

Terapie o długotrwałym wpływie na chorobę (modyfikujące chorobę)

Celem leczenia pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane jest zapobieżenie nawrotom oraz stałemu postępowi choroby. Dokumentowanie postępów terapeutycznych w SM zależy od dużych, randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych, ponieważ przebieg choroby jest bardzo zmienny, nieprzewidywalny i niezmiernie trudno jest określić niesprawność neurologiczną.

Początkowo stosowano leki immunosupresyjne, które hamowały pewne funkcje układu immunologicznego. Leki te jednak nigdy nie znalazły powszechnej akceptacji, ponieważ w różnych badaniach stwierdzano ich ograniczoną skuteczność, a stosowaniu leków towarzyszyła znaczna toksyczność – szczególnie gdy środki te były podawane długo – przede wszystkim powodowały one supresję szpiku kostnego.

Stosunkowo niedawno przeprowadzono duże, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne z substancjami, które w obrębie układu immunologicznego miały działanie **immunomodulujące**, a nie **immunosupresyjne**. Badania te doprowadziły do dopuszczenia do stosowania wielu substancji „modyfikujących” przebieg choroby: Avonex[®], Betaseron[®], Betaferon[®], Copaxone[®] i Rebif[®] oraz mitoksantron (Novantrone[®]) i Tysabri[®].

Mimo że istnieją pewne dowody przemawiające za zmniejszeniem szybkości postępu upośledzenia neurologicznego i dalszego postępu

niepełnosprawności, to jednak w przypadku żadnej z badanych substancji nie osiągnięto długotrwałej remisji, całkowitego zahamowania rozwoju choroby czy w istotny sposób złagodzenia długotrwałej niepełnosprawności. Dlatego podjęcie decyzji o włączeniu leczenia u danego pacjenta powinno być poprzedzone analizą przebiegu jego choroby.

Pacjenci (i często ich rodziny) powinni aktywnie uczestniczyć w podejmowaniu każdej decyzji co do leczenia. Pacjenci są różni. Jeśli przedstawi się im ten sam scenariusz i tak samo dokładnie omówi to, co wiadomo na temat wartości dopuszczonych do stosowania leków, niektórzy wolą odroczyć leczenie, a inni chcą rozpocząć leczenie jak najszybciej, gdy tylko zostanie ustalone rozpoznanie. U 10–20% pacjentów przebieg choroby jest względnie łagodny i dlatego też nie wszyscy pacjenci wymagają zastosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby. Jednak leczenia nie powinno się odwlekać do czasu, aż wystąpią stałe ubytki neurologiczne, ponieważ żaden z dostępnych środków nie zlikwiduje trwałych uszkodzeń. Włączenie leczenia modyfikującego chorobę powinno się rozważyć we wczesnym okresie jej trwania u pacjentów z niepomyślnym rokowaniem. Niestety, w czasie początkowej oceny pacjenta nie można wiarygodnie przewidzieć szybkości i rodzaju postępu choroby. Długofalowa kontrola pacjentów, u których występuje tylko jeden objaw choroby, wskazuje jednak, że prawdopodobieństwo wystąpienia drugiego epizodu klinicznego i ryzyko rozwoju niepełnosprawności wzrasta, jeżeli występują pewne charakterystyczne dane kliniczne (jak np. postępujący przebieg choroby, objawy ze strony zwieraczy czy w zakresie ruchu od początku choroby, płęć męska czy też bardzo częste rzuty choroby w pierwszych latach jej trwania), a także duże zmiany w mózgu stwierdzone w badaniu MRI. Dokładna perspektywiczna ocena przyszłości danego chorego nadal nie jest możliwa, ponieważ wartość prognostyczna tych parametrów jest dość skromna.

Zanim włączy się długotrwałe leczenie, niezwykle ważne jest przeprowadzenie rzetelnej rozmowy na temat skuteczności i możliwych działań niepożądanych, ponieważ zbyt optymistyczne oczekiwania

mogą komplikować leczenie. Jest bardziej prawdopodobne, że pacjenci, którzy rozumieją te kwestie będą lepiej współpracować w zakresie przyjmowania leków, kiedy już zostanie podjęta decyzja o rozpoczęciu leczenia.

Od lepszego poznania choroby do lepszego leczenia

Mimo że etiologia SM nie została poznana, powszechnie uważa się, iż czynniki środowiskowe (być może zakażenie wirusowe) wyzwalają procesy immunologiczne u osób, u których występują predyspozycje genetyczne do rozwoju tej choroby. Prawdopodobnie jest wiele wzajemnie oddziałujących na siebie genów, które predysponują do wystąpienia stwardnienia rozsianego.

W obowiązujących obecnie teoriach zakłada się, że stwardnienie rozsiane ma podłoże immunologiczne, trzeba pokrótce przypomnieć funkcje układu odpornościowego. Jego podstawową funkcją jest rozpoznawanie i odpieranie ataku „najeźdźców”, takich jak: bakterie, wirusy oraz inne obce substancje (antygeny). Zwykle układ immunologiczny rozpoznaje „własne” elementy organizmu i nie niszczy ich przez pomyłkę. Choroby o podłożu „autoimmunologicznym” występują wtedy, gdy ten układ nie rozpoznaje „własnych” składników organizmu (antygenów) i atakuje je. W przypadku SM istnieją mocne dowody wskazujące na nieprawidłowy atak na mielinę otaczającą większość neuronów.

Prawie 60 lat temu wykazano, że iniekcja wyciągu z mózgu zwierząt może u niektórych z nich spowodować rozwój zapalenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, zwanego alergicznym zapaleniem mózgu i rdzenia (experimental allergic encephalomyelitis – EAE). Ta choroba jest bardzo podobna do tej, która czasami rozwijała się u ludzi szczepionych szczepionką przeciwko wściekliźnie zawierającej fragmenty mieliny.

Zapalenie mózgu i rdzenia po szczepieniu przeciwko wścieklicznie z kolei ma dość podobny obraz patologiczny do poinfekcyjnego zapalenia mózgu i rdzenia, które niekiedy występują u niewielkiej grupy dzieci chorujących na odrę, różyczkę, ospę wietrzną i czasami w zakażeniach innymi wirusami.

Pozakażne zapalenie mózgu i rdzenia u ludzi nie ma charakteru nawrotowego – choruje się tylko raz. Później wykazano, że przewlekłe nawracające postaci alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia (experimental allergic encephalomyelitis – EAE) można wytworzyć u niektórych zwierząt predysponowanych genetycznie. Zwierzęta te powracają do zdrowia po porażeniu, a po tygodniach czy miesiącach rozwijają się u nich objawy podobne do objawów obserwowanych w stwardnieniu rozsianym. Ponadto zmiany patologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym u tych zwierząt są bardzo podobne do zmian obserwowanych w SM.

Istnieje jednak ważna różnica między SM a przewlekłym alergicznym zapaleniem mózgu i rdzenia. W przewlekłym alergicznym zapaleniu mózgu i rdzenia antygenem jest mielina lub jej składnik; w stwardnieniu rozsianym jak do tej pory antygen nie został poznany. Inna ważna różnica polega na tym, że procesy przebiegające w alergicznym zapaleniu mózgu i rdzenia można bardzo łatwo hamować i tłumić wieloma różnymi lekami, które mają tylko niewielki wpływ na przebieg stwardnienia rozsianego. Najnowsze obserwacje wskazują, że stwierdzenie przeciwciał przeciwko antygenom mieliny w momencie wystąpienia pierwszych objawów klinicznych SM (np. w przypadku „klinicznie izolowanego zespołu”) zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia wczesnej konwersji w postać klinicznie zdefiniowanego SM. Obserwacje te jednak wymagają dalszego potwierdzenia.

Budowa układu odpornościowego jest bardzo złożona. Jego podstawowymi składnikami są dwa rodzaje białych krwinek, które występują w grasicy, śledzionie i węzłach chłonnych. Komórki te krążą po organizmie wraz z krwią i chłonką. Największymi komórkami są **makrofagi**. Ich funkcja polega na fagocytowaniu (pożeraniu) i pozbywaniu się z organizmu zbędnych resztek. Wydzielają one również związki chemicz-

ne, tzw. **proteazy**, które są w stanie zniszczyć mielinę, prostaglandyny i wolne rodniki tlenowe, które z kolei wywierają silny wpływ na procesy zapalne i funkcjonowanie układu immunologicznego. Najmniejszymi komórkami są **limfocyty** – jest ich kilka rodzajów. **Limfocyty B** powstają w szpiku kostnym i są komórkami produkującym przeciwciała. Występujące w większej ilości w organizmie **limfocyty T** powstają głównie w grasicy. Stają się aktywne, gdy zetkną się z antygenem, z którym wchodzi w reakcje. Pod wpływem antygenów w komórkach tych nasilają się procesy metaboliczne; powiększają się one i wydzielają związki chemiczne zwane **cytokinami**. Jedną z funkcji cytokin jest zwiększanie populacji limfocytów, aktywowanie makrofagów, nasilenie przepływu krwi i obrzęk tkanek oraz przyciąganie innych typów białych krwinek do miejsca, w którym toczy się proces zapalny. Jedną z takich cytokin, wydzielanych przez aktywowane limfocyty T, jest interferon gamma. Te związki chemiczne ułatwiają rozpoznawanie antygenów, a ich stosowanie w leczeniu stwardnienia rozsianego wiązało się ze wzrostem częstości zaostrzeń. Istniejące obecnie dowody wskazują, że cytokiny można ogólnie podzielić na cytokiny o **działaniu prozapalnym**, do których należą czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa) oraz interferon gamma (IFN-gamma), i które mogą być bezpośrednio odpowiedzialne za uszkodzenie tkanki występujące w stwardnieniu rozsianym, i cytokiny o **działaniu przeciwzapalnym**, jak np. interleukina 4 (IL-4), interleukina 10 (IL-10) i transformujący czynnik wzrostu beta (transforming growth factor) (TGF-beta), które tłumią lub powstrzymują rozwój choroby.

Wewnątrz i wokół obszaru uszkodzenia (tzw. plaki) znajduje się dużo limfocytów B, ale jest ich stosunkowo niewiele w płynie mózgowo-rdzeniowym. Limfocyty B wytwarzają miejscowo immunoglobuliny. Immunoglobuliny są przeciwciałami, lecz w przypadku stwardnienia rozsianego, pomimo znacznego wysiłku badawczego, nie udało się jak dotąd znaleźć antygeny, przeciwko którym są one skierowane.

Na podstawie badań neuropatologicznych ustalono, że występujące w mózgu w przebiegu stwardnienia rozsianego zmiany powstają pod

wpływem komórek zapalnych i cytokin, które aktywują procesy demielinizacji. W tradycyjnym ujęciu zapalenie i demielinizacja są uważane za cechę charakterystyczną zmian chorobowych w SM. (Stwardnienie rozsiane jest często opisywane jako choroba „zapalno-demielinizacyjna”). Niedawno przeprowadzone badania podkreślają znaczenie uszkodzeń samych neuronów („uszkodzenie aksonów”), co koreluje najlepiej z obserwowanymi klinicznie ubytkami neurologicznymi.

Podejście terapeutyczne w stwardnieniu rozsianym ma na celu wykorzystanie coraz większej wiedzy o układzie immunologicznym, np. przez stosowanie u pacjentów chorych na SM cytokin działających przeciwzapalnie, lub stwarzając takie strategie, które hamują działanie cytokin o działaniu prozapalnym. Złożona budowa układu immunologicznego, składającego się z wzajemnie powiązanych ze sobą niezależnych czynników i mechanizmów, które mogą się różnić w poszczególnych fazach SM, ogranicza możliwość przewidzenia końcowego efektu ingerencji w jego działanie z chwilą włączenia leczenia. Ponadto o złożoności samego procesu chorobowego świadczy różnorodność obrazów patologicznych obserwowanych w przebiegu SM. Mogą to być bardzo niszczące komórki zmiany i procesy demielinizacyjne, przebiegające z zajęciem lub bez znacznego zajęcia komórek, aż po pierwotne oligodendroglipatie.

Przy ograniczonej wiedzy na temat patogenezы choroby w ogóle i u danego chorego z SM konkretne postępy terapeutyczne są w bardzo dużej mierze zależne od badań klinicznych. Przebieg choroby jest bardzo zmienny i nieprzewidywalny oraz nie można precyzyjnie zmierzyć niesprawności neurologicznej, dlatego też badania kliniczne zwykle wymagają objęcia nimi dużej liczby pacjentów i długiego okresu obserwacji.