

Multipl Sklerozda Semptomların Tedavisi

The Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis

Feray Seleker

SB Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinical of Neurology, Sisli Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009;15(Ek 3):54-57

Multipl skleroz (MS) hastalarında tanımlanan bazı semptomlar yaşam kalitesi ve sosyal anlamda güçlükler yaratmaktadır (1). Sık tanımlanan; güçsüzlük, spastisite, duysal yakınmalar, yorgunluk, tremor, ataksi, mesane ve bağırsak işlev bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları, depresyon ve kognitif bozukluklar daha çok fokal veya yaygın beyaz cevher tutulumuna bağlanmaktadır. Son zamanlarda sıkça dile getirilen gri cevher tutulumunun daha az sıklıkla bildirilen nöbet, afazi, hemianopi, işitme kaybı gibi semptomlara neden olduğu öne sürülmektedir (1-3).

GÜÇSÜZLÜK

Disabilite yaratan önemli semptomların başında gelen güçsüzlüğün tedavisinde rehabilitasyon programlarının yararı bilinmektedir (4). Destekleyici cihazlar; ortez, baston veya yürüteçler uygun kullanımla sağlıklı bir yürüyüşe mutlaka katkı sağlar.

4-aminopiridin ve 3-4 diaminopiridin motor fonksiyon üzerinde etkisini araştıran birden çok çalışma her iki ilacın da kuvvet, spastisite ve yürüyüş hızı üzerinde orta derecede yararını bildirmektedir (5). Ancak doza bağımlı ciddi yan etkiler; özellikle nöbet riski nedeniyle optimal etkin doz kesinleştirilememiştir.

SPASTİSİTE

Sürekli (tonik) veya geçici (fazik) spastisite mobiliteyi azaltarak günlük aktiviteyi kısıtlamakta aynı zamanda eşlik eden ağrı, kendine bakım güçlüğü nedeniyle yaşam kalitesini etkilemektedir.

Spastisite tedavisi planlanırken öncelikle üriner infeksiyon, infekte bası yarası, uygun olmayan cihaz gibi semptomun ağırlaşmasına neden olabilecek faktörler gözden geçirilmelidir (3).

Nonfarmakolojik tedavi, iyi planlanmış egzersiz programlarını içerir, ancak hastaların büyük bölümü egzersizin yanı sıra medikal tedaviye ihtiyaç duyar (1).

Baklofen, GABA agonisti (30-90 mg/gün üç doza bölünerek) ve tizanidin, α 2-adrenerjik agonist (4-32 mg/gün dört doza bölünerek) spastisite tedavisinde ilk seçenek olarak önerilen etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır (1-3). Ancak spastisite ile maskelenen güçsüzlüğün tedavi ile belirgin hale gelebileceği doz ayarlaması yapılırken göz önünde bulundurulmalıdır (1).

Sedasyon her iki ilaç kullanımında da en sık görülen yan etkidir, bu nedenle gece küçük dozla başlanarak ya-

vaş doz artırımı önerilmektedir (1-3). Spastisitenin gece arttığı bilindiğinden gece dozunu yüksek tutmak uygun görünmektedir (3). Dizines ve ağız kuruluğu ise daha az sıklıkta bildirilen yan etkilerdir (1-3).

30 mg/gün ve üzerinde dozda baklofen kullanan hastalarda ilaç, nöbet veya ensefalopati gelişme riski nedeniyle birden kesilmemelidir (2,3). Gastrointestinal sistem kama veya operasyon gibi ilacın acil kesilmesi gereken durumlarda intravenöz diazepam veya lorazepam kullanımı önerilmektedir (2). Tizanidin kullanan hastalarda düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonları kontrol edilmelidir (2).

Baklofen ve tizanidinin yetersiz kaldığı durumlarda tedavide gabapentin (2400-3000 mg/gün üç-dört doza bölünecek) ve benzodiazepinler (2.5-10 mg/gün) kullanılabilir (3).

Direkt kas üzerine etkili dantrolenin (25-100 mg/gün) güçsüzlük oluşturması ve ciddi karaciğer toksisitesi riski nedeniyle kullanımı sınırlıdır (3).

Kannabinoidlerin spastisite üzerine etkisi objektif olarak gösterilememiştir (6).

Tıbbi tedaviye dirençli veya ileri düzeyde spastisitesi olan olgularda, intratekal baklofen pompalarının spastisite üzerine etkinliği bildirilmektedir, ancak özürüllük üzerine etkisiyle ilgili yeterli veri yoktur (7).

Fokal spastisite tedavisinde botulinum toksininin etkinliği bildirilmektedir (8).

AĞRI

Hastaların %70'i tarafından tanımlanan semptomdur. %20 hasta ağrıyı en önemli yakınmalarından biri olarak tanımlamaktadır.

Akut ağrı; stereotipik, paroksizmal ataklardır, yaş ve hastalığın ilerlemesi ile arttığı bildirilmektedir (9,10). Trigeminal nevralsi bu ağrıların tipik örneğidir. Lhermitte, ağrılı tonik spazmlar MS'de tanımlanan diğer akut ağrı nedenleridir.

Akut ağrı tedavisinde karbamazepin (200-1600 mg/gün) en etkin tedavi seçeneği olarak bildirilmektedir (1-3). Gabapentin (600-3200 mg/gün), lamotrijin (75-400 mg/gün) ve topiramet (200-400 mg/gün) diğer seçeneklerdir (1,2).

Prostaglandin E1 analogu misoprostolün (600 mg/gün) trigeminal nevralside etkinliği bildirilmektedir (11).

Medikal tedaviye yanıtız trigeminal nevralsilerde etkin perkütan rizotomi ve mikrovasküler dekompresyon tanımlanmaktadır (1,3).

Karbamazepinin ağrılı tonik spazmlarda etkinliği tartışmalıdır (1). Diğer antiepileptiklere yanıtız olgularda botulinum toksininin seçenek olabileceği bildirilmektedir (12).

Çoğunlukla alt ekstremitelerde yanıcı veya batıcı olarak tanımlanan dizestetik ağrılar MS'e bağlı kronik ağrılardır, trisiklik antidepressanlar (örn. amitriptilin 50-75 mg) dizestetik ağrılar için en etkin tedavi seçeneği olarak bildirilmektedir (1).

MS'in indirekt sekeli olarak tanımlanan kompresyon fraktürü, tuzaklanma, osteoporozla bağlı gelişen ağrılarda tedavi ağrı nedenine göre planlanmalıdır.

YORGUNLUK

Enerji yokluğu veya güçlü bitkinlik hali olarak tanımlanmaktadır. Tedavide öncelikle MS'den bağımsız olarak yorgunluğa neden olan veya artıran; depresyon, uyku bozuklukları, ağrı, infeksiyon gibi faktörlerin ve eş zamanlı kullanılan ilaçların gözden geçirilmesi, mümkünse ortadan kaldırılması önerilmektedir (1-3).

Kademeli egzersiz eğitimleri, enerji yönetim stratejileri ve soğuk uygulama tedavileri gibi nonfarmakolojik yöntemlerin yararları sınırlı bulunmuştur (3). Amantadin (200 mg/gün) ve modafinilin (maksimum 400 mg/gün) yorgunlukta etkinlikleri küçük çalışmalarla kanıtlanmıştır (1-3,13,14). 650 mg x 2/gün aspirinin yorgunluk üzerine olumlu etkisi küçük bir çalışmada gösterilmiştir (13).

Pemolin ile yapılan küçük ve kısa süreli çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Karaciğer toksisitesi ciddi yan etki olarak bildirilmektedir (14).

Tolerans gelişebileceğinden medikasyona zaman zaman ara verilmesi önerilmektedir (15).

TREMOR

Serebellar yapı ve/veya bağlantılarının hasarına bağlı gelişen tremor özürüllük açısından hastayı en rahatsız eden semptomların başında gelmektedir.

Benzodiazepinler, gabapentin, primidon, propranolol, izoniazid, trazodon, serotonin antagonistleri, küçük çalışmalarla kısmi etkileri gösterilmiş ilaçlardır; ancak geniş randomize çalışmalar hiçbirinin ciddi etkisini kanıtlayamamıştır (3).

Talamotomi, talamik stimülasyon ve diğer stereotaktik girişimlerin etkisi de medikal tedaviler gibi yetersiz bulunmuştur (2,3).

MESANE İŞLEV BOZUKLUĞU

%75-80 MS hastasında hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıktığı bilinmektedir.

Depolama fonksiyonu bozulduğunda; detrüör kaslar hiperaktif, sfinkter ise hipoaktiftir. Mesane kapasitesi azalmıştır "spastik mesane". Yetişememe, inkontinans, sık idrara çıkma ve noktüri tanımlanır.

Boşaltım fonksiyonu bozulduğunda; detrüör kaslar hi-poaktif, sfinkter hiperaktiftir. Mesane kapasitesi artmıştır "atonik mesane". İdrar retansiyonu, boşaltma güçlüğü, taşma inkontinansı gözlenir.

Komplike fonksiyon bozukluğunda ise detrüör-sfinkter dissinerjisi (DSD) nedeniyle depolama ve boşaltma problemleri bir arada görülür (1,3,15,16).

Mesane fonksiyon bozukluklarında tedavinin amacı yaşam kalitesini artırırken infeksiyonları ve renal hasarı önlemektir (1,2,15,16).

Medikasyon öncesinde gün içi sıvı alımını dengelemek ve sık aralıklarla idrar yapmak, mesane uyarıcılardan (alkol, kafein) kaçınmak ve pelvik tabanı kuvvetlendirici egzersizler yarar sağlayabilir (1).

Depolama bozukluğunda önerilen ilk seçenek antikolinergikler; özellikle oksibutin (5-20 mg/gün) ve tolterodin (1-4 mg/gün)'dir. Oksibutin ve trospium klorid (20-40 mg/gün) intravezikal uygulanabilir (1-3,15-17).

Üriner retansiyonda aralıklı temiz kateter uygulaması önerilmektedir. Alfa-adrenerjik antagonistler; tamsulosin (0.4 mg/gün), doksazosin (2-4 mg/gün) kısmi yararı bildirilmektedir (15,17).

DSD'de tedavi önerisi; antikolinergiklerin temiz aralıklı kateterizasyon ile birlikte kullanılmasıdır (2).

Sık idrara çıkma ve noktüri tedavisinde önerilen desmopresinin kullanımı sıvı retansiyonu riski nedeniyle sınırlıdır (1,15,16).

Botulinum toksin tip A'nın detrüör hiperrefleksisi ve hipertonic sfinkter tedavisinde sekiz aya ulaşan olumlu etkisi bildirilmektedir (1,17,18).

BAĞIRSAK İŞLEV BOZUKLUKLARI

Konstipasyon, sık dışkılama gereksinimi, fekal inkontinans tanımlanmaktadır (2,3).

Öncelikle konstipasyonu artırabilecek eş zamanlı kullanılan ilaçların (antidepresan, antikolinergik, antispasmodik) gözden geçirilmesinin gerekliliği vurgulanmaktadır (3). Diyetle posalı ve lifli gıdaların yanı sıra su tüketiminin artırılmasının yararı bildirilmektedir (2,3).

Konstipasyonda; dokusat sodyum, laktuloz şurup, polietilen glikol gibi dışkı yumuşatıcıların etkin oldukları dozlarda kullanımı önerilmektedir (2,3,5). Sık dışkılama gereksinimi ve fekal inkontinansla medikasyonun yararı az olmakla birlikte konstipasyona yönelik tedavilerle bağırsak düzeninin sağlanmasının yaşam kalitesini artırabileceği belirtilmektedir (3).

CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARI

Erkeklerde erektil disfonksiyon, ejakülasyon sorunları ve libidoda azalma kadınlarda seksüel isteksizlik, anorgazmi, genital duyu azalması, vajinal kuruluk ve diparoni tanımlanmaktadır (2,3).

Tedavide ilk basamak eş zamanlı kullanılan SSRI, trisiklik antidepresanlar gibi cinsel aktiviteyi etkileyebilecek ilaçları mümkünse tedaviden kaldırmaktır (2,3).

Erektil disfonksiyonda fosfodiesteraz 5 inhibitörü sildenafil sitrat (50-100 mg) kullanımı önerilmektedir (2,3,16). Sildenafil sitratın kadınlarda lubrikasyonu artırdığı ancak diğer semptomları etkilemediği bildirilmektedir. İmpotans tedavisinde prostaglandin E1'in intrakavernozal enjeksiyon veya intraüretral aplikasyon yolu ile kullanımı, bildirilen yararlarına karşın uygulama güçlüğü ve yan etkiler nedeniyle sınırlıdır (16). Vakumların yaygın olmayarak ereksiyonu sağlama amacıyla kullanıldıkları bildirilmektedir (16).

DUYGULANIM BOZUKLUKLARI

En sık depresyon tanımlanmaktadır. Anksiyete ve bipolar bozukluk daha az sıklıkta bildirilmektedir. Tedavi planlarken immünomodülatör tedavilerin ve kortikosteroid kullanımının duygulanım bozukluklarına yol açabileceğinin akılda tutulması gerektiği vurgulanmaktadır (2,3).

%10 hastada görülen patolojik ağlama ve gülmelerin tedavisinde amitriptilin (10-75 mg/gün) ve fluoksetin (10-20 mg/gün) önerilmektedir (3).

KOGNİTİF BOZUKLUK

En sık hafıza, dikkat ve yürütücü fonksiyonlarda bozulma tanımlanmaktadır (2,3).

Tedavide kognitif fonksiyonları etkileyebileceği bilinen yorgunluk, depresyon gibi semptomların gözden geçirilmesi ve eş zamanlı kullanılan ilaçların mümkünse kaldırılması önceliklidir (3). Organizatör, ajanda gibi yardımcı araçların kullanımı önerilmektedir (3).

İnterferon-beta ve glatiramer asetat kullanımının hastalığın progresyonu üzerine olumlu etkisinin kognitif fonksiyonlara da yansıdığı çalışmalarla gösterilmiştir (19,20).

Kolinesteraz inhibitörlerinin kognitif semptomlarda kullanımı önerilmektedir (21).

KAYNAKLAR

1. Henze T. Managing specific symptoms in people with multiple sclerosis. *The International MS J* 2005;12:60-8.
2. Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(Suppl 5):S12-S8.

3. Schwid SR. Symptomatic management of multiple sclerosis. *Continuum* 2007;13:181-97.
4. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:643-52.
5. Noseworthy J, Miller D, Compston A. The treatment of symptoms in multiple sclerosis and the role of rehabilitation. In: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H (eds). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. China: Churchill Livingstone, 2006:701-28.
6. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study). *Lancet* 2003;362:1517-26.
7. Zahavi A, Geertzen JHB, Middel B, Staal M, Reitman JS. Long term effect (more than five years) of intrathecal baclofen on impairment, disability, and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1553-7.
8. Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity: A-Benefit-Risk assessment. *Drug Saf* 2006;29:31-48.
9. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1830-4.
10. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1991;84:197-200.
11. Stefan E, Förderreuther S, Henkel K, Kraft A, Marziniak M, May A, et al; DMKG Study Group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:542-5.
12. Restivo DA, Tinazzi M, Pati F, Palmeri A, Miamone D. Botulinum toxin treatment of painful tonic spasms in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:719-20.
13. Wingerchuk DM, Bennaroch EE, O'Brien PC, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH, et al. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;64:1267-9.
14. Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alguist A, et al. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003;60:1955-60.
15. Cohen BA. Identification, causation, alleviation, and prevention of complications (ICAP). An approach to symptom and disability management in multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71(Suppl 3):S14-S20.
16. DasGupta R, Fowler CJ. Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: Better understanding and improved therapies. *Curr Opin Neurol* 2002;15:271-8.
17. Del Popolo G, Panariello G, Del Corso F. Diagnosis and therapy for neurogenic bladder dysfunctions in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2008;29:352-5.
18. Kalsi V, Gonzales G, Popat R, Apostolidis A, Elneil S, Dasgupta P, et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;62:452-7.
19. Fisher JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Hershdon RM, et al. And Multiple Sclerosis Research Group. Neuropsychological effects of interferon beta 1-a in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000;48:885-92.
20. Weinstein A, Schwid SIL, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychologic status after treatment with glatiramer. *Arch Neurol* 1999;56:319-24.
21. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donapezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004;63:1579-85.