

## Η θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας

**N.I. Τριανταφύλλου**

Νευρολογική Κλινική, «Αιγινήτειο  
Νοσοκομείο», Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Αθήνα

Treatment of multiple sclerosis

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα  
Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα  
Πολλαπλή σκλήρυνση  
Σκλήρυνση κατά πλάκας  
Συμπτωματική θεραπεία

Υποβλήθηκε 12.11.2002  
Εγκρίθηκε 25.2.2003

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) ανήκει στα αυτοάνοσα νοσήματα.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι για την εκδήλωσή της μεσολαβούν τα Τ-λεμφοκύτταρα έναντι κάποιου αντιγόνου στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), πιθανώς έναντι κάποιου συστατικού της μυελίνης.

Διακρίνονται δύο μορφές της νόσου: Η μορφή με εξάρσεις και υφέσεις (οι ασθενείς κατά περιόδους εμφανίζουν οξείες προσβολές/ώσεις, οι οποίες υποχωρούν, με μεσοδιαστήματα ελεύθερα) και η προϊούσα μορφή (οι πάσχοντες εμφανίζουν κλινική εικόνα διαρκώς φθίνουσα, ενδεχομένως με μεσοδιαστήματα παροδικής, ελάσσονος βελτίωσης). Η προϊούσα μορφή μπορεί να είναι πρωτοπαθής (εξαρχής φθίνουσα πορεία), πρωτοπαθής με εξάρσεις (εξαρχής φθίνουσα πορεία, αλλά με ορισμένες ώσεις ενδιάμεσως) και δευτεροπαθής (αρχικά, έχει τη μορφή με εξάρσεις και υφέσεις και μετά από άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα μεταπίπτει σε προϊούσα).

Η θεραπευτική προσέγγιση της ΣΚΠ έχει τρεις διαστάσεις: (α) την αντιμετώπιση της οξείας φάσης, η οποία συνίσταται στην ενδοφλέβια χορήγηση για 3-5 ημέρες 1 g μεθυλπρεδνιζολόνης, που συνήθως ακολουθείται από τη χορήγηση στεροειδών από το στόμα, με σταδιακή μείωση της δοσολογίας για διάστημα περίπου ενός μήνα, (β) την «προφύλαξη» (τροποποιητική της νόσου θεραπεία), η οποία συνίσταται στη χορήγηση ανοσοτροποποιητικών/ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (ιντερφερόνη β-1b, ιντερφερόνη β-1a, αζαθειοπρίνη, Cop-1, κυκλοφωσφαμίδη, μιτοξανδρόνη, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη κ.ά.), και (γ) την αντιμετώπιση των καθημερινών συ-

μπτωμάτων (της κόπωσης, της σπαστικότητας, του χρόνιου πόνου, του τρόμου των άκρων κ.λπ.), που συνιστά τη λεγόμενη «συμπτωματική θεραπεία» η οποία περιλαμβάνει τη χορήγηση των κατάλληλων για την κάθε περίπτωση φαρμάκων.

Αν και μέχρι στιγμής δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για τη νόσο, η εντατικοποίηση της σύγχρονης βασικής έρευνας και η έκταση των υπό εξέλιξη κλινικών μελετών επιτρέπουν σε ασθενείς και γιατρούς να αισιοδοξούν.

### Θεραπεία της οξείας φάσης

Στον ασθενή που βρίσκεται σε ώση, η ενδοφλέβια χορήγηση υψηλών δόσεων μεθυλπρεδνιζολόνης έχει θεαματικά αποτελέσματα και αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Συγκεκριμένα, χορηγείται 1 g μεθυλπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως την ημέρα (σε αλατούχο ή σακχαρούχο διάλυμα σε διάστημα 1/2-1 ώρας) για 3-5 ημέρες και στη συνέχεια 1 mg/kg βάρος από το στόμα για μία εβδομάδα, με σταδιακή μείωση της δοσολογίας σε διάστημα περίπου ενός μήνα. Πάντως, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η συνέχιση της ενδοφλέβιας χορήγησης μεθυλπρεδνιζολόνης με από του στόματος σχήμα δεν είναι πάντοτε αναγκαία. Μετά από τη χορήγηση της τρίτης δόσης του παραπάνω ενδοφλέβιου σχήματος, στους περισσότερους ασθενείς γίνεται εμφανής μια θεαματική βελτίωση, η οποία συνεχίζεται για ακόμη περίπου 4 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης είναι δυνατό να εμφανιστεί ερύθημα προσώπου, που μπορεί να διαρκέσει μία εβδομάδα και το οποίο θα πρέπει να διαφοροδιαγνω-

στεί από αλλεργική αντίδραση. Επίσης, ενδέχεται να εμφανιστεί παροδικό οίδημα σφυρών και μεταλλική γεύση, η οποία μπορεί να αντιμετωπιστεί με απλά μέσα.

Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί συνθετική ΑΣΤΗ, σε ενδομυϊκό σχήμα (διάρκειας 3 εβδομάδων, σε δόση 60, 40 και 20 μονάδων ημερησίως, ανά εβδομάδα, αντίστοιχα) ή ενδοφλέβιο σχήμα (100 μονάδες σε 250 mL διαλύματος γλυκόζης 5%, σε 6 ώρες για 10 ημέρες, που ακολουθείται από χορήγηση πρεδνιζολόνης από το στόμα, για μία εβδομάδα, με σταδιακή διακοπή).

### Τροποποιητική της νόσου θεραπεία

Η «τροποποιητική» της νόσου θεραπεία στοχεύει στη μεταβολή (τροποποίηση) της λειτουργίας των ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών που εμπλέκονται στη δημιουργία της νόσου. Σε ό,τι αφορά τη μορφή με εξάρσεις και υφέσεις, οι στόχοι αυτού του είδους της θεραπείας είναι η μείωση της συχνότητας, της διάρκειας και της έντασης των ώσεων, καθώς και η καθυστέρηση της μετάπτωσης της νόσου στην προϊούσα της μορφή. Σε ό,τι αφορά την προϊούσα μορφή, στόχος της θεραπείας είναι η σταθεροποίηση της κλινικής εικόνας ή τουλάχιστον η επιβράδυνση της προοδευτικά επιδεινούμενης αναπηρίας του ασθενούς.

Θεραπεία θα λάβουν όσοι πάσχουν από βέβαιη ΣΚΠ, με βάση τα κριτήρια της επιτροπής Poser.<sup>1</sup> Όπως γίνεται αντιληπτό, αυτά αφορούν στη μορφή με εξάρσεις και υφέσεις. Για την προϊούσα μορφή, δυστυχώς, δεν υπάρχει προς το παρόν δόκιμη και αποτελεσματική θεραπεία.

Οι διαθέσιμες σήμερα φαρμακευτικές ουσίες (άλλες σχετικώς αποτελεσματικές και άλλες ελάχιστα) εντάσσονται στις εξής κατηγορίες: εκλεκτικές ανοσοκατασταλτικές/ανοσοτροποποιητικές (ιντερφερόνη β-1b, ιντερφερόνη β-1a, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, κυκλοσπορίνη), μη εκλεκτικές ανοσοκατασταλτικές/ανοσοτροποποιητικές (αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, μιτοξανδρόνη, μεθοτρεξάτη), ουσίες που ενεργοποιούν ενδογενή ρυθμιστικά κυκλώματα (COP-1/CORAXONE) και άλλες αταξινομήτες (λινομίδη, κλαντριμπίνη, ραπαμυκίνη, δεσοξυπεργουαλίνη, σουλφασαλαζίνη, ανταγωνιστές TNF-α, TFG-β, μυελίνη από το στόμα, μόρια προσκόλλησης κ.ά.). Στην τροποποιητική της νόσου θεραπεία εντάσσονται και διάφορες μη φαρμακευτικές θεραπείες (μεταμόσχευση αιμοποιητικών προβαθμίδων, εμβολιασμός με T-λεμφοκύτταρα, ολική ακτινοβολία του λεμφικού ιστού, πλασμαφαίρεση κ.ά.), με ποικίλους βαθμούς αποτελεσματικότητας και τοξικότητας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η σε χρόνια βάση χορήγηση στεροειδών (με οποιοδήποτε σχήμα) δεν έχει θέση στην τροποποιητική της νόσου

θεραπεία και θα πρέπει να αποφεύγεται, επειδή αφενός δεν είναι αποτελεσματική στη μείωση της συχνότητας των ώσεων και αφετέρου δεν αποτρέπει τη μετάπτωση της νόσου στην προϊούσα της μορφή. Άλλωστε, δεν είναι άμοιρη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Με τα σημερινά βιβλιογραφικά δεδομένα και με βάση το δείκτη «αποτελεσματικότητα/τοξικότητα», από τα υπάρχοντα φάρμακα, την καλύτερη λύση για την αντιμετώπιση της μορφής με εξάρσεις και υφέσεις, για περιπατητικούς όμως ασθενείς, αποτελεί η ιντερφερόνη β,<sup>2,3</sup> κυρίως για όσους εμφανίζουν συχνές προσβολές. Στο εμπόριο κυκλοφορούν δύο μορφές ιντερφερόνης, η β-1b (Betaferon) και η β-1a (Avonex, Rebif). Η ιντερφερόνη β-1b χορηγείται υποδόρια, κάθε δεύτερη μέρα, σε δόση 8 MIU, ενώ η β-1a χορηγείται είτε ενδομυϊκά (Avonex, 6 MIU εφάπαξ εβδομαδιαία) είτε υποδόρια (Rebif, 22 μg/6 MIU ή 44 μg/12 MIU κάθε δεύτερη μέρα). Από τη λήψη των σκευασμάτων ιντερφερόνης μπορεί να εμφανιστεί παροδική συμπτωματολογία «γριπώδους συνδρομής», αίσθημα κόπωσης/γενικευμένης αδυναμίας και, λιγότερο συχνά, δερματική αντίδραση στο σημείο της ένεσης, διαταραχές της εμμηνορρυσίας, ψυχικές διαταραχές κ.λπ. Η χορήγηση αζαθειοπρίνης (Imuran, Azathioprine) μπορεί επίσης να φανεί χρήσιμη, ιδίως σε όσους πάσχουν από οπτική νευρομυελίτιδα (μια παραλλαγή της ΣΚΠ), καθώς και σε εκείνους που εμφανίζουν υποτροπιάζοντα επεισόδια μυελίτιδας.<sup>4,5</sup> Η αζαθειοπρίνη είναι το λιγότερο τοξικό από όλα τα, παλαιά τουλάχιστον, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Στις ανεπιθύμητες ενέργειές της περιλαμβάνονται αιματολογικές διαταραχές (συνήθως λευκοπενία), γαστρεντερικά ενοχλήματα (σε ποσοστό 10%) και ηπατική δυσλειτουργία (σε ποσοστό 10%). Θα πρέπει να τονιστεί ότι η πιθανότητα καρκινογένεσης από τη λήψη αζαθειοπρίνης (όπως άλλωστε συμβαίνει και με τα λοιπά ανοσοκατασταλτικά) δεν είναι ιδιαίτερα σημαντική για τους πάσχοντες από ΣΚΠ, αλλά αυξάνεται μετά από 10ετή συνεχή λήψη του φαρμάκου.<sup>6</sup> Η glatiramer acetate ή copolymer-1 (COP-1, Copaxone), ένα μίγμα συνθετικών ολιγοπεπτιδίων χωρίς επακριβώς γνωστή μοριακή δομή, που συντίθεται από τα αμινοξέα L-αλανίνη, L-λυσίνη, L-τυροσίνη και L-γλουταμινικό οξύ, θα μπορούσε να αποτελεί λύση για τη ΣΚΠ (πάντα για τη μορφή με εξάρσεις και υφέσεις) μόνο σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας με ιντερφερόνη.<sup>7</sup> Το Copaxone χορηγείται σε δόση 20 mg ημερησίως, με υποδόρια ένεση. Το φάρμακο δεν εμφανίζει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, μια δυσεξήγητη συστηματική αντίδραση, που συνίσταται σε προκάρδιο άλγος, αίσθημα παλμών, ζάλη και δύσπνοια για περίπου 30 min, παρατηρείται στο 15% περίπου των ασθενών.<sup>6</sup>

Η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIg), με συνήθη δόση 0,4 g/kg βάρους ημερησίως σε βραδεία στάγδην έγχυση για 5 ημέρες και στη συνέχεια ανά μήνα (ανάλογα με το πρωτόκολλο), είναι τουλάχιστον αμφιλεγόμενη, λόγω του ότι οι υπάρχουσες μελέτες εφαρμογής της στη ΣΚΠ εμφανίζουν μεθοδολογικά προβλήματα.<sup>8</sup> Παράλληλα, πρόκειται για φάρμακο πολύ ακριβό, δοθέντος ότι το κόστος 1 έτους θεραπείας με IVIg, αφαιρουμένων των εξόδων νοσηλείας, είναι τριπλάσιο του αντίστοιχου κόστους θεραπείας με ιντερφερόνη ή glatiramer acetate.<sup>9</sup> Για το λόγο αυτό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία ρουτίνας και η χρήση της να περιορίζεται, προς το παρόν, μόνο σε ερευνητικά πρωτόκολλα.

Η μιτοξανδρόνη (Novandron), παράγωγο της ανθρακυκλίνης με ανοσοτροποποιητική δράση, έχει χρησιμοποιηθεί και αυτή στη θεραπεία της ΣΚΠ. Η αποτελεσματικότητά της δεν έχει πλήρως αποδειχθεί,<sup>10-12</sup> στις περιπτώσεις όμως όπου είναι αποτελεσματική, η δράση της έχει βραχεία διάρκεια.<sup>13</sup> Επειδή πρόκειται για καρδιοτοξικό φάρμακο,<sup>14-16</sup> σε περίπτωση που αποφασιστεί η χορήγησή της από κέντρα εξειδικευμένα σε ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (εάν και όπου υπάρχουν τέτοια), οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για το ενδεχόμενο εμφάνισης καρδιακής βλάβης. Η κυκλοφωσφαμίδη (cyclophosphamide, Endoxan) αποτελεί μια καλή, αλλά δυστυχώς τοξική, θεραπευτική προσέγγιση της ΣΚΠ. Μπορεί να προκαλέσει λευκοπενία, ορισμένες φορές μυελική καταστολή, αιμνόρροια/ολιγοσπερμία, αιμορραγική κυστίτιδα και λοιμώξεις, ενώ με τη χρονία λήψη της αυξάνεται η πιθανότητα καρκίνου της κύστης και λευχαιμίας.<sup>17,18</sup> Γενικά, η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης δεν συνιστάται στη ΣΚΠ. Σε βαριές όμως καταστάσεις και όταν οι άλλες μορφές θεραπείας έχουν αποτύχει, μπορεί να χορηγηθεί σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς, ιδίως σε όσους εμφανίζουν ραγδαία επιδείνωση.<sup>19,20</sup> Η μεθοτρεξάτη (Methotrexate), ένα ανάλογο του φυλλικού οξέος, με ανοσοκατασταλτική, ανοσοτροποποιητική και αντιφλεγμονώδη δράση, χρησιμοποιήθηκε επίσης στη θεραπεία της ΣΚΠ. Χορηγείται σε δόση 7,5 mg την εβδομάδα από το στόμα («χαμηλό δοσολογικό σχήμα») ή 20 mg την εβδομάδα υποδόρια. Απαιτείται μεγάλη προσοχή σε περίπτωση συγχορήγησής της με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, με φάρμακα νεφροτοξικά ή με φάρμακα που χημικά είναι ασθενή οργανικά οξέα, επειδή μπορεί να προκληθεί βαριά μυελοκαταστολή.<sup>21,22</sup> Πάντως, η μεθοτρεξάτη δεν θεωρείται δόκιμη θεραπεία της ΣΚΠ, κυρίως λόγω της μη ύπαρξης αρκετών σημαντικών και καλά σχεδιασμένων μελετών. Μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου, η συστη-

ματική (συνήθως σε μηνιαία βάση επί 6 μήνες) χορήγηση αντι-CD μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά υποομάδων των T-λεμφοκυττάρων, δεν απέδωσε τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Πέραν αυτού, μετά την ένεσή τους στον οργανισμό παράγονται αντισώματα που τα αδρανοποιούν,<sup>23</sup> ενώ από ορισμένους<sup>9</sup> θεωρούνται τοξικά. Η χορήγηση κλαδριβίνης (Leustatin), ενός συνθετικού αντινεοπλασματικού παράγοντα, έχει μικρή ή καμιά αποτελεσματικότητα στη ΣΚΠ,<sup>9</sup> ενώ παράλληλα αποδείχθηκε δύσχρηστη (απαιτείται ανά εβδομάδα ή και πιο συχνά παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας του ασθενούς) και συχνά τοξική. Για τη λινομίδη (Roquinimex) δεν υπάρχουν τελικά αποτελέσματα, επειδή, λόγω καρδιοτοξικότητας του φαρμάκου,<sup>9,24,25</sup> οι σχετικές μελέτες διακόπηκαν. Η σουλφασαλαζίνη (Azulfidine, Salazopyrin), συνδυασμός σουλφαπυριδίνης και 5-αμινοσαλικυλικού οξέος, που εκτός από αντιφλεγμονώδη πιστεύεται ότι έχει και ανοσοτροποποιητική δράση, υπήρξε ένα ακόμη φάρμακο που δοκιμάστηκε στη θεραπεία της νόσου. Όμως, φαίνεται ότι έχει μικρή αποτελεσματικότητα,<sup>9</sup> ενώ τα όποια αποτελέσματά της δεν διαρκούν.<sup>26</sup> Η πεντοξυφυλλίνη (Tarontal, Trental), αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης, που πιθανολογείται ότι καταστέλλει την παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης TNF-α, δοκιμάστηκε και αυτή στην προσπάθεια θεραπείας της νόσου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της εφαρμογής της υπήρξαν αντιφατικά και έτσι, προς το παρόν, η πεντοξυφυλλίνη δεν αποτελεί δόκιμη θεραπεία της ΣΚΠ. Η χορήγηση μυελίνης/βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης από το στόμα (Myloral) δοκιμάζεται στη ΣΚΠ από τις αρχές της δεκαετίας του 1970. Με τα μέχρι σήμερα στοιχεία, η χορήγησή της στη ΣΚΠ δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Σε πειραματική φάση βρίσκεται προς το παρόν μια ακόμη προσπάθεια, ο εμβολιασμός των ασθενών με ειδικά αδρανοποιημένα T-λεμφοκύτταρα, τα οποία αναγνωρίζουν συγκεκριμένα αντιγόνα,<sup>27,28</sup> ή με πεπτίδια-υποδοχείς των T-λεμφοκυττάρων (TCR).<sup>29,30</sup> Στόχο της εν λόγω θεραπείας αποτελεί η ανάπτυξη ανοχής προς τα ειδικά αυτοαντιγόνα μυελίνης. Τα αποτελέσματα της χορήγησης λεβαμισόλης [L-2,3,5,6-τετραϊδρο-6-φαινυλιμιδαζο(2,1-b) υδροχλωρικής θειαζόλης] στους πάσχοντες από ΣΚΠ ήταν αντιφατικά.<sup>31-33</sup> Σε μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κατέληξαν και οι μελέτες χορήγησης της ισοπρινοσίνης, ενός φυσικοχημικού συμπλέγματος ινοσίνης και ενός παρα-ακεταμιδοβενζοϊκού άλατος της N,N-διμεθυλαμινο-2-προπρανολόλης, με υποτιθέμενη ανοσοτροποποιητική δράση.

Η πλάσμαφαίρεση, σε συνδυασμό είτε με κορτικοειδή είτε με αζαθειοπρίνη ή κυκλοφωσφαμίδη, έχει χρησιμοποιηθεί και αυτή στη ΣΚΠ, αλλά δεν αποτελεί δόκι-

μη θεραπεία της. Τα όποια, αμφίβολα, αποτελέσματά της δεν μπορούν να αξιολογηθούν λόγω μεθοδολογικών προβλημάτων των σχετικών μελετών. Η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών ή περιφερικών αιμοποιητικών προβαθμίδων<sup>34</sup> δεν αποτελεί επίσης δόκιμη θεραπεία της νόσου, αφενός γιατί δεν υπάρχουν καλά σχεδιασμένες επιβεβαιωτικές μελέτες και αφετέρου επειδή η εφαρμογή της σχετίζεται με μεγάλη τοξικότητα.<sup>35</sup> Η ολική ακτινοβολήση του λεμφικού συστήματος (σπλήνα και λεμφαδένων), με συνολική δόση 1980 cGy, που δοκιμάστηκε στην προϊούσα μορφή της νόσου, δεν συνιστάται για τη θεραπεία της νόσου, επειδή δεν ωφελεί κανό ποσοστό ασθενών,<sup>23</sup> τα αποτελέσματά της δεν διαρκούν<sup>36</sup> και κυρίως γιατί συνδέεται με σημαντική αύξηση νοσηρότητας και θνητότητας στη συνέχεια.<sup>22,37</sup> Η εξωσωματική φωτοαφαίρεση (photopheresis), μέθοδος που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του δερματικού λεμφώματος από T-λεμφοκύτταρα, αν και δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν έδωσε στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα και εγκαταλείφθηκε. Τέλος, το υπερβαρικό οξυγόνο (ημερήσιες συνεδρίες χορήγησης υπερβαρικού O<sub>2</sub>, υπό πίεση 2 ατμοσφαιρών), που κάποτε εφαρμόστηκε στους πάσχοντες από ΣΚΠ, σήμερα έχει πλέον δειχθεί ότι δεν έχει θέση στη θεραπεία της νόσου.<sup>38,39</sup>

Την τελευταία 10ετία, σε μια προσπάθεια ελέγχου της νόσου, παρατηρείται μεγάλη ερευνητική κινητικότητα. Από τη μια πλευρά γίνεται προσπάθεια εξεύρεσης παραγόντων που θα προαγάγουν τη διαδικασία της αναμυελίνωσης και από την άλλη σχεδιάζονται μελέτες που στοχεύουν στον αποκλεισμό από την κυκλοφορία, στο ΚΝΣ, ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων με αντισώματα εναντίον των μορίων προσκόλλησης ή στην καταστολή του παράγοντα νέκρωσης TNF-α. Έτσι, δοκιμάζονται ουσίες όπως η ραπαμυκίνη, η δεοξυσπεργουαλίνη, οι παράγοντες TNF-β και FK506 (ανοσοκατασταλτικό παρόμοιο με την κυκλοσπορίνη), ένα ανάλογο της ACTH (το κλάσμα [ACTH-(4-9)], τροποποιημένα πεπτίδια πρόσδεσης που έχουν παραχθεί από τη βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (όπως τα ALPCGP77116 και NBI5788)<sup>40,41</sup> κ.ά. Παράλληλα, γίνεται προσπάθεια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της 4-αμινοπυριδίνης και της 3,4-διαμινοπυριδίνης, ουσιών που υποτίθεται ότι βελτιώνουν την αγωγιμότητα των απομυελινωθεισών νευρικών ινών.

### Συμπτωματική θεραπεία

Πρόκειται για συμπληρωματική αγωγή, που αποσκοπεί αφενός στην αντιμετώπιση των καθημερινών συμπτωμάτων που εγκαθίστανται και επιμένουν στη μακρά πορεία της νόσου και αφετέρου στη βελτίωση της λει-

τουργικότητας και κατ' επέκταση της ποιότητας της ζωής των ασθενών. Όπως και στην περίπτωση της τροποποιητικής της νόσου θεραπείας, έτσι και στη «συμπτωματική» θεραπεία δεν υπάρχουν οριστικές λύσεις, όπως φαίνεται και από την πληθώρα και το ετερόκλητο των διαθέσιμων σκευασμάτων.<sup>42</sup> Για το λόγο αυτόν, οι ασθενείς, εκτός από τη λήψη της κατάλληλης για κάθε περίπτωση αγωγής, ενθαρρύνονται να συμφιλιωθούν με κάποιες καταστάσεις και να μάθουν «να ζουν με τα συμπτώματά τους».

Αναλυτικά, το αίσθημα κόπωσης, το οποίο πιστεύεται ότι βιώνουν περισσότεροι από τα 3/4 των πασχόντων από ΣΚΠ,<sup>43,44</sup> αντιμετωπίζεται με τη λήψη αμανταδίνης (Symmetrel). Η αμανταδίνη, που δρα με άγνωστο μηχανισμό, χορηγείται σε δόση 100 mg κάθε πρωί την πρώτη εβδομάδα και 100 mg × 2 από τη δεύτερη εβδομάδα. Άλλες λύσεις αποτελούν η 4-αμινοπυριδίνη, σε δοσολογία 17,5 mg × 2 ημερησίως, η οποία όμως δεν γίνεται εύκολα ανεκτή, η μονταφινίλη (Modiodal, Alertec), σε δόση 200–400 mg κάθε πρωί, και η πεμολίνη (Cylert), σε δόση 37,5 mg κάθε πρωί. Η σπαστικότητα, που ταλαιπωρεί επίσης ένα μεγάλο ποσοστό πασχόντων, όταν είναι ήπια μπορεί να αντιμετωπιστεί με φυσικοθεραπεία ή θαλάσσια λουτρά. Άλλωστε, η φυσικοθεραπεία αποτελεί τον καλύτερο συμπληρωματικό τρόπο επιβράδυνσης της αναπηρίας του ατόμου και το μόνο μέσο αποκατάστασης της λειτουργικότητάς του μετά από ώση ή λοίμωξη. Όταν όμως η σπαστικότητα είναι έντονη και διαταράσσει τη λειτουργικότητα των ασθενών, πρέπει να αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή. Φάρμακο εκλογής αποτελεί η μπακλοφαίνη (Lioresal, Miorel), ένα παράγωγο του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) που ενεργοποιεί τους GABA<sub>B</sub> υποδοχείς, οι οποίοι αφθονούν σε επίπεδο νωτιαίου μυελού. Χορηγείται αρχικά σε δόση 10 mg ανά 8ωρο, με μέγιστη δόση τα 100 mg ημερησίως. Η διακοπή του φαρμάκου πρέπει να γίνεται σταδιακά, επειδή με την απότομη διακοπή του έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σύγχυσης ή και επιληπτικών κρίσεων. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί η τιζανιδίνη (Sirdalud, Zanaflex), φάρμακο εξίσου αποτελεσματικό, το οποίο, ενεργοποιώντας τους κεντρικούς α<sub>2</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς, προκαλεί αναστολή της απελευθέρωσης διεγερτικών μεταβιβαστικών αμινοξέων. Χορηγείται σε δόση 6–24 mg ημερησίως. Άλλες λύσεις για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας αποτελούν η διαζεπάμη (Stedon, Valium), η οποία δρα κεντρικά σε επίπεδο GABA<sub>A</sub> υποδοχέων, η κλοναζεπάμη (Rivotril, Klonopin), η γκαμπαπεντίνη (Neurontin), η βοτουλινική τοξίνη (Botox, Dysport) (συνήθως ενίεται διάλυμα 400 MU σε ισόποσα κατανεμημένες δόσεις, με ηλεκτρομυογραφική

καθοδήγηση), η νταντρολαΐνη (Dantrium), το κανναβινοειδές δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη κ.ά. Σε εξαιρετικά βαριές περιπτώσεις σπαστικότητας μπορεί να φανεί χρήσιμη η με ειδική αντλία ενδορραχιαία έγχυση μπακλοφαΐνης.<sup>45,46</sup> Τα χρόνια άλγη αντιμετωπίζονται με αμιτριπυλίνη (Saroten, Elavil) και σε περίπτωση που επιμένουν, με το συνδυασμό αμιτριπυλίνης και ενός αντιεπιληπτικού [καρβαμαζεπίνης (Tegretol), βαλπροϊκού (Depakine), κλοναζεπάμης κ.λπ.] ή ενός νευροληπτικού, π.χ. περφαιναζίνη, αλοπεριδόλη (Aloperidin), ολανζαπίνη (Zyprexa). Ο τρόμος των άκρων, ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα των πασχόντων από ΣΚΠ, δεν ελέγχεται αποτελεσματικά. Η χορήγηση οντανσεντρόνης (Zofron), εκλεκτικού αγωνιστή του 5HT-3 υποδοχέα της σεροτονίνης, σε δόση 8 mg από το στόμα ή σε ενδοφλέβια έγχυση, μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να δώσει κάποια λύση. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί ισονιαζίδη (Dianicotyl), σε δόση 1200 mg (έναρξη με 300 mg ημερησίως και ανά εβδομάδα αύξηση της δόσης κατά 300 mg) μαζί με 100 mg πυριδοξίνης, ή γλουτεθιμίδη σε δόση 750 mg ημερησίως, καθώς επίσης αντιεπιληπτικά, β-αναστολείς κ.ά. Σε βαριές καταστάσεις και σε ειδικά επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να εφαρμοστεί χειρουργική θεραπεία, συνθέστερα εμφύτευση ηλεκτροδίου για συνεχή ερεθισμό στον κοιλιο-πλάγιο πυρήνα του θαλάμου, ακριβώς επάνω από τη διασυνδετική γραμμή και πλάγια από το τοίχωμα της 3ης κοιλίας.<sup>47,48</sup> Για τις νυσταγμοειδείς κινήσεις των οφθαλμών έχουν δο-

κιμαστεί η μεμαντίνη (15–60 mg ημερησίως), η σκοπολαμίνη (σε δερματικά αυτοκόλλητα), η βοτουλινική τοξίνη και η γκαμπαπεντίνη, χωρίς ωστόσο αποτελεσματικότητα. Για τις διαταραχές του ουροποιητικού (συνήθεστερα, αδυναμία συγκράτησης των ούρων ή αδυναμία κένωσης της κύστης), που πολύ συχνά εμφανίζουν οι πάσχοντες από ΣΚΠ, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια ουροδυναμικού ελέγχου. Επιγραμματικά, σε ό,τι αφορά την αντιμετώπισή τους, η χορήγηση αντιχολινεργικών [τολτεροδίνη (Detrusitol), οξυβουτυνίνη (Ditropan)] μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς με υπεραντανακλαστικό εξωστήρα μυ, ενώ σε ασθενείς με υποσυστολικό εξωστήρα μυ οι διαλείποντες καθετηριασμοί αποτελούν την καλύτερη λύση.<sup>49</sup> Στις διαταραχές της λειτουργίας του εντέρου των πασχόντων οι δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης είναι περιορισμένες. Εάν πρόκειται για δυσκοιλιότητα, η ημερήσια χορήγηση 10 mL λακτουλόζης μπορεί να φανεί χρήσιμη, ενώ ο πρωινός υποκλυσμός μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή της ακράτειας κατά τη διάρκεια της ημέρας.<sup>50</sup>

Από όσα εκτέθηκαν παραπάνω και με δεδομένη την άγνωστη αιτιοπαθογένεια της νόσου, γίνεται αντιληπτό το γιατί θα πρέπει να μιλάει κάποιος απλά για θεραπευτική προσέγγιση και όχι για θεραπεία. Όμως, παρόλα αυτά, επειδή γενικά κάθε θεραπεία εμπεριέχει δυναμική και με το δεδομένο ότι η έρευνα σε ό,τι αφορά τη ΣΚΠ είναι τα τελευταία χρόνια εντατική, η ελπίδα εξεύρεσης οριστικής λύσης δεν έχει χαθεί.

## ABSTRACT

### Treatment of multiple sclerosis

N.I. TRIANTAFYLLOU

*Neurologic Clinic, "Eginition" Hospital, University of Athens, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(5):477–483*

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease. The therapeutic approach to MS is threefold: (a) Management of acute exacerbations, (b) prophylactic treatment which attempts to modify the immunologic basis of the disease, (c) alleviation of everyday symptoms. Acute exacerbations of MS are managed with a 3–5 day course of intravenous methylprednisolone or ACTH analogue followed by tapering doses of oral steroids over a period of one month. Prophylactic treatment includes specific immuno-modulatory/-suppressive medications (i.e. interferon β-1b, interferon β-1a, intravenous immunoglobulin, cyclosporine), non-specific immuno-modulatory/-suppressive medications (i.e. azathioprine, cyclophosphamide, mitoxandrone, methotrexate), drugs that activate physiologic feedback loops (Cop-1/Copaxone) and a variety of other treatments which are difficult to categorize. Symptomatic treatment is targeted at everyday symptoms, such as tiredness, spasticity, chronic pain and tremor of the extremities. Although the definitive treatment of MS remains elusive, modern basic and clinical research offers an optimistic outlook.

**Key words:** Immunomodulatory drugs, Immunosuppressive drugs, Multiple sclerosis

## Βιβλιογραφία

1. POSER CM, PATY DW, SCHEINBERG L, McDONALD WI, DAVIS FA, EBERS GC ET AL. New diagnostic criteria for MS: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983, 13:227–231
2. THE IFN- $\beta$  MS STUDY GROUP AND THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA MS/MRI ANALYSIS GROUP. Neutralizing antibodies during treatment of MS with interferon  $\beta$ -1b: experience during the first three years. *Neurology* 1996, 47:889–894
3. EDITORIAL. Treatment recommendations for interferon  $\beta$  in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 67:561–566
4. MANDLER RN, DAVIS LE, JEFFREY DR, KORMFIELD M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993, 34:162–168
5. TIPPET DS, FISHMAN PS, PANITCH HS. Relapsing transverse myelitis. *Neurology* 1991, 41:703–706
6. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ ΝΙ. Τροποποιητική της νόσου θεραπεία. Στο: Σφάγγου ΚΑ, Τριανταφύλλου ΝΙ (Συντ.) *Σκλήρυνση κατά πλάκας*. Αθήνα, 2000:147–207
7. RUDICK RA, COHEN JA, WEINSTOCK-GUTTMAN B, KINKEL RP, RANSOHOFF RM. Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1997, 337:1604–1611
8. PATY DW, HASHIMOTO SA, EBERS GC. Management of MS and interpretation of clinical trials. In: Paty DW, Ebers GC (eds) *Multiple sclerosis*. FA Davis Co, Philadelphia, 1998:427–546
9. TSELIS AC, LISAC RP. Multiple sclerosis: Therapeutic update. *Arch Neurol* 1999, 56:277–280
10. KHOURY SJ, WEINER HL. Therapy of multiple sclerosis, with particular reference to recent clinical trials. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1991, 4:191–195
11. VAN OOSTEN BW, TRUYEN L, BARKHOF F, POLMAN CH. Multiple sclerosis therapy. A practical guide. *Drugs* 1995, 49:200–212
12. WEINSHENKER BG, SIBLEY WA. Natural history of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992, 5:203–211
13. KAPPOS L, STOLLE U, WILHELM U. Occurrence of cancer after long-term treatment with azathioprine in MS and myasthenia gravis. *Ann Report, Max Planc Soc Clin Res Unit for MS* 1985, 3:13–17
14. POSNER LE, DUCART G, GOLDBERG J, BERNSTEIN T, CARTWRIGHT K. Mitoxandrone: an overview of safety and toxicity. *Invest New Drugs* 1985, 3:123–132
15. UNVRFERTH DV, BASHORE TM. Histologic and functional characteristics of human heart after mitoxandrone therapy. *Cancer Treat Rev* 1984, 3:47–53
16. JAMMOHAMMED R, MILLIGAN DW. Mitoxandrone induced congestive heart failure in patients previously treated with anthracyclines. *Br J Haematol* 1989, 71:292–293
17. MACKIN GA, DAWSON DM. Treatment of MS with cyclophosphamide. In: Rudick R, Goodkin DE (eds) *Treatment of MS*. Springer-Verlag, 1992:199–216
18. MOUGEOT-MARTIN M, KRULIK M, HAROUSSEAU JL, AUDEBERT AA, CHAOUAT Y, DEBRAY J. Cases of acute leukemia following immunosuppressive therapy for disseminated sclerosis and for Behçet's syndrome. *Ann Intern Med* 1978, 129:175–177
19. O'LOONEY PA, REINGOLD SC. Report on the use of the immunosuppressive drug cyclophosphamide for progressive MS. Research and Medical Programs Department, News National MS Society, New York, 1993
20. NOSEWORTHY JH, EBERS GC, ROBERTS R. Cyclophosphamide and MS (letter). *Neurology* 1994, 44:579–581
21. STOLLER RG, HANDE KR, JACOBS SA, ROSENBERG SA, CHABNER BA. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med* 1977, 297:630–634
22. IVEN H, BRASCH H. The effects of antibiotics and uricosuric drugs on the renal elimination of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in rabbits. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988, 21:337–342
23. MYERS LW, ELLISON GW. The peculiar difficulties of therapeutic trials for MS. *Neurol Clin* 1990, 8:119–141
24. NOSEWORTHY JH, WOLINSKY JS, LUBLIN FD, WHITAKER JN, LINDE A, GJORSTRUP P ET AL. Linomide in relapsing and secondary progressive MS: part I: trial design and clinical results. North American Linomide Investigators. *Neurology* 2000, 54:1726–1733
25. TAN IL, LYCKIAMA A, NIJEHOLT GJ, POLMAN CH, ADER HJ, BARKHOF F ET AL. Linomide in the treatment of MS: MRI results from prematurely terminated phase-III trials. *Mult Scler* 2000, 6:99–104
26. NOSEWORTHY JH, O'BRIEN P, ERICKSON BJ, LEE D, SNEVE D, EBERS GC ET AL. The Mayo Clinic-Canadian Cooperative trial of sulfasalazine in active multiple sclerosis. *Neurology* 1998, 51:1342–1352
27. LIDER O, RESHER T, BERAUD E, BEN-NUN A, COHEN IR. Anti-idiotypic network induced by T-cell vaccination against experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science* 1988, 239:181–183
28. OFFNER H, JONES R, VANDENBARK AA. Attenuated T-lymphocyte lines as vaccinated agents against experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann N Y Acad Sci* 1988, 540:540–542
29. HOWELL A, BOURDETTE DN. A vaccine for multiple sclerosis—is it a feasible option? *CNS Drugs* 1996, 5:1–7
30. VANDENBARK AA, CHOU YK, WHITHAM R. Treatment of MS with T-cell receptor peptides: results of a double-blind pilot trial. *Nat Med* 1996, 2:1109–1115
31. GONSETTE RE, DEMONTY L, DELMOTTE P, DECREE J, DE COCK W, VERHAEGHEN H ET AL. Modulation of immunity in MS: a double-blind levamisole-placebo controlled study in 85 patients. *J Neurol* 1982, 228:65–72
32. CENDROWSKI WS, CZLONSOWSKA A. Levamisole in MS, with special reference to immunological parameters: a pilot study. *Acta Neurol Scand* 1978, 57:354–359
33. DAU PC, JOHNSON KP, SPITLER LE. The effect of levamisole on cellular MS. *Clin Exp Immunol* 1976, 26:302–309
34. FASSAS A, ANAGNOSTOPOULOS A, KASIS A, KAPINAS K. Autologous stem cell transplantation in progressive MS. An interim analysis of efficacy. *J Clin Immunol* 2000, 20:24–30
35. NOSEWORTHY JH, GOLD R, HARTUNG HP. Treatment of MS: recent trials and future perspectives. *Curr Opin Neurol* 1999, 12:279–293

36. COOK SD, DEVEREUX C, TROIANO R. Total body irradiation in chronic progressive MS. *Ann Neurol* 1988, 24:143–147
37. COOK SD, DEVEREUX C, TROIANO R, ZITO G, HAFSTEIN M, LAVENHAR M ET AL. Total lymphoid irradiation in MS: blood lymphocytes and clinical course. *Ann Neurol* 1987, 22:634–638
38. WILES CM, CLARKE CR, IRWIN HP, EDGAR EF, SWAN AV. Hyperbaric oxygen in MS: a double-blind trial. *Br Med J* 1986, 292:367–371
39. KINDWALL EP, McQUILLEN MP, KHATRI BO, GRUCHOW HW, KINDWALL ML. Treatment of MS with hyperbaric oxygen. *Arch Neurol* 1991, 48:195–199
40. BIELEKOVA B, GOODWIN B, RICHERT N, CORTESE I, KONDO T, AFSHAR G ET AL. Encephalitogenic potential of the myelin protein peptide (amino acids 83–99) in MS: results of a phase II clinical trial with an altered peptide ligand. *Nat Med* 2000, 6:1167–1175
41. KAPOS L, COMI G, PANITCH H, OGER J, ANTEL J, CONLON P ET AL. Induction of a non-encephalitogenic type 2 T-helper cell autoimmune response in MS after administration of an altered peptide ligand in a placebo-controlled, randomized phase II trial. *Nat Med* 2000, 6:1176–1182
42. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ ΝΙ. Η «συμπτωματική» θεραπεία της ΣΚΠ. Στο: Σφάγγου ΚΑ, Τριανταφύλλου ΝΙ (Συντ.) *Σκλήρυνση κατά πλάκας*. Αθήνα, 2000:209–230
43. KRUPP LB, ALVAREZ LA, LaROCCA NG, SCHEINBERG LC. Fatigue in MS. *Neurology* 1988, 45:435–437
44. FISK JD, PONTEFRAC T A, RITVO PG, ARCHIBALD CJ, MURRAY TJ. The impact of fatigue on patients with MS. *Can J Neurol Sci* 1994, 21:9–14
45. PENN RRD, KROIN JS. Continuous intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *Lancet* 1985, ii:125–127
46. COFFEY RJ, CAHILL D, STEERS W. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *J Neurosurg* 1993, 78:226–232
47. WITTLE IR, HOOPER J, PENTLAND B. Thalamic deep brain stimulation for movement disorders due to MS. *Lancet* 1998, 351:109–110
48. GENY C, NGUYEN JP, POLLIN B, FEVE A, RICOLFI A, CESARO P ET AL. Improvement of severe postural cerebellar tremor in MS by chronic thalamic stimulation. *Mov Disord* 1996, 11:489–494
49. ΘΕΟΔΩΡΟΥ ΧΓ. Οι διαταραχές της ουρήσεως στη ΣΚΠ. Στο: Σφάγγου ΚΑ, Τριανταφύλλου ΝΙ (Συντ.) *Σκλήρυνση κατά πλάκας*. Αθήνα, 2000:247–256
50. FOWLER CJ, HENRY MM. Gastrointestinal dysfunction in MS. *Int MS J* 1999, 6:59–61

*Corresponding author:*

N.I. Triantafyllou, Neurologic Clinic, “Eginition” Hospital, University of Athens, 74 Vasilissis Sophias Ave., GR-115 28 Athens, Greece

---