

*Urszula Fiszer, Joanna Jędrzejczak, Witold Palasik

Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób neurologicznych

Progress in the diagnosis and treatment of neurological diseases

Klinika Neurologii i Epileptologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr. hab. med. Urszula Fiszer

Streszczenie

Neurologia jest intensywnie rozwijającą się częścią medycyny. Dotyczy badań związanych z etiopatogenezą chorób neurologicznych, nowymi technikami diagnostycznymi oraz wdrożeniem odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Słowa kluczowe: neurologia, udar mózgu, padaczka, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane

Summary

Neurology is an intensively developing area of medicine. This regards the research concerning etiopathogenesis of neurological diseases, new diagnostic techniques and implementation of an appropriate therapeutical procedure.

Key words: neurology, stroke, epilepsy, Parkinson disease, multiple sclerosis

W artykule przedstawiono wybrane zagadnienia w zakresie diagnostyki i leczenia udarów mózgu, padaczki, choroby Parkinsona oraz stwardnienia rozsianego.

NOWOCZESNE POSTĘPOWANIE W UDARZE MÓZGU

Udar mózgu stanowi jedną z głównych przyczyn hospitalizacji i umieralności na świecie. Według obecnie powszechnych ocen w krajach uprzemysłowionych udar mózgu jest trzecią w kolejności przyczyną zgonów po chorobach układu sercowo-naczyniowego i nowotworach. Stanowi on równocześnie główną przyczynę niesprawności i trwałego inwalidztwa. Problem skutecznego leczenia udaru jest interdyscyplinarny i stanowi nie tylko problem medyczny, ale także poważny problem ekonomiczny.

Niezwykle ważnym elementem w nowoczesnym postępowaniu z udarem niedokrwiennym oraz krwotocznym mózgu jest stworzenie specjalistycznych pododdziałów udarowych (1). W ostatnich latach coraz powszechniejsze stało się przekonanie, że udar mózgu jest stanem nagłym. Wykazano, że rokowanie u tych chorych znacznie poprawia szybka hospitalizacja w specjalistycznych oddziałach leczenia udaru i rehabilitacji po udarowej. Stwarzają one warunki do stałego monitorowania podstawowych funkcji życiowych, szybką reakcją w razie ich załamania się i przeprowadzenie wysoce specjalistycznego leczenia trombolitycznego oraz rozpoczęcie wczesnej rehabilitacji ruchowej już w pierwszych godzinach udaru. Wszystko to daje choremu szansę szybkiego powrotu do sprawności lub istotne zmniejszenie inwalidztwa i powikłań wczesnej fazy udaru (2, 3).

Sukcesem ostatnich czasów można określić fakt, że udało się zmienić w postępowaniu lekarzy spojrzenie na udar jako na stan nagły wynikający z zagrożenia życia, jaki i z możliwości skutecznego leczenia udaru niedokrwiennego mózgu przy użyciu **trombolizy z reaktywowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu (rtPA)** (4, 5). Tromboliza żylna jak i tętnicza bezdyskusyjnie stanowi najbardziej skuteczną formę leczenia. Ma ona wiele przeciwwskazań i efektów niepożądanych, ale zastosowanie jej w okresie do 3 godzin od wystąpienia udaru może być dla chorego szansą pełnego powrotu do zdrowia włącznie z ustąpieniem deficytów neurologicznych.

Jest to leczenie mające jednak znaczne ograniczenia, głównym jest okno terapeutyczne. Według obecnie obowiązujących zasad wymagane jest podjęcie leczenia przy użyciu rtPA do 3 godzin od momentu wystąpienia pierwszych objawów chorobowych. W tym czasie chory musi dotrzeć do szpitala oraz mieć wykonane podstawowe badania potwierdzające rozpoznanie udaru niedokrwiennego. Istnieje duża szansa na wydłużenie tego czasu do 6 godzin. Dysponujemy coraz większą ilością danych, ustalonych na podstawie wielośrodkowych badań potwierdzających pozytywny efekt takiego postępowania. Wydłużenie tego czasu do 6 godzin znacznie powiększyłoby liczbę chorych mogących skorzystać z tego typu leczenia (6). Jak bowiem wynika z opracowań badawczych tylko nieznaczna część chorych może być poddana tej formie leczenia przy obowiązywaniu dotychczasowego trzygodzinnego okna terapeutycznego.

tycznego (7). Szacuje się, że tylko 10% chorych może potencjalnie być poddana tej formie leczenia. Barsani *wsp.* (8) uważają, że na czas przybycia chorego do szpitala mają wpływ następujące czynniki: pora dnia, czynniki geograficzne oraz stopień zaawansowania organizacji opieki medycznej w danym kraju. Istotny jest także poziom edukacji społecznej jak i pracowników służby zdrowia. Chory często trafia do szpitala z opóźnieniem nie tylko z powodu własnej lub opiekunów niewiedzy, braku przekonania o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej. Istotnym elementem tego opóźnienia jest także nieprawidłowa ocena stanu chorego przez osoby udzielające pierwszej pomocy oraz traktowanie udaru przez niektórych lekarzy, w tym lekarzy rodzinnych, jako stanu niewymagającego pilnej interwencji.

Dlatego też, aby terapii trombolitycznej była poddana jak największa grupa chorych i była ona skuteczna, kluczowym staje się także stworzenie odpowiedniego zespołu ludzi. Zarówno na etapie od domu chorego do szpitala, jak i tych, którzy kwalifikują chorego do leczenia trombolitycznego. Powinno się to odbywać wg ściśle określonych, dobrze opanowanych zasad, tak, aby decyzja o podjęciu leczenia odbyła się w jak najkrótszym czasie, ale jednocześnie była efektem wnikliwej oceny stanu chorego. Działania te powinny jednocześnie wykluczyć wszystkie ewentualne przeciwwskazania mogące doprowadzić do niebezpiecznych powikłań, z których jednym z najpoważniejszych jest krwawienie śródmózgowe. Chory wstępnie wybrany do leczenia trombolitycznego musi przejść pewną liczbę badań. Przede wszystkim lekarz odpowiedzialny za ten proces powinien sprawnie posługiwać się podstawowymi skalami stosowanymi przy ocenie chorego z udarem mózgowym: skalą udarową Narodowego Instytutu Zdrowia – National Institute of Health Stroke Stroke (NIHSS) oraz Glasgow Come Scale (GCS). Obecnie do leczenia dopuszczani są chorzy, którzy w skali NIHSS znajdują się w przedziale od 6 do 25 pkt, a w skali GCS znajdują się na poziomie 9 i więcej punktów. Poza tym od lekarza wymaga się sprawności w samodzielnej ocenie wyników badania tomografii komputerowej (TK) mózgu. Jest to kluczowy moment w całym procesie, bowiem od właściwej oceny zależy, jakie będzie ryzyko ewentualnych powikłań związanych z leczeniem (9).

Do leczenia kwalifikowani są chorzy, u których w badaniu TK nie stwierdza się zmian świadczących o tym, że obszar niedokrwienia jest większy od 33% zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu. Badanie TK w sposób wystarczający określa wczesne objawy niedokrwienia, różnicuje tzw. stare ogniska niedokrwienia, ukazuje ewentualny obrzęk mózgu i w sposób wystarczający pozwala na wykrycie ewentualnego krwawienia śródmózgowego. Dotychczas badanie rezonansu magnetycznego (NMR) przy obecnie stosowanych procedurach nie jest konieczne. Jednak coraz częściej wskazuje się, że w przypadku wydłużenia

okna terapeutycznego o kolejne 3 godziny, jak i w celu zmniejszenia ilości powikłań występujących przy stosowaniu leczenia trombolitycznego wskazane byłoby zastąpienie TK badaniem NMR. Poza badaniami neuroobrazującymi konieczne jest wykonanie określonych badań krwi. Powinny one obejmować: morfologię, podstawowe parametry biochemiczne krwi oceniające poziom glukozy, wydolność nerek, wątroby oraz podstawowe parametry układu krzepnięcia. W przypadku oceny glikemii stwierdzenie poziomu poniżej 50 mg/dl lub powyżej 400 mg/dl dyskwalifikuje od leczenia. Przeciwwskazaniem nie jest przyjmowanie aspiryny, kłopidogrelu, heparyny (o ile nie jest nadmiernie wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy) oraz środków przeciwkrzepliwych (o ile INR nie przekracza 1,6). Ciągłe pozostaje dyskusyjne jak kwalifikować chorych, którzy obudzili się już z objawami udaru. Obecnie jednak ustalono, że w takich przypadkach brak jest możliwości precyzyjnego określenia początku choroby i nie może on być brany pod uwagę do leczenia. Przy kwalifikacji chorego do leczenia trombolitycznego musimy poza tym wykluczyć następujące zdarzenia: przebyty duży zabieg chirurgiczny, choroba terminalna, czyli nierokująca wyleczenia, stan neurologiczny w skali NIHSS i GCS niemieszczący się w ustalonych granicach, szybkie wycofywanie się objawów deficytu neurologicznego przemawiających za rozpoznaniem przemijającego incydentu niedokrwienia (TIA), stany drgawkowe, przebyte incydenty krwawienia, nieustabilizowane ciśnienie tętnicze, powyżej 185/110, które nie ulega obniżeniu mimo intensywnego leczenia w okresie kwalifikowania chorego, brak zgody, przebyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy udar niedokrwienno mózgu (nie obejmuje to incydentów TIA), wykonywane w ciągu ostatnich dwóch tygodni, duże zabiegi operacyjne, obecność malformacji naczyńiowych. Poza tym istnieje wiele innych, specyficznych, wymienionych szczegółowo na stronie internetowej <http://tun.amwaw.edu.pl>. Są one zgodne z zasadami opracowanymi przez Amerykańską Radę Udaru Mózgu zaadaptowane na polski grunt przez grupę neurologów z Klinik Neurologii: Akademii Medycznej w Warszawie (Kier. Prof. Hubert Kwieciński) i Instytutu Psychiatrii i Neurologii (Kier. Prof. Anna Członkowska).

Sposób podawania leku jest bardzo prosty, ale wymaga jednocześnie wnikliwej obserwacji chorego w czasie podawania leku i w okresie bezpośrednio po jego zastosowaniu. Monitorowanie chorego w odpowiednich warunkach sali udarowej pozwala na wdrożenie odpowiedniego leczenia w razie wystąpienia powikłań. W takim przypadku, gdy stan chorego nagle zaczyna się pogarszać, należy natychmiast zatrzymać podawanie rtPA, zbadać parametry krzepnięcia, podstawowe parametry biochemiczne i morfologiczne krwi, oraz powtórzyć w trybie pilnym TK. W razie stwierdzenia wystąpienia krwawienia podać świeżo mrożone osocze i zgodną grupowo jednostkę masy płytkowej. Z tego powodu chory musi mieć oznaczoną grupę krwi. Mimo, że rtPA niczym nie różni się od naturalnego aktywatora plazminogenu, może wystąpić wstrząs anafilaktyczny (10).

W razie braku efektu dożylniej trombolizy podejmowane są zabiegi trombolizy dotętnicznej. W określonych stanach stosowana jest ona w kombinacji z trombolizą dożylną (11). W przypadku udaru spowodowanego zamknięciem tętnicy środkowej użycie trombolizy dotętnicznej w kombinacji, gdy jest poprzedzona dożylną, okno terapeutyczne jest wydłużone do 6 godzin.

Ostatnie badania nie potwierdziły przewagi zabiegów wewnątrznacyniowych nad endarterektomią tętnic szyjnych.

POSTĘPY W LECZENIU PADACZKI

Wśród epileptologów i organizacji międzynarodowych panuje przekonanie, że w ostatnich kilkunastu latach nastąpił duży postęp w epileptologii. Zakres postępu obejmuje szereg dziedzin nauki takich jak: neurologia, neurofizjologia, neurofarmakologia, neurodiagnostyka, psychologia, neurochirurgia. Wypadkową tego rozwoju nauki jest poprawa jakości opieki zdrowotnej większości chorych z padaczką.

Celem leczenia padaczki jest pomoc choremu w uzyskaniu zadowalającego dostosowania się do wymogów życia. Dążeniem powinno być ustąpienie, bądź minimalizacja częstości napadów, zmniejszenie ich ciężkości, zapobieganie ich nawrotowi i uzyskanie jak najmniejszych objawów toksycznych.

Stanowisko klinicystów zajmujących się padaczką powinno się w równie poważnym stopniu koncentrować na zmniejszeniu liczby napadów, jak i na poprawie funkcjonowania psychospołecznego chorych na padaczkę.

Ostatnie piętnastolecie z jednej strony charakteryzuje się zwiększoną dostępnością nowych leków przeciwpadaczkowych, a z drugiej, co niezwykle ważne nastąpiła poprawa zrozumienia, jakie powinno być postępowanie terapeutyczne. Zastosowanie dla oceny leków wielu modeli padaczki pozwoliło na określenie profilu farmakologicznego nowego leku i przewidywania działania na różne postaci padaczki. Dzięki temu terapia przeciwpadaczkowa weszła na drogę bardziej swoistego leczenia poszczególnych rodzajów napadów (12).

Coraz większą rolę odgrywa leczenie zgodne z zasadami medycyny opartej na dowodach (13). Przedstawiony raport Amerykańskiej Akademii Neurologii wychodzi naprzeciw wielu zasadniczym pytaniom: jaki lek nowej generacji należy włączyć w nowo zdiagnozowanej padaczce, a jaki wybrać w leczeniu padaczek lekoopornych (14). W 2006 roku Komisja Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej opublikowała wytyczne dotyczące stosowania lpp, szczególnie rozpoczynania leczenia u chorych z padaczką. Analiza została oparta o dostępne w bazie Medline, Current Contents i Cochrane Library artykuły od 1940-do lipca 2005. Ocena objęła 50 randomizowanych kontrolowanych badań i 7 metaanaliz (15). Standardy medyczne stają się ogólnie przyjętą strategią praktyki lekarskiej. Mają one na celu pomoc w optymalizacji leczenia. Należy jednak pamiętać o zasadniczej i nadrzędnej zasadzie lekarskiej – indywidualnym traktowaniu każdego chorego. Standardy mogą być jedynie

ogólnymi wskazaniem, ale nie zestawem obowiązkowych sztywnych reguł. Określają one minimum, procesu diagnostyczno-terapeutycznego, które powinno być spełnione. W Polsce w 2000 roku opracowano przez Komisję Polskiego Towarzystwa Epileptologii i opublikowano w kwartalniku „Epileptologii” Standardy Diagnostyki i Leczenia Chorych z Padaczką w Polsce (16). Warto podkreślić fakt, iż podstawą prawidłowego leczenia jest dobra diagnostyka neurofizjologiczna i neuroobrazująca, a standardem w postępowaniu diagnostycznym jest wykonanie badania NMR u chorych z padaczką.

Na podstawie dostępnych analiz nie można jeszcze opracować wytycznych, których celem byłaby ogólna rekomendacja, jakim lekiem można rozpoczynać leczenie padaczki.

Pojawienie się w ostatnich latach na rynku farmaceutycznym serii kilkunastu nowych leków przeciwpadaczkowych (lpp) [**wigabatryna (VGB)**, **lamotrygina (LTG)**, **felbamat (FBM)**, **okskarbazepina (OCBZ)**, **topiramát (TPM)**, **gabapentyna (GBP)**, **tiagabina (TGB)**, **lewetyracetam (LEV)**, **pregabalina (PGB)**] stworzyły dla neurologów zajmujących się padaczką wspaniałe pole do działania terapeutycznego. Przy wyborze leku należy się kierować znajomością profilu farmakologicznego leku, jego skutecznością, potencjalnymi interakcjami oraz objawami niepożądanymi. Pomimo, że leki nowej generacji stosowane są krótko to na podstawie obserwacji i badań klinicznych powstały pewne dane sugerujące przydatność leków w pewnych typach padaczek. Leki nowej generacji mają cechy, które mogą być pomocne w leczeniu napadów padaczkowych w pewnych szczególnych grupach pacjentów przede wszystkim u osób z zaburzeniami psychicznymi, szczególnie ze względu na minimalne bądź żadne interakcje z innymi lekami oraz faktem, że nie wpływają one na nastrój, funkcje poznawcze. Następną grupą szczególnej troski i wymagającej specyficznego podejścia są kobiety z padaczką. Pomimo, że doświadczenie dotyczące stosowania lpp nowej generacji w ciąży jest bardzo małe, wykazują one farmakokinetyczną przewagę nad lekami starymi, która mogłaby zmniejszyć ryzyko teratogenności (17). Zmniejszona ilość objawów ubocznych i niewystępowanie interakcji nowych leków mogą być niezwykle ważną i korzystną cechą dla niezwykle szybko rosnącej populacji chorych z padaczką a mianowicie ludzi starszych (18).

Niebywale dynamiczny postęp w dziedzinie genetyki pozwolił na odkrycie kilkunastu mutacji jednogennych leżących u podłoża zespołów padaczkowych. Koncepcja genetycznie uwarunkowanej padaczki częściowej jest stosunkowo nowa, w porównaniu do wiedzy na temat udziału czynnika genetycznego w padaczkach uogólnionych.

Farmakogenomika poszukuje związku pomiędzy różnicami w sekwencji genomowej, a indywidualną odpowiedzią pacjenta na efektywność i działania uboczne leku. Innymi słowy leczenie padaczki w oparciu o znajomość indywidualnego genotypu powinno przyczyniać się do podniesienia jakości życia pacjenta. Szczególnie intere-

sujące są badania mutacji i polimorfizmów genów kodujących transportery leków, enzymy metabolizujące leki oraz podjednostki kanałów i receptorów jonowych.

Oczywiste jest, że na wybór leku ma wpływ znacznie więcej czynników niż tylko dane z prób klinicznych dotyczących skuteczności leku, szczególnie, że żadne kontrolowane badania nie wykazały zdecydowanie, jaka terapia jest najlepsza w leczeniu padaczek. Wybór leku oparty jest więc, o charakterystykę pacjenta, jego oczekiwania, wiek, aktywność życiową oraz współistnienie innych chorób. Kolejnym czynnikiem jest charakterystyka farmakologiczna leku, mechanizm działania, skuteczność, tolerancja, zastosowanie praktyczne i wreszcie koszt.

Napady padaczkowe u około 65-70% chorych są dobrze kontrolowane jednym lekiem. Pozostałe 25-30% chorych należy do grupy opornych na leczenie, to znaczy wymagają stosowania więcej niż jednego leku. Przyjmując 1%-wy wskaźnik rozpowszechnienia padaczki, liczba chorych, którzy mogą być traktowani jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce od 100 000 do 120 000.

Wzrasta, więc przekonanie, że nowa generacja leków nie przyniosła spodziewanej kontroli napadów u pacjentów opornych na typowe leki. Stąd coraz częściej podnoszona jest konieczność wdrożenia leczenia neurochirurgicznego częściej niż dotychczas jest to stosowane.

Nadal mechanizmy biologiczne leżące u podstaw lekooporności są niejasne. Aktualne hipotezy obejmują zmianę punktów docelowych dla leków oraz upośledzenie dostępu leku do ogniska padaczkowego wynikające z miejscowej nadekspresji działania wyrzutowych nośników leków. Wydaje się jednak mało prawdopodobne, aby metody takie jak hamowanie mózgowych nośników, przeszczepy komórkowe czy terapia genowa znalazły zastosowanie kliniczne (19).

AKTUALNE ZASADY DIAGNOSTYKI I LECZENIA CHOROBY PARKINSONA

Choroby układu pozapiramidowego stanowią ważną grupę chorób neurologicznych ze względu na swe rozpowszechnienie i towarzyszące im objawy kliniczne. Zespół parkinsonowski jest najczęściej występującym zespołem objawów w chorobach układu pozapiramidowego. Liczba chorych wymagających leczenia przeciwparkinsonowskiego jest znaczna i wzrasta wraz z ogólnym starzeniem się społeczeństwa.

Choroba Parkinsona (chP) jest nadal schorzeniem nieuleczalnym, ponieważ nie udało się poznać jej przyczyny. Rodzinne postacie schorzenia, stanowią niewielki odsetek osób, poznano już wiele mutacji genów kodujących białka, ale ustalenia te nie mają jeszcze istotnego przełożenia na postępowanie terapeutyczne.

Od kilku lat jesteśmy świadkami zmiany sposobu myślenia o objawach klinicznych u osób z chP (20). Schorzenie to, kojarzono przede wszystkim z objawami ruchowymi jak drżenie, trudności w chodzeniu, obecnie w większym stopniu zwraca się także uwagę na inne objawy poza-ruchowe jak zaburzenia węchu, snu, autonomiczne i czuciowe, którym może towarzyszyć depresja

lub otępienie. Właściwa ocena i klasyfikacja objawów klinicznych ma kluczowe znaczenie dla ich diagnostyki i leczenia. W praktyce problem diagnostyki zespołów parkinsonowskich jest spotykany zwłaszcza na początku choroby, a kryteria kliniczne nie zawsze w pełni rozwiązują nasze wątpliwości diagnostyczne. Obecnie ogólnie stosowane techniki neuroobrazujące, badające strukturę mózgu (TK i NMR) są szczególnie ważne w diagnostyce wtórnych zespołów parkinsonowskich. **Ponadto wprowadzane są również inne metody neuroobrazowania takie jak:**

a) ocena transporterów dopaminowych – wykonywanie badania SPECT z użyciem określonego znacznika jest przydatne do rozróżnienia choroby Parkinsona od drżenia samoistnego typowego lub atypowego; może ono pomóc przy rozpoznaniu zespołu parkinsonowskiego, gdy objawy kliniczne nie są oczywiste, ale nie można przy użyciu tego badania rozróżnić chP od atypowych zespołów parkinsonowskich;

b) obrazowanie czynnościowe – ocena mózgowego metabolizmu glukozy z zastosowaniem PET lub przepływu krwi z zastosowaniem SPECT; metoda ta wydaje się wartościowa dla różnicowania chP, zaniku wieloukładowego i postępującego porażenia nadjądrowego ze względu na charakterystyczne wzorce, aczkolwiek brak dostępności nie pozwala jeszcze na ich powszechne stosowanie;

c) z nowych metod obrazowania strukturą szczególnie obiecującą wydaje się technika ultrasonografii przeczaszkowej (TCS) do diagnostyki różnicowej chP i innych atypowych zespołów parkinsonowskich.

Obecnie w diagnostyce zespołów parkinsonowskich uznanie zdobywa metoda badania scyntygraficznego serca z użyciem ¹²³I-metajodobenzylguanidyny (MIBG) oceniającej układ adrenergiczny serca. U pacjentów z chP wskaźnik wychwytu MIBG serce/śródpierście jest patologicznie niski, czego nie obserwuje się u chorych z atypowym parkinsonizmem. Trudności techniczne ograniczają jednak możliwości jej powszechnego stosowania.

Nie jest znane leczenie przyczynowe chP. Celem postępowania terapeutycznego jest więc jedynie łagodzenie objawów chorobowych oraz działań niepożądanych stosowanej farmakoterapii. Obecnie w terapii chP stosowanych jest wiele leków: **lewodopa** (z inhibitorem dekarboksylazy dopy (zmniejszającym obwodowy rozkład lewodopy): lewodopa + karbidopa lub lewodopa + benserazyd), **inhibitory metylotransferazy katecholowej** (entakapon, tolkapon), **agonisci dopaminy** (bromokryptyna, pergolid, kabergolina, pramipeksol, ropinirol, piribedil, apomorfina, rotygotyna), **leki cholinolityczne** (trihexyfenidyl, biperiden) **inhibitory monoaminooksydazy** (selegilina, rasagilina) oraz **amantadyna** (siarczan amantadyny). Aktualnie wprowadzany jest nowy lek – istradefyllina (antagonista receptora adenozyliny A2).

W ostatnich latach wielokrotnie przeprowadzano analizę badań naukowych dotyczących sposobów leczenia i ustalono poziomy rekomendacji na podstawie dowodów, co znacznie ułatwia podejmowanie decyzji przy łóżku chorego (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27).

Podstawową obecnie zasadą jest u chorych wymagających terapii dopaminergicznej podawanie preparatów lewodopy lub agonistów dopaminy. Jeżeli z upływem czasu leczenie agonistami dopaminy i lewodopą nie daje zadowalających efektów, to należy również rozważyć uzupełnienie inhibitorem COMT. Zawsze należy pamiętać o stosowaniu jak najmniejszej dawki leku kontrolującego objawy kliniczne, w przypadku zaś braku poprawy – należy zwiększać dawkę i weryfikować rozpoznanie.

Lewodopa czy agoniści dopaminy przy rozpoczęciu terapii? Na to pytanie nie ma nadal jednoznacznej odpowiedzi (28). Wiadomo, że lewodopa jest najbardziej skutecznym sposobem terapii, przy jej stosowaniu występuje mniejsze ryzyko pojawienia się omamów, nadmiernej senności i obrzęku nóg aniżeli przy stosowaniu agonistów dopaminy. Zalety stosowania agonistów dopaminy to zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań ruchowych (dyskinez i fluktuacji) po lewodopie.

Każda decyzja o podjęciu leczenia powinna być rozpatrzona indywidualnie dla każdego chorego, z uwzględnieniem jego wieku, stopnia zaawansowania choroby, objawów klinicznych, zawodu, sytuacji rodzinnej, dotychczasowego sposobu leczenia, a także możliwości finansowych. Dawka leku powinna być dostosowana indywidualnie do każdego chorego, leki należy wprowadzać stopniowo według obowiązujących schematów, pamiętając także o ich różnym okresie działania, zwiększając dawkę zgodnie z zaleceniami dla danego preparatu według obowiązujących schematów i uwzględniając ich różne okresy działania. Należy też pamiętać o możliwości działań niepożądanych. Obecnie zwraca się uwagę, że niezmiernie ważną sprawą jest zaakceptowanie przez pacjenta samego faktu choroby oraz sposobu jej leczenia. Cześć chorych ma trudności w podjęciu i kontynuowaniu systematycznego leczenia, brakuje im wytrwałości.

Bardzo interesujące są wyniki badań dotyczących występowania zaburzeń ruchowych w trakcie leczenia lewodopą. Według prac de la Fuente-Femadéz i wsp. (29) wahania synaptycznego poziomu dopaminy poprzedzają wystąpienie fluktuacji motorycznych – można to zarejestrować w badaniu pozytronowej tomografii emisyjnej (PET). Można wydzielić dwie grupy chorych: grupę stabilną (chorzy bez tendencji do zaburzeń ruchowych po lewodopie) i grupę tzw. fluktuatorów (chorzy z tendencją do zaburzeń ruchowych po lewodopie). Badania dotyczące czynników ryzyka wystąpienia dyskinez po lewodopie wykazały, że czynniki ryzyka niezależne to: płeć żeńska, wczesny początek choroby, dłuższa terapia i wyższa dawka lewodopy. Określono czynnik genetyczny ochronny dla mężczyzn.

W sytuacji, gdy terapia farmakologiczna jest niewystarczająca, należy rozważyć możliwość zabiegu operacyjnego. W chP obecnie stosowane są stereotaktyczne uszkodzenia określonych struktur jąder podkorowych i głęboka stymulacja mózgu. Decyzja o rodzaju zabiegu oraz celu zabiegu stereotaktycznego (wzgórze, gałka biała, jądro niskowzgórzowe) jest trudna i powinna być podejmowana dopiero po starannym rozważeniu stanu

chorego i wyczerpania możliwości zastosowania innych sposobów leczenia. Po zabiegu operacyjnym leczenie farmakologiczne powinno być dostosowane do aktualnego stanu neurologicznego chorego.

W leczeniu zespołów parkinsonowskich obserwuje się niewątpliwy postęp, zostały wprowadzone nowe leki, ale w trakcie prowadzenia terapii należy pamiętać, że na ostateczny efekt ma wpływ wiele czynników. Szczególną opieką należy otoczyć chorych z zespołem depresyjnym i zespołem otępiennym, wobec których powinno się zastosować indywidualnie dobraną terapię. Należy także zawsze pamiętać o jak najszerszym stosowaniu metod rehabilitacji (ruchowej i mowy), fizykoterapii oraz zapewnieniu chorym możliwości uczestniczenia w życiu społecznym.

LECZENIE IMMUNOMODULUJĄCE W STWARDNIENIU ROZSIANYM

Etiologia stwardnienia rozsianego (SR), choroby demielinizacyjnej ośrodkowego układu nerwowego, nie jest jak dotąd poznana.

Charakteryzującą się obecnością rozsianych ognisk uszkodzenia mieliny (plaki) w mózgu i rdzeniu kręgowym. Powoduje to pojawienie się szeregu objawów neurologicznych, które mogą występować pod postacią okresowych, przemijających zaostrzeń lub mieć charakter postępujący, z reguły dotyczy osób młodych (między 20 a 40. rokiem życia). Choroba ma charakter schorzenia autoimmunologicznego skierowanego przeciwko mielinie gospodarza. Bez wątpienia istotną rolę w występowaniu schorzenia odgrywa czynnik genetyczny, ale jest to proces uwarunkowany wielogenowo i na obecnym etapie rozwoju genetyki nie istnieje możliwość określenia wszystkich genów warunkujących wystąpienie choroby (30).

W obrazie klinicznym stwierdza się duże zróżnicowanie objawów. Do rozpoznania choroby niezmiernie ważne jest wykonanie badań dodatkowych wykluczających inne schorzenia, a zwłaszcza badanie NMR i płynu mózgowo-rdzeniowego. W leczeniu SR stosuje się postępowanie objawowe i modyfikujące przebieg choroby.

Obecnie szczególną uwagę poświęca się procesom immunologicznym, które odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie stwardnienia rozsianego (31). Badania te doprowadziły do wprowadzenia do praktyki klinicznej i zastosowania w leczeniu immunomodulującym choroby kilka leków jak: **interferon beta 1a, interferon beta 1b, octan glatirameru, natalizumab, mitoksantron oraz immunoglobuliny**. W badaniach klinicznych jest jeszcze kilka kolejnych preparatów, z których największą nadzieję budzą przeciwciała monoklonalne, skierowane przeciwko komórkom B, które w istotny sposób uczestniczą w patologicznych procesach immunologicznych. Zastosowanie interferonu beta 1a, interferonu beta 1b, octanu glatirameru w postaci remitująco-rzutowej zostało potwierdzone na podstawie licznych badań klinicznych (32, 33, 34). Leki te w istotny sposób modyfikują przebieg choroby poprzez wpływ na występowanie rzu-

tów choroby oraz szybkość rozwoju utrwalonych deficytów neurologicznych. Mechanizm działania tych leków jest różny. Oddziałują one na aktywność limfocytów, poziom cytokin prozapalnych i wiele innych istotnych czynników. Leki te powodowały znamiennej modyfikację przebiegu choroby opóźniając stopień niesprawności chorych. Dodatkowo w badaniach metodą NMR stwierdzono wyraźny wpływ na liczbę i aktywność zmian demielinizacyjnych. Obecnie w Polsce dostępne są w praktyce klinicznej oba interferony oraz octan glatirameru.

Stosowanie interferonów beta jest bezpieczne. W czasie ich podawania obserwuje się objawy paragrypowe i zmiany skórne. Wymienione objawy niepożądane mają charakter stopniowo zmniejszający się w miarę upływu czasu leczenia. Niestety w czasie dłuższego leczenia interferonem możemy obserwować narastanie miana przeciwciał przeciwko interferonowi beta, co powoduje stopniowe zanikanie efektu terapeutycznego (35). Jedynym ciężkim powikłaniem mogącym powodować konieczność nagłego odstawienia leku jest występowanie silnie wyrażonych objawów psychiatrycznych, zwłaszcza depresyjnych (36). Kolejnym lekiem stosowanym jest glatiramer, kopolimer 4 aminokwasów, którego działanie polega na utrudnianiu rozpoznania antygenów mieliny oraz generowaniu komórek mających wpływ regulatorowy na układ immunologiczny. Lek ten jest bardzo dobrze tolerowany. Stosowanie interferonów i glatirameru zaleca się raczej do postaci przebiegającej z rzutami. W przypadkach o przebiegu przewlekłym zalecane jest stosowanie mitoksantronu, który jest cytostatkiem i jego podawanie obarczone jest wieloma poważnymi działaniami niepożądanymi, dlatego wymaga bardzo dokładnej oceny chorych przed zakwalifikowaniem do leczenia. Główne działania niepożądane to efekt kardi toksyczny i dlatego pacjent musi być pod tym względem dobrze monitorowany. Natalizumab będący przeciwciałem monoklonalnym wykazuje najsilniejsze działanie modyfikujące przebieg choroby wśród wymienionych leków, ale w Polsce jest na razie dostępny tylko w ramach badań klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

- Langhorne P, et al.: Do stroke units save lives – Lancet 1993; 342: 395-398.
- Indredavik B, et al.: Stroke unit treatment: long-term effects. Stroke 1997; 28: 1861-1866.
- Członkowska A, et al.: Eligibility of stroke units in Poland for administration of intravenous thrombolysis. Eur. J. Neurol., 2006; 13(3): 220-224.
- Data from The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS): rtPA Stroke Study group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. NEJM 1995; 333: 1581-1587.
- Hacke W., et al.: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) JAMA. 1995; 274(13): 1017-1025.
- Owe JF, et al.: The yield of expanding the therapeutic time window for tPA. Acta. Neurol. Scand 2006; 114(5): 354-357.
- SITS Monitoring Study (SITS-MOST) Final Study Protocol, 2002. Available from: URL:http: www. acutestroke.org.
- Barsan WG, et al.: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. Arch. Intern. Med., 1993; 153: 2558-2561.
- Adams H, et al.: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005. Guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2005; 36: 916-923.
- Rudolf J, et al.: Evidence of anaphylaxis after alteplase infusion. Stroke 1999; 30: 1142-1143.
- Lewandowski CA, et al.: Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. Stroke 1999; 30: 2598-2605.
- Majkowski J, et al.: Antiepileptic drugs. Combination therapy and interactions. Cambridge University Press, 2005.
- Ben Menachem E, French JA: Guidelines – are they useful? Epilepsia 2006; 47 suppl. 1: 62-64.
- French JA, et al.: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. Neurology 2004; 62: 1252-1260.
- Glauser T, et al.: ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006; 47:1094-1120.
- Standardy diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce. Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii. Epileptologia 2002; 10: 109-130.
- Roste LS, Tauboll E.: Women and epilepsy: review and practical recommendations. Expert Rev. Neurothe 2007; 7(3): 289-300.
- Leppik IE: Epilepsy in the elderly. Epilepsia 2006; 47 suppl. 1:65-70.
- Schmidt D, Löscher W: Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. Epilepsia 2005; 46: 858-877.
- Braak H, et al.: Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res., 2004; 318: 121-134.
- Miyasaki JM, et al.: Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review. Neurology 2002; 58: 11-17.
- Goetz Ch, et al.: Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. Mov. Disord., 2005; 20 (5): 523-539.
- Suchowersky O, et al.: Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006; 66 (7): 968-975.
- Suchowersky O, et al.: Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review); report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006; 66 (7): 976-982.
- Pahwa R, et al.: Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006; 66 (7): 983-995.
- Miyasaki JM, et al.: Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006; 66 (7): 996-1002.
- Horstink M, et al.: Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. Eur. J. Neurology 2006; 13: 1170-1185. Part II: early (uncomplicated) Parkinson's disease. Eur. J. Neurology 2006; 13: 1186-1202.
- Olanow CW, et al.: An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. Neurology 2001; 56:11 (Suppl. 5): S1-S88.
- de la Fuente-Fernandez R, et al.: Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkin-

- son's disease: PET evidence of increased dopamine turnover. *Ann. Neurol.*, 2001; 49 (3): 298-303.
30. Selmaj K: Stwardnienie rozsiane. Termedia. Poznań 2006.
31. Zaffaroni M, et al.: Intensive immunosuppression in multiple sclerosis. *Neurol. Sci.*, 2006; 27 Suppl. 1:S13-17.
32. Jacobs LD, et al.: Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann. Neurol.*, 1996; 39(3): 285-294.
33. Johnson KP, et al.: Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995; 45(7): 1268-1276.
34. Sorensen PS: Neutralising antibodies to interferon-beta-measurement, clinical relevance, and management. *J. Neurol.*, 2006; 253 Suppl. 6: vi16-vi22.
35. Petersen B, et al.: Danish Multiple Sclerosis Group. Persistence of neutralizing antibodies after discontinuation of IFNbeta therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2006; 12(3): 247-252.
36. Goeb JL, et al.: Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. *Eur. Psychiatry*. 2006; 21 (3): 186-193.

otrzymano/received 03.01.2019

zaakceptowano/accepted 03.02.2019

*Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
SPSK im. Prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: (0-22) 629-43-49, fax: (0-22) 584 13-06
e-mail: kl.neurologii@szpital-orlowskiego.pl