchu. Chorujący na spastyczność w przebiegu SM są szczególną grupą, w której fizjoterapia musi uwzględniać specyficzny przebieg choroby i potrzeby pacjenta. U osób z agresywną postacią choroby, szybko postępującą, fizjoterapia musi być nastawiona na poprawę jakości życia i dostosowanie koncepcji ruchowych oraz pomocy ortopedycznych do zapewnienia pacjentowi jak największej samodzielności i niezależności.

Już na etapie wystąpienia zaburzeń czucia (przeczulica, drętwienie, czucie „papierowe”) i pojawienia się pierwszych trudności z poruszaniem kończynami można obserwować wystąpienie znacznych zaburzeń napięcia mięśniowego w obrębie wszystkich mięśni odpowiedzialnych za odruchy posturalne. Sprawność mięśni odpowiedzialnych za stabilność posturalną jest niezbędna do prawidłowych obrotów ciała w pozycji leżącej, prawidłowego siadania, wystąpienia reakcji równoważnych tułowia w czasie chodu, prawidłowego stabilizowania miednicy w czasie fazy podporowej każdej z kończyn dolnych czy stabilnego podparcia łopatk do precyzyjnych ruchów kończyn górnych. Słaba stabilność posturalna prowadzi do upadków, co skutkuje powstawaniem mechanizmów kompensacyjnych. Właśnie w mechanizmie utraty stabilności posturalnej i utraty reakcji równoważnych wzmacniany jest patologiczny rozwój napięcia mięśniowego, który prowadzi do spastyczności. Ruch staje się mniej efektywny, co powoduje powstawanie między innymi znacznego zmęczenia. Długotrwała praca angażująca te same grupy mięśni przy źle tolerowanym wysiłku powoduje nasilenie zmęczenia. Na koniec pacjenci zaczynają używać pomocy ortopedycznych w postaci kul, kijków, chodzików, co jeszcze bardziej hamuje włączanie reakcji równoważnych. Dodatkowo współistniejące zaburzenia mózdkowe powodują dalsze zaburzenie napięcia mięśniowego. Na każdym z opisanych etapów można pacjentowi pomóc, prowadząc skojarzone leczenie objawowe poprzez stosowanie farmakoterapii i fizjoterapii.



Rycina 1. Spastyczność jako czynnik sprawczy pozostałych objawów w stwardnieniu rozsianym

Metody leczenia objawowego w stwardnieniu rozsianym

Spastyczność jest kluczowym objawem SM generującym wtórnie wiele innych dolegliwości. Dlatego leczenie spastyczności powinno być jednym z pierwszorzędnych celów w leczeniu objawowym SM (ryc. 1).

Farmakoterapia spastyczności jest zadaniem trudnym i nie zawsze uwieńczonym powodzeniem, często wymagającym stosowania wielu leków. Taka politerapia nie zawsze bywa skuteczna, a objawy niepożądane są często nieakceptowane przez pacjentów. W idealnym ujęciu najbardziej odpowiedni byłby lek, który wpływałby na wszystkie pochodne spastyczności. W jej objawowym leczeniu stosuje się głównie leki modulujące kanały jonowe oraz receptory kwasu gamma-aminomasłowego (GABA, *gamma aminobutyric acid*). Do nowych leków należą modulatory receptorów kanabinoidowych. W leczeniu spastyczności miejscowej bywa też stosowana toksyna botulinowa. Poniżej krótko omówiono wszystkie wymienione grupy leków.

Baklofen to lek spazmolityczny stosowany w leczeniu spastyczności, pochodna GABA. Jest agonistą receptorów GABA_B. Baklofen zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych, hamując odruchy mono- i polisynaptyczne na poziomie rdzenia kręgowego, w którym znajduje się punkt uchwytu leku. Dokładny mechanizm działania baklofenu nie jest jednak poznany. Mechanizm ten polega prawdopodobnie na hiperpolaryzacji wstępujących neuronów i hamowaniu odruchów zarówno mono-, jak i polisynaptycznych na poziomie rdzenia kręgowego.

Baklofen jest analogiem GABA i jego działanie miorelaksacyjne prawdopodobnie wiąże się z układem GABA-ergicznym. Rekomendowane dawki to 5–10 mg/dobę, aczkolwiek większość pacjentów wymaga podania 40–100 mg/dobę. Baklofen w formie doustnej wykazuje wiele

bardzo często występujących działań niepożądanych zależnych od dawki. Najczęściej występuje osłabienie siły mięśniowej, ale również: nudności, senność, splątanie, hipotonia. Działania te pojawiają się u 63% pacjentów i ograniczają stosowanie skutecznych dawek leku. Znacząco mniej działań niepożądanych występuje podczas dokonałowego podawania leku, jednak w Polsce procedura ta jest rzadko stosowana. Na świecie jest stosowana jedynie u 1% pacjentów leczonych lekami przeciwspastycznymi. Stosowanie leku dokanałowo wymaga wszczęcia choremu dokanałowo cewnika z automatycznie sterowaną pompą.

Podczas leczenia baklofenem zaostreniu mogą ulec zespoły psychiatryczne, schizofrenia, stany drgawkowe i stany splątania. Po nagłym odstawieniu mogą wystąpić: stany lękowe, stany splątania, omamy, stany psychiatryczne, maniakalne, paranoidealne i drgawkowe oraz mogą się nasilić stany spastyczne, dlatego dawkę leku należy zmniejszać stopniowo w czasie 1–2 tygodni.

Do częstych objawów niepożądanych należą: osłabienie, zmęczenie, wyczerpanie, hipotermia, senność, uspokojenie, depresja oddechowa, uczucie pustki w głowie, bóle głowy, zawroty głowy, ataksja, splątanie, bezsenność, dezorientacja, nudności, suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku, jadłowstręt, wymioty, zaparcia, biegunki, obniżenie ciśnienia tętniczego, zaburzenia widzenia, zaburzenia akomodacji, oczopląs, wysypka i nadmierna potliwość. U niektórych pacjentów zaobserwowano nasilenie stanów spastycznych (paradoksalna reakcja na lek). Większość z tych objawów jest zależna od dawki, dlatego baklofen bywa stosowany w postaci dokanałowej (pompa baklofenowa), ale tylko u pacjentów ze skrajną postacią spastyczności. Takie rozwiązanie pozwala na zmniejszenie dawki nawet 100 razy.

Skuteczność leczenia objawów SM baklofenem (w monoterapii) jest umiarkowana, a właściwe dobranie dawki nie jest łatwe [31, 32].

Tizanidyna jest agonistą receptora α_2 -adrenergicznego i hamuje postsynaptyczne impulsy nerwowe na poziomie rdzenia kręgowego. Hamuje również interneurony rdzeniowe, które pośredniczą w przekazywaniu bodźców. W efekcie powoduje zwiótczenie mięśni szkieletowych. Tizanidyna nasila działanie leków uspokajających, etanolu i innych leków obniżających napięcie mięśni. Wykazuje umiarkowane działanie przeciwbólowe.

Leczenie rozpoczyna się zwykle od 4 mg podawanych w dwóch dawkach. Dawka terapeutyczna wynosi zazwyczaj 4–36 mg. Najczęściej spotkane

działania niepożądane to zawroty głowy, zmęczenie i niedociśnienie ortostatyczne.

Podczas leczenia tizanidyną może wystąpić spadek ciśnienia tętniczego. W wyjątkowych przypadkach nawracające niedociśnienie tętnicze może prowadzić do udaru niedokrwinnego mózgu. Tizanidyna może powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca w mechanizmie zależnym od wydłużenia odcinka QT. Do innych częstych działań niepożądanych należą: bradykardia, tachykardia, ospałość, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zmęczenie [32, 33].

Tolperyzon działa w oparciu o mechanizm ośrodkowy (pośredni) poprzez hamowanie dróg polisynaptycznych tworzących siatkowatego, układu limbicznego i podwzgórza, a także neuronów wstawkowych rdzenia kręgowego. Tolperyzon blokuje również receptory adrenergiczne. Do częstych działań niepożądanych tego leku należą: brak łaknienia, bezsenność, senność, zaburzenia snu, ból i zawroty głowy, niedociśnienie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, biegunka, uczucie suchości w jamie ustnej, dyspepsja, nudności, osłabienie i ból mięśni, bóle kończyn, ogólne osłabienie, uczucie dyskomfortu, zmęczenie. Skuteczność tolperyzonu w monoterapii spastyczności jest niewielka. Nie działa on też na inne składowe zależne od spastyczności (ból, zaburzenia dolnych dróg moczowych, zaburzenia snu) [34, 35].

Benzodiazepiny silnie i wybiórczo zwiótczają mięśnie szkieletowe. Wykazują również działanie uspokajające, przeciwlękowe i przeciwdrgawkowe, jednakże słabiej wyrażone. Działają one poprzez aktywację kompleksów GABA_A i otwarcie kanałów chlorkowych. Ich zastosowanie ogranicza wysoki potencjał uzależniający oraz działania niepożądane (senność).

Gabapentyna jest lekiem przeciwdrgawkowym, strukturalnie podobnym do GABA, jednak główny mechanizm działania tego leku polega na hamowaniu podjednostki α_2 patologicznego kanału wapniowego. Gabapentyna bywa stosowana w leczeniu spastyczności, jednak brakuje dobrych badań klinicznych potwierdzających jej skuteczność w tej jednostce chorobowej [32].

Kanabinoidy działają poprzez receptory CB1 oraz CB2. Receptory CB1 są zlokalizowane na zakończeniach nerwowych w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym (wspólnie z receptorami waniloidowymi [TRPV1]) i modyfikują uwalnianie neurotransmiterów do szczeliny synaptycznej. Receptory CB2 są zlokalizowane

głównie w komórkach immunologicznie kompetentnych oraz w neuronach obwodowych (w tym w dolnych drogach moczowych). Kanabinoidy charakteryzują się bardzo dużą skutecznością działania; ponad 50% leczonych pacjentów osiąga więcej niż 30-procentową poprawę w zakresie spastyczności, bólu i objawów ze strony dolnych dróg moczowych (dane dotyczące standaryzowanego preparatu Sativex [nabiximols]).

Stymulacja obu klas receptorowych powoduje kilka efektów. Stymulacja receptorów CB1 reguluje czynność szlaków GABA-ergicznego, glutaminergicznego i dopaminergicznego oraz aktywację kanałów potasowych i potencjałozależnych kanałów wapniowych (receptory CB1). Stymulacja receptorów CB2 powoduje modulację odpowiedzi immunologicznej oraz ma działanie przeciwbólowe i przeciwskurczowe. Receptory CB2 odgrywają też rolę w procesie gromadzenia i oddawania moczu (koordynacja mikcji). Ten unikatowy mechanizm działania sprawia, że stymulacja endogennych receptorów kanabinoidowych wpływa na większość objawów w SM (tj.: spastyczność, ból, zaburzenia snu, zaburzenia mikcji). Dzięki temu leki modulujące układ endokanabinoidowy mogą być stosowane w leczeniu objawowym SM. Wyniki badań dotyczących wpływu kanabinoidów na spastyczność w SM przedstawiono poniżej.

Do częstych działań niepożądanych kanabinoidów należą: zawroty głowy, senność, nudności, zaburzenia koncentracji, zaburzenia emocjonalne, zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Niestandaryzowane preparaty konopi powodują znaczne nasilenie tych objawów, dlatego zaleca się stosowanie standaryzowanych preparatów zawierających tetrahydrokanabinol (THC, *tetrahydrocannabinol*) i kanabidiol (CBD, *cannabidiol*). Te dwie substancje czynne charakteryzują się działaniem antagonistyczno-agonistycznym, a ich wspólne zastosowanie powoduje zmniejszenie nasilenia działań niepożądanych [36, 37].

Uwagi praktyczne dotyczące wpływu farmakoterapii spastyczności na fizjoterapię

Skuteczność stosowanych obecnie leków zmniejszających spastyczność jest umiarkowana. Wrażliwość indywidualna pacjentów na stosowane leki jest bardzo zróżnicowana, co utrudnia dobranie optymalnej dawki. Ponadto leki te powodują wiele objawów niepożądanych:

- zastosowanie baklofenu i/lub tizanidyny powoduje obniżenie napięcia nie tylko w grupach

mięśni spastycznych — leki te oddziałują także na i tak słabe mięśnie grup proksymalnych. U pacjentów mogą występować nagłe spadki napięcia mięśniowego;

- kanabinoidy wykazują większe powinowactwo do mięśni spastycznych, zmniejszają lęk przestrzenny i nadmierną aktywację emocjonalną, nie powodują zwiótczenia mięśni i nie obniżają siły mięśniowej, a zmniejszają uczucie zmęczenia i redukują ból. Kanabinoidy wpływają na różne aspekty patomechanizmu wzmożonego napięcia mięśniowego.

Leki stosowane w leczeniu objawów towarzyszących spastyczności

Do leków stosowanych w leczeniu bólu należą: leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe), blokery kanału sodowego, leki modulujące szlak GABA-ergiczny, opioidy, kanabinoidy, leki działające miejscowo, niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy [30].

Leki stosowane w leczeniu zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych to: leki antycholinergiczne i beta₃-adrenomimetyczne (hamowanie czynności skurczowej pęcherza moczowego), leki alfa-adrenolityczne i miorelaksujące (osłabienie czynności zwieraczy), kanabinoidy (działanie relaksacyjne zarówno na pęcherz moczowy, jak i na mechanizm zwieraczowy) [38].

Sativex (nabiximols) jako preparat z wyboru w leczeniu objawowym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Skład chemiczny

Sativex to modulator układu endokanabinoidowego, lek kanabinoidowy zawierający farmakologicznie czynne substancje zawarte w konopiach siewnych (łac. *Cannabis sativa*).

W skład leku wchodzi standaryzowane ekstrakty kanabinoidów, pochodzące z dwóch klonów konopi indyjskich. Jeden z nich wytwarza duże ilości delta-9-tetrahydrokanabinolu, a drugi — CBD. Te dwa kanabinoidy stanowią około 70% składu leku. Pozostałe 30% to śladowe ilości innych kanabinoidów, terpenoidy, sterole i triglicerydy [37].

Mechanizm działania

Ogólny mechanizm działania kanabinoidów na układ endokanabinoidowy został omówiony powyżej. Tetrahydrokanabinol i CBD, wchodzące w skład preparatu Sativex (nabiximols), działają na oba receptory układu endokanabinoidowego (CB1 oraz CB2). Tetrahydrokanabinol jest częś-

ciowym agonistą zarówno receptorów CB1, jak i receptorów CB2. Cechuje się większą aktywnością w stosunku do receptorów CB1, co odpowiada za jego działanie psychoaktywne. Kanabidiol cechuje się mniejszym powinowactwem do obu receptorów i wywiera działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów CB1. Kanabidiol może wraz z THC działać synergistycznie, antagonizując działanie psychoaktywne i sedacyjne, nasilając zaś efekty kliniczne kanabinoidów.

Po podaniu THC i CBD ulegają szybkiemu wchłonięciu i pojawiają się w osoczu w ciągu 15 minut. Wartości stężenia w osoczu, po podaniu na śluzówkę jamy ustnej, są mniejsze od wartości tego parametru po podaniu drogą wziewną, gdyż w tym pierwszym przypadku wchłanianie jest wolniejsze, a redystrybucja do tkanki tłuszczowej — szybsza. Po podaniu kilku-kilkunastu dawek stężenie obu kanabinoidów w osoczu ulega stabilizacji i nie pojawiają się nagłe wzrosty stężeń (obserwowane po podaniu drogą wziewną), które są odpowiedzialne za psychoaktywne działania kanabinoidów [37].

Wyniki badań klinicznych

Do chwili obecnej program badań klinicznych z zastosowaniem preparatu Sativex (nabiximols) objął ponad 1500 pacjentów z SM, przy czym ponad 660 pacjentów było leczonych tym lekiem w sposób ciągły przez 6 miesięcy lub dłużej. Oprócz badań z wykorzystaniem placebo prowadzono też badania otwarte, nierandomizowane (tzw. *extension studies*). Na uwagę zasługuje fakt, że po wstępnym programie badań pilotażowych badania przeprowadzano metodą pojedynczo ślepej próby w okresie wstępnym, co miało na celu wyeliminowanie z udziału pacjentów nieodpowiadających na leczenie.

W badaniu pilotażowym zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie się spastyczności mierzonej w 100-punktowej NRS w porównaniu z placebo (31,2 v. 8,4; $p = 0,001$). Ponadto Sativex (nabiximols) istotnie poprawiał jakość snu ($p = 0,047$). W zakresie wszystkich drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności stwierdzono również korzystniejszy wpływ preparatu Sativex (nabiximols) niż placebo.

W badaniu otwartym 52 pacjentów przyjmowało Sativex (nabiximols) przez ponad rok. W tej grupie średnia wartość wskaźnika nasilenia spastyczności ocenianej w 11-punktowej skali numerycznej u pacjentów włączanych do leczenia długookresowego wyniosła 5,56, a po 12 miesiącach uległa obniżeniu do 3,83 [43, 44].

W kolejnych badaniach Sativex (nabiximols) okazał się znamienne lepszy od placebo pod względem wywoływania poprawy w zakresie głównego punktu końcowego — wskaźnika nasilenia spastyczności ocenianego na skali numerycznej ($p = 0,0002$). Podobną różnicę stwierdzono też w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych badania, którymi były częstość występowania spastycznych skurczów mięśni ($p = 0,0046$) i nasilenie zaburzeń snu oceniane w skali numerycznej ($p < 0,0001$). W trakcie 4-tygodniowego okresu po odstawieniu badanego leku w warunkach podwójnie ślepej próby z badania wycofało się jedynie 3 pacjentów (17%) z grupy leczonych preparatem Sativex i aż 16 pacjentów (89%) z grupy przyjmującej placebo.

Z wyjątkiem zmodyfikowanej skali Ashwortha wyniki w zakresie wszystkich pozostałych pobocznych punktów końcowych wskazywały na korzystniejszy wpływ preparatu Sativex (nabiximols) w porównaniu z placebo. Odsetek pacjentów, u których w numerycznej skali (0–10 NRS) oceny nasilenia innych objawów stwierdzono poprawę o co najmniej 30% w przypadku stosowania preparatu Sativex (nabiximols) wynosił:

- zmęczenie — 51%;
- spastyczne skurcze mięśni — 76%;
- problemy z pęcherzem moczowym — 73%;
- drżenie — 80%;
- dolegliwości bólowe — 76%;
- zaburzenia snu — 61% [41, 42].

W kolejnych badaniach odnotowano poprawę w zakresie wielu parametrów oceny satysfakcji, czynników związanych z jakością życia i ogólnego samopoczucia. Parametry te obejmowały:

- wskaźnik Barthel służący do oceny zdolności wykonywania codziennych czynności ($p = 0,0067$);
- ogólne wrażenie zmiany stanu zdrowia w ocenie lekarza, opiekuna i pacjenta (odpowiednio: $p = 0,0045$, $p = 0,0053$ i $p = 0,0234$);
- liczbę punktów w NRS do oceny zaburzeń snu ($p < 0,0001$);
- częstość występowania spastycznych skurczów mięśni ($p = 0,0046$).

W zakresie jakości życia, ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D, obserwowano poprawę o 19%, a ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 — o 37%.

U pacjentów biorących udział w badaniu przez co najmniej rok wskaźniki nasilenia objawów w przypadku stosowania preparatu Sativex utrzymywały się na znamienne niższym poziomie

Tabela 1. Porównanie najczęściej stosowanych leków w leczeniu objawowym stwardnienia rozsianego

	Baklofen	Tizanidyna	Tolperyzon	Benzodiazepiny	Gabapentyna	Sativex®
Spastyczność	+	+	+/-	+	+/-	+
Ból	+/-	-	-	-	+	+
Zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych	-	-	-	-	-	+
Zaburzenia snu	-	-	-	+/-	+/-	+

w porównaniu z wartościami początkowymi. Dwudziestu pięciu pacjentów przerwało stosowanie leku na 2 tygodnie, przy czym 20% pacjentów musiało wznowić jego przyjmowanie przed końcem wspomnianego 14-dniowego okresu z powodu ponownego pojawienia się nasilonych objawów. W trakcie przerwy w stosowaniu leku 7 pacjentów zgłaszało znaczne nasilenie objawów [36, 43].

W odniesieniu do bólu w SM dedykowane badanie kliniczne oraz przeprowadzone subanalizy wykazały, że Sativex (nabiximols) w istotny sposób zmniejsza nasilenie bólu w porównaniu z placebo (skala numeryczna, $p = 0,009$). Przy czym oceniano zarówno ból neuropatyczny, jak i ból w obrębie kończyn związany ze spastycznością [44, 46].

Subanalizy wyżej wymienionych badań klinicznych dowiodły, że Sativex (nabiximols) w istotny sposób zmniejsza objawy ze strony dolnych dróg moczowych (nietrzymanie moczu, parcia nagła, infekcje dróg moczowych). Przeprowadzono też badanie z zastosowaniem preparatu Sativex u chorych z zaburzeniami czynności dolnych dróg moczowych. W badaniu tym wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie nokturii, epizodów mikcji i ogólnej oceny dróg moczowych, w porównaniu z placebo [47].

Ocena bezpieczeństwa preparatu Sativex (nabiximols) w powyższych badaniach klinicznych wykazała, że w pierwszych 4 tygodniach ekspozycji najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zawroty głowy (14–32%) i zmęczenie (12–25%), których nasilenie było zwykle małe lub umiarkowane i objawy te szybko ustępowały. Zaburzenia sfery poznawczej, w większości przypadków, cechowało nasilenie małe do umiarkowanego. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem badanego leku był ból w jamie ustnej (20,4%) [48].

Badanie służące ocenie preparatu Sativex (nabiximols) w codziennej praktyce klinicznej

przeprowadzono w Niemczech. Oceniono 300 pacjentów z SM. Jako odpowiadających na leczenie uznano 41%. W tej grupie pacjentów zmniejszenie spastyczności, w porównaniu z obserwowaną w okresie przed przyjmowaniem leku, było istotne statystycznie ($p < 0,0001$). W odniesieniu do jakości snu zaobserwowano również statystycznie istotną poprawę w skali numerycznej ($p < 0,0001$). Tylko 15,4% chorych zgłosiło objawy niepożądane, a poważne zdarzenia niepożądane były obserwowane u 1,2% pacjentów.

W badaniu oceniano też aspekty farmakoekonomiczne leczenia preparatem Sativex (nabiximols). Okazało się, że po zastosowaniu modelu Markova efektywność kosztowa w przypadku preparatu Sativex (nabiximols) jest lepsza od terapii standardowej już w 4. roku terapii [49].

Podsumowanie

Sativex (nabiximols), dzięki umiarkowanemu mechanizmowi działania na receptory endokannabinoidowe CB1 oraz CB2, jest skuteczny w leczeniu wszystkich, zależnych od spastyczności, objawów w SM. Może być stosowany w leczeniu objawowym pacjentów z nasiloną spastycznością i objawami pochodnymi.

Jego działanie charakteryzuje się dobrym stosunkiem tolerancji do skuteczności. Porównanie preparatu Sativex (nabiximols) i innych leków stosowanych w leczeniu objawowym SM przedstawiono w tabeli 1.

Wnioski

1. Spastyczność jest istotnym czynnikiem w rozwoju innych objawów SM (zaburzenia chodzenia, ból, zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych, zaburzenia snu).
2. Spastyczność jest jednym z czynników najbardziej obniżających jakość życia u pacjentów z SM.
3. Leczenie objawowe w SM jest podstawowym sposobem postępowania usprawniającego i poprawiającego jakość życia.

4. Dotychczas stosowane leki w leczeniu spastyczności i pozostałych objawów SM charakteryzują się umiarkowaną skutecznością. Postępowanie w tych przypadkach wymaga stosowania politerapii.
5. Kanabinoidy, poprzez unikatowy mechanizm działania, wpływają korzystnie na spastyczność i wszystkie wynikające z niej objawy u chorych na SM.
6. Sativex (nabiximols) to najlepiej przebadany preparat zawierający kanabinoidy (THC i CBD) o udowodnionym działaniu na spastyczność, ból oraz zaburzenia chodu, snu i czynności dróg moczowych u pacjentów z SM.
7. Sativex (nabiximols) może być stosowany w leczeniu chorych na SM ze spastycznością i zależnymi od niej objawami, a jednocześnie jest preparatem, który nie powoduje obniżenia napięcia mięśniowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol. Sci.* 2001; 22: 117–139.
2. Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce — ocena epidemiologiczna. *Aktual. Neurol.* 2009; 9: 91–97.
3. Nurmikko T.J., Gupta S., MacIver K. Multiple sclerosis-related central pain disorders. *Curr. Pain Headache Rep.* 2010; 14: 189–195.
4. Fernandez O., Baumstarck-Barrau K., Simeoni M.C. Patient characteristics and determinants of quality of life in an international population with multiple sclerosis: assessment using the MusiQoL and SF-36 questionnaires. *Mult. Scler.* 2011; 17: 1238–1249.
5. Zwiibel H.L. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Adv. Ther.* 2009; 26: 1043–1057.
6. Ben-Zacharia A.B., Lublin F.D. Palliative care in patients with multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 2001; 19: 801–827.
7. Zwiibel H.L., Smrtka J. Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need. *Am. J. Manag. Care* 2011; 17: S139–S145.
8. National Multiple Sclerosis Society. Loss of mobility found to impact quality of life and emotional and financial health of most people living with multiple sclerosis. <http://www.nationalmssociety.org/news/news-detail/index.aspx?id=199>. Dostęp: 28.03.2010.
9. Fisk J.D., Pontefract A., Ritvo P.G., Archibald C.J., Murray T.J. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1994; 21: 9–14.
10. Rizzo M.A., Hadjimichael O.C., Preingerova J., Vollmer T.L. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2004; 10: 589–595.
11. Nielsen J.B., Crone C., Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity — from a basic science point of view. *Acta Physiol. (Oxf.)* 2007; 189: 171–180.
12. Kheder A., Padmakumari K.S. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. *Pract. Neurol.* 2012; 12: 289–298.
13. Lance J.W. Pathophysiology of spasticity and clinical experience with baclofen. *Year Book, Chicago* 1980: 185–204.
14. Stevenson V.L. Rehabilitation in practice: spasticity management. *Clin. Rehabil.* 2010; 24: 293–304.
15. Rizzo M.A., Hadjimichael O.C., Preingerova J., Vollmer T.L. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2004; 10: 589–595.
16. Berger T. Multiple sclerosis spasticity daily management: retrospective data from Europe. *Expert. Rev. Neurother.* 2013; 13: 2–6.
17. Oreja-Guevara C., González-Segura D., Vila C. Spasticity in multiple sclerosis: results of a patient survey. *Int. J. Neurosci.* 2013; 123: 400–408.
18. Henze T., Flachenecker P., Zettl U.K. [Importance and treatment of spasticity in multiple sclerosis: results of the MOVE 1 study]. *Nervenarzt* 2013; 84: 214–222.
19. Arroyo R., Massana M., Vila C. Correlation between spasticity and quality of life in patients with multiple sclerosis: the CANDIE study. *Int. J. Neurosci.* 2013; 123: 850–858.
20. Svensson J., Borg S., Nilsson P. Costs and quality of life in multiples sclerosis patients with spasticity. *Acta Neurol. Scand.* 2014; 129: 14–20.
21. Koldewijn E.L., Hommes O.R., Lemmens W.A.J.G., Debruyne F.M.J., Van Kerrebroek P.E.V. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J. Urol.* 1995; 154: 169–175.
22. Das Gupta R., Fowler C.J. Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: a better understanding and improved therapies. *Curr. Opin. Neurol.* 2002; 15: 271–278.
23. Kim H.Y., Goodman C., Ormelli E. i wsp. The correlation of urodynamic findings with cranial magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis. *J. Urol.* 1998; 159: 972–976.
24. Ukkonen M., Elovaara I., Dastidar P., Tammela T.L. Urodynamic findings in primary progressive multiple sclerosis are associated with increased volumes of plaques and atrophy in the central nervous system. *Acta Neurol. Scand.* 2004; 109: 100–105.
25. Ciancio S.J., Mutchnik S.E., Rivera V.M., Boone T.B. Urodynamic pattern changes in multiple sclerosis. *Urology* 2001; 57: 239–245.
26. Wyndaele J.J., Castro D., Madersbacher H. i wsp. Neurologic urinary and faecal incontinence. W: Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A. (red). *Incontinence. Health Publications Ltd., London* 2005: 1059–1162.
27. O'Connor A.B., Schwid S.R., Herrmann D.N. i wsp. Pain associated with multiple sclerosis systematic review and proposed classification. *Pain* 2008; 137: 96–111.
28. Kalia L.V., O'Connor P.W. Severity of chronic pain and its relationship to quality for life in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2005; 11: 322–327.
29. Malec-Milewska M. Powierzchniowe lub przezskórne podawanie leków w terapii bólu. W: Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. (red.). *Chory na nowotwór. Kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa* 2013: 157–177.
30. Truini A., Barbanti P., Pozzilli C., Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2013; 260: 351–367.
31. Halpern R., Gillard P., Graham G.D., Varon S.F., Zorowitz R.D. Adherence associated with oral medications in the treatment of spasticity. *PM R* 2013; 5: 747–756.
32. Shakespeare D.T., Boggild M., Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003: CD001332.
33. Henney H.R. III, Runyan J.D. A clinically relevant review of tizanidine hydrochloride dose relationships to pharmacokinetics, drug safety and effectiveness in healthy subjects and patients. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 314–324.
34. Rao R., Panghate A., Chandanwale A. i wsp. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J.* 2012; 6: 115–122.
35. Quasthoff S., Mockel C., Zieglerberger W., Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. *CNS Neurosci. Ther.* 2008; 14: 107–119.
36. Leussink V.I., Hussein L., Warnke C. i wsp. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2012; 5: 255–266.
37. Oreja-Guevara C. Clinical efficacy and effectiveness of Sativex, a combined cannabinoid medicine, in multiple sclerosis-related spasticity. *Expert Rev. Neurother.* 2012; 12: 3–8.
38. Wyndaele J.J., Kovindha A., Madersbacher H. i wsp. Neurologic urinary and faecal incontinence. W: Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A. (red). *Incontinence. Health Publications Ltd., London* 2007: 793–960.
39. Wade D.T., Makela P.M., Robson P., House H., Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult. Scler.* 2004; 10: 434–441.
40. Wade D.T., Makela P.M., House H., Bateman C., Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2006; 12: 639–645.
41. Collin C., Davies P., Mutiboko I.K., Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 290–296.
42. Collin C., Ehler E., Waberzinek G. i wsp. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol. Res.* 2010; 32: 451–459.
43. Notcutt W., Langford R., Davies P., Ratcliffe S., Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with

- symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex(R) (nabiximols). *Mult. Scler.* 2012; 18: 219–228.
44. Rog D.J., Nurmikko T.J., Young C.A. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiples clerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin. Ther.* 2007; 29: 2068–2079.
45. Russo E.B., Guy G.W., Robson P.J. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. *Chem Biodivers* 2007; 4: 1729–1743.
46. Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2008; 4: 245–259.
47. Kavia R.B., De R.D., Constantinescu C.S., Stott C.G., Fowler C.J. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2010; 16: 1349–1359.
48. Wade D.T., Collin C., Stott C., Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2010; 16: 707–714.
49. Flachenecker P. A new multiple sclerosis spasticity treatment option: effect in every day clinical practice and cost-effectiveness in Germany. *Expert Rev. Neurother.* 2013; 13:15–19.