

Medycyna niekonwencjonalna w stwardnieniu rozsianym

Allen C. Bowling, MD, PhD^{a,b,c}

^a MS Service, Colorado Neurological Institute (CNI), Englewood, Stany Zjednoczone

^b Complementary and Alternative Medicine Service, Colorado Neurological Institute (CNI), Englewood, Stany Zjednoczone

^c Department of Neurology, University of Colorado, Denver, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
MS Service, Colorado Neurological Institute (CNI), 701 East Hampden Avenue, #320, Englewood, CO 80113

e-mail: abneurocare@qwestoffice.net

Neurol Clin 29 (2011) 465-480

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (6): 27-36

SŁOWA KLUCZOWE: medycyna komplementarna i alternatywna, medycyna niekonwencjonalna, stwardnienie rozsiane, choroby demielinizacyjne

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (SM) powszechnie korzystają z medycyny komplementarnej i alternatywnej (complementary and alternative medicine, CAM). Jednak pracownicy ochrony zdrowia na ogół nie dysponują dostateczną wiedzą dotyczącą tego rodzaju terapii. Niektóre z zaliczających się do tej grupy metod leczenia mogą być szkodliwe lub wchodzić w interakcje z lekami tradycyjnie podawanymi w leczeniu stwardnienia rozsianego, w innych przypadkach terapia niekonwencjonalna przynosi dobre wyniki, a jej stosowanie wiąże się z niewielkim ryzykiem. Jakość opieki nad chorymi ze stwardnieniem rozsianym mogłaby być lepsza, gdyby lekarze mogli dostarczyć chorym obiektywnych informacji na temat leczenia niekonwencjonalnego, a co za tym idzie odradzić leczenie, które może być nieskuteczne i szkodliwe, a zalecić to, które nie niesie za sobą ryzyka, a może przynieść korzyści.

Artykuł omawia istotne z klinicznego punktu widzenia metody leczenia niekonwencjonalnego, z którymi można spotkać się w codziennej praktyce. Bardziej szczegółowe informacje o szerszym zakresie, a także analizy krytyczne można znaleźć w innych publikacjach.¹⁻⁵

Terminologia i definicje

W dziedzinie medycyny niekonwencjonalnej można spotkać się z wieloma terminami i definicjami.⁶ W rzeczywistości jedno z najczęściej stosowanych określeń, medycyna alternatywna, bywa często używane nieprawidłowo.

Medycyna niekonwencjonalna jest szerokim określeniem odnoszącym się do metod terapii, których nie naucza się powszechnie w uczelniach medycznych i nie stosuje w leczeniu szpitalnym. Określenia „komplementarny” i „alternatywny” odnoszą się do sposobów, jakimi leczenie niekonwencjonalne jest prowadzone. „Komplementarny” oznacza, że dana metoda terapii stosowana jest w połączeniu z leczeniem konwencjonalnym, natomiast „alternatywny” odnosi się do metod stosowanych zamiast leczenia konwencjonalnego. W popularnych artykułach i publikacjach naukowych termin medycyna alternatywna bywa niekiedy stosowany jako określenie medycyny niekonwencjonalnej. Medycyna komplementarna i alternatywna odnosi się do obu opisanych powyżej sytuacji. Połączenie metod medycyny konwencjonalnej i niekonwencjonalnej nosi nazwę medycyny integracyjnej.⁶

Medycyna konwencjonalna i niekonwencjonalna

W ostatnich dwóch dekadach dokonał się prawdziwy przełom w poznaniu, diagnozowaniu i leczeniu stwardnienia rozсіяnego. Dostępnym jest wiele metod leczenia modyfikującego przebieg choroby i objawowego. Mimo to medycyna konwencjonalna w terapii SM ma wiele ograniczeń. Zarówno leki objawowe, jak i modyfikujące przebieg choroby mogą wywoływać działania niepożądane, mogą też być nieskuteczne lub jedynie częściowo skuteczne. Dodatkowo w niektórych sytuacjach brakuje leczenia o udowodnionej skuteczności lub ma ono swoje ograniczenia. Dotyczy to zwłaszcza terapii postępującej postaci SM oraz takich objawów jak drżenie, osłabienie mięśni czy zaburzenia koordynacji.

Ograniczenia medycyny konwencjonalnej oraz wiele innych czynników powoduje, że chorzy ze stwardnieniem rozсіяnym sięgają po metody medycyny niekonwencjonalnej. Z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych oraz innych krajach rozwiniętych wynika, że 1/2 do 3/4 chorych z SM stosuje tego rodzaju terapię.⁵⁻⁷ Większość pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym, podobnie jak w populacji ogólnej, korzystających z tego rodzaju leczenia uznaje je za uzupełniające. Innymi słowy, medycyna niekonwencjonalna stosowana jest jako uzupełnienie medycyny konwencjonalnej.^{5,6}

Metody medycyny niekonwencjonalnej w SM

AKUPUNKTURA, TRADYCYJNA MEDYCyna CHIŃSKA, ZIOŁA CHIŃSKIE

Akupunktura jest jednym z elementów znanej od stuleci terapii, jaką jest tradycyjna medycyna chińska (ramka). W jej skład wchodzi ponadto stosowanie ziół, odpowiednie żywienie, treningi fizyczne, tai-chi, techniki relaksacyjne i masaże.¹

Skuteczność

Mimo że akupunktura jest jedną z bardziej popularnych metod leczenia niekonwencjonalnego, niewiele jest badań dotyczących stosowania tradycyjnej medycyny chińskiej w SM. Z powodu swoich ograniczeń badania nad akupunkturą w objawowym leczeniu stwardnienia rozсіяnego nie dostarczają wiarygodnych informacji.^{1-5,8,9} W innych chorobach akupunktura może łagodzić takie dolegliwości, jak ból, nudności i wymioty.^{1,10} Brakuje wiarygodnych prób klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ziół chińskich w terapii stwardnienia rozсіяnego.¹

Bezpieczeństwo

Akupunktura stosowana przez wykształconych w tej dziedzinie terapeutów jest na ogół dobrze tolerowana.¹ Nie ma natomiast danych dotyczących bezpieczeństwa takich terapii,

Ramka. Metody medycyny niekonwencjonalnej stosowane w stwardnieniu rozсіяnym

Akupunktura, tradycyjna medycyna chińska, zioła chińskie
 Terapia jadem pszczelim
 Ochładzanie
 Usuwanie wypełnień amalgamatowych
 Suplementy diety:
 Przeciwtłeniacze
 Żurawina
 Jeżówka i inne środki o działaniu immunostymulującym
 Miłorząd japoński
 Dziurawiec
 Witamina B₁₂
 Witamina D
 Diety: dieta według Swanka i inne diety wzbogacone o wielonienasycone kwasy tłuszczowe
 Wizualizacja
 Terapia hiperbaryczna tlenem
 Małe dawki naltreksonu
 Marihuana
 Masaż
 Refleksologia
 Tai-chi
 Joga

jak tradycyjne chińskie zioła zarówno w stwardnieniu rozсіяnym, jak i wielu innych chorobach. Warto pamiętać, że wiele substancji roślinnych stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej, takich jak żeń-szeń azjatycki, traganek oraz grzyby maitake i reishi mogą aktywować komórki T lub makrofagi, co teoretycznie może nieść ryzyko pogorszenia przebiegu SM lub zmniejszenia skuteczności leków immunomodulujących czy immunosupresyjnych.^{1,3}

Podsumowanie

Akupunktura wywodzi się z chińskiej medycyny tradycyjnej i jest metodą o małym ryzyku. Mimo że brakuje badań dotyczących jej stosowania u chorych ze stwardnieniem rozсіяnym, próby kliniczne prowadzone w innych chorobach dowodzą jej działania przeciwbólowego. Natomiast terapia za pomocą tradycyjnych środków pochodzenia roślinnego używanych w medycynie chińskiej teoretycznie wiąże się z ryzykiem, a jej skuteczność w stwardnieniu rozсіяnym jest niepewna. Tradycyjna medycyna chińska stanowi doskonały przykład różnorodności i sprzeczności pod względem równoważenia ryzyka i korzyści medycyny niekonwencjonalnej – u osób ze stwardnieniem rozсіяnym jedna z metod leczniczych tradycyjnej medycyny chińskiej (akupunktura) może być skuteczna, natomiast inna (środki pochodzenia roślinnego) nie powinna być zalecana.

TERAPIA JADEM PSZCZELIM

Terapia jadem pszczelim (bee venom therapy, BVT) polega na aplikowaniu użądleń przez pszczoły – za pomocą pęsety umieszcza się pszczołę na skórze odpowiedniej części ciała.¹

Skuteczność

W dobrze zaprojektowanym randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą grup naprzemiennych oceniano skuteczność terapii jadem pszczelim w SM, uwzględniając wiele zmiennych (częstość rzutów, stopień niesprawności, wyniki badań rezonansu magnetycznego [MR], zmęczenie i jakość życia). W badaniu wzięło udział 26 chorych z rzutowo-remisyjną oraz wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozсіяnego.¹¹ Nie zaobserwowano żadnego działania objawowego czy modyfikującego przebieg choroby przy stosowaniu terapii jadem pszczelim.

Bezpieczeństwo

Terapia jadem pszczelim jest zazwyczaj dobrze tolerowana.^{11,12} Rzadko użądlenie przez pszczołę może wywołać odczyn anafilaktyczny. Aplikowanie użądleń w okolice okołoozdolowe, niekiedy uważane za skuteczne w związanych ze stwardnieniem rozсіяnym zaburzeniach widzenia, może wywołać zapalenie nerwu wzrokowego i dlatego nie powinno być zalecane.¹³

Podsumowanie

Terapia jadem pszczelim jest zazwyczaj dobrze tolerowana, nie wykazano jednak, aby była skuteczna w leczeniu stwardnienia rozсіяnego. W odróżnieniu od innych metod medycyny niekonwencjonalnej, terapia jadem pszczelim u chorych ze stwardnieniem rozсіяnym była oceniana w niewielkiej próbie klinicznej, która nie wykazała żadnej skuteczności tego rodzaju terapii.

OCHŁADZANIE

Ochładzanie, niekonwencjonalna metoda leczenia w stwardnieniu rozсіяnym, wykorzystuje wrażliwość na temperaturę pojawiającą się w przebiegu choroby. Od lat wiadomo, że niewielki wzrost temperatury ciała (0,5°C) może nasilać objawy stwardnienia rozсіяnego, a niewielki spadek może łagodzić dolegliwości.¹ Przyczyniło się to do rozwoju wielu metod ochładzania, od najprostszych, jak przebywanie w klimatyzowanych pomieszczeniach i picie zimnych napojów, do bardziej złożonych, jak zakładanie specjalnie zaprojektowanej odzieży z funkcją chłodzenia.¹

Skuteczność

W kilku małych badaniach o niewielkiej mocy statystycznej wykazano, że odzież chłodząca może łagodzić wiele objawów stwardnienia rozсіяnego.¹ Znane jest jedno randomizowane kontrolowane badanie z zastosowaniem ślepej próby, dotyczące ochładzania w tej chorobie.¹⁴ W badaniu stwierdzono poprawę w zakresie obiektywnie ocenianych zaburzeń widzenia oraz chodu po trwającym godzinę ochładzaniu. Po miesiącu trwania badania zaobserwowano także subiektywne zmniejszenie takich objawów jak zmęczenie, zaburzenia funkcji poznawczych oraz osłabienie siły. Chłodzenie może wywierać korzystny wpływ zwłaszcza u osób wrażliwych na ciepło.

Bezpieczeństwo

Ochładzanie jest zazwyczaj dobrze tolerowane. Dla niektórych chorych ubrania chłodzące są niewygodne. Zdarza się, że po ich założeniu chorzy odczuwają niewielki dyskomfort. Rzadko u osób ze stwardnieniem rozсіяnym wrażliwych na zimno ochładzanie może nasilać objawy.¹

Podsumowanie

Ochładzanie jest terapią o małym ryzyku, która może przejściowo łagodzić wiele objawów stwardnienia rozсіяnego.

USUWANIE AMALGAMATOWYCH WYPEŁNIEŃ STOMATOLOGICZNYCH

Istnieją doniesienia wskazujące na korzystny wpływ usunięcia amalgamatowych wypełnień na objawy SM. Jako możliwe przyczyny wywoływania lub pogarszania przebiegu stwardnienia rozсіяnego przez amalgamat wymienia się wiele mechanizmów, takich jak generowany przez rtęć prąd zmienny, reakcje alergiczne wywołane przez rtęć lub powolne uwalnianie się rtęci w postaci stałej lub lotnej.¹

Skuteczność

Znane są opisy pojedynczych przypadków, w których usunięcie wypełnień z amalgamatu przyniosło korzyści u chorych z SM. Brakuje jednak badań, które potwierdziłyby, że rtęć indukuje rozwój SM lub że usunięcie wypełnień amalgamatowych łagodzi objawy choroby albo modyfikuje jej przebieg.^{1,15,16}

Bezpieczeństwo

Usunięcie wypełnień amalgamatowych jest na ogół dobrze tolerowane. Czasami podczas zabiegu dochodzi do uszkodzenia struktury zęba lub nerwu. Ponadto bezpośrednio po zabiegu usunięcia wypełnienia amalgamatowego może dojść do przejściowego podwyższenia stężenia rtęci we krwi.^{17,18}

Podsumowanie

Usunięcie wypełnień z amalgamatu jest bezpieczne, lecz nie wykazano, aby takie postępowanie przynosiło korzyści w leczeniu objawów stwardnienia rozсіяnego ani aby modyfikowało przebieg choroby.

SUPLEMENTY DIETY: PRZECIWUTLENIACZE

Do procesów patofizjologicznych powodujących uszkodzenie mieliny czy aksonów w SM można zaliczyć stres oksydacyjny indukowany przez wolne rodniki. Stąd pogląd, że przeciwutleniacze mogą mieć działanie modyfikujące przebieg stwardnienia rozсіяnego.¹⁹

Skuteczność

W doświadczalnym autoimmunologicznym zapaleniu mózgu (experimental autoimmune encephalitis, EAE)

wykazano działanie terapeutyczne kilku związków o właściwościach przeciwutleniających.^{20,21} W niewielkich badaniach klinicznych z krótkim czasem obserwacji oceniano u chorych z SM wiele związków, w tym kwas α -liponowy²² oraz połączenie selenu z witaminami C i E.²³ Stwierdzono, że środki te są dobrze tolerowane, jednak badania miały za małą moc statystyczną, aby ocenić ich skuteczność. W niewielkim badaniu oceniającym inozynę uzyskano sugestywne wyniki, dotyczące wpływu tej substancji na układ immunologiczny, wyniki badań MR i stan kliniczny.²⁴ Z kolei w dużym, dobrze zaprojektowanym badaniu wykazano, że podawanie interferonu i inozyny nie wywiera korzystniejszego wpływu na postęp niesprawności niż stosowanie wyłącznie interferonu.²⁵

Bezpieczeństwo

Mimo że w wielu przypadkach dokładne mechanizmy działania nie zostały określone, wiele przeciwutleniaczy aktywuje komórki układu immunologicznego, w tym limfocyty T i makrofagi.² Dlatego można przypuszczać, że stosowanie tych substancji u chorych ze stwardnieniem rozsianym niesie za sobą pewne teoretyczne ryzyko. Jak jednak wykazano w przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych, przeciwutleniacze są na ogół dobrze tolerowane. Opisano pojawianie się kamieni nerkowych w trakcie podawania inozyny.²⁴

Podsumowanie

Na podstawie badań doświadczalnych i prowadzonych na modelach zwierzęcych można sądzić, że podawanie utleniaczy powinno mieć korzystne działanie w stwardnieniu rozsianym. Niektóre substancje zawierające przeciwutleniacze są przeznaczone do leczenia chorych z SM. Do tej pory nie opublikowano jednak żadnych wiarygodnych badań potwierdzających skuteczność tego typu środków w terapii SM. Dalsze badania, zwłaszcza kliniczne, mogłyby dostarczyć informacji o bezpieczeństwie i skuteczności podawania przeciwutleniaczy w tej chorobie.

SUPLEMENTY DIETY: ŻURAWINA

U chorych ze stwardnieniem rozsianym obserwuje się zwiększoną podatność na występowanie zakażeń układu moczowego (urinary tract infections, UTI), co jest związane z zaburzeniami zwieraczymi pęcherza moczowego. Żurawina może zapobiegać zakażeniom układu moczowego dzięki swoistemu mechanizmowi działania: związki w niej zawarte hamują przyleganie określonych bakterii do nabłonka wyściełającego drogi moczowe.¹

Skuteczność

Podawanie żurawiny może zapobiegać zakażeniom dróg moczowych zwłaszcza u kobiet w młodym i średnim wieku, bez współistniejącej patologii układu moczowego.²⁶ Brakuje jednak danych wskazujących na to, że żurawina jest skuteczna

w leczeniu zakażeń układu moczowego. Ponieważ zakażenia układu moczowego mogą powodować rzekome rzuty stwardnienia rozsianego, warto o nich pamiętać. Jeżeli dochodzi do zakażenia układu moczowego, należy leczyć je antybiotykami, nie żurawiną.

Bezpieczeństwo

Preparaty żurawiny są zazwyczaj bezpieczne. Długoterminowe ich podawanie może wiązać się z wystąpieniem kamicy nerkowej. Żurawina może nasilać przeciwkrzepliwie działanie warfaryny.²⁷

Podsumowanie

Preparaty żurawiny są bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu zakażeniom układu moczowego, ale nie w ich leczeniu.

SUPLEMENTY DIETY: JEŻÓWKA I INNE ŚRODKI O DZIAŁANIU IMMUNOSTYMULUJĄCYM

Popularne publikacje dotyczące medycyny niekonwencjonalnej podkreślają, że stwardnienie rozsiane jest chorobą o podłożu immunologicznym, zatem chorzy z SM powinni przyjmować preparaty jeżówki oraz inne suplementy diety o działaniu aktywującym układ odpornościowy, w tym limfocyty T i makrofagi.²⁸ Te informacje są nieprawdziwe i mogą być potencjalnie niebezpieczne.

Skuteczność

Badania nad suplementami diety o działaniu immunostymulującym są prowadzone zazwyczaj *in vitro* lub na modelach zwierzęcych. Dlatego dane dotyczące stosowania tych preparatów u chorych ze stwardnieniem rozsianym mają jedynie podłoże teoretyczne. Do znanych ziół o działaniu stymulującym komórki T lub makrofagi należą: jeżówka, lucerna siewna, ashwagandha (*Withania somnifera*), żeń-szeń azjatycki, traganek, koci pazur, czosnek, grzyby maitake, jemiola, grzyby shiitake, żeń-szeń syberyjski i pokrzywa zwyczajna.² Do środków aktywujących komórki T lub makrofagi zalicza się także cynk, melatoninę oraz witaminy i minerały o właściwościach przeciwutleniaczy (patrz podrozdział Suplementy diety: przeciwutleniacze).²

Bezpieczeństwo

Stosowanie środków o działaniu immunostymulującym w SM obarczone jest pewnym ryzykiem. Dodatkowo preparaty jeżówki mogą nasilać hepatotoksyczne działanie niektórych leków stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego, na przykład metotreksatu i interferonów.^{2,27}

Podsumowanie

Brakuje dowodów na skuteczność jeżówki czy innych środków o działaniu immunostymulującym w terapii stwardnienia rozsianego. Przeciwnie, stosowanie tych preparatów, niekiedy bardzo kosztownych, może stwarzać teoretycznie pewne ryzyko dla chorych.

SUPLEMENTY DIETY: MIŁORZĄB JAPOŃSKI

Uważa się, że miłorząb japoński, wyciąg z liści drzewa *Ginkgo biloba*, działa objawowo i modyfikuje przebieg stwardnienia rozsianego. Związki znajdujące się w tej roślinie mają działać przeciwzapalnie i przeciwutleniająco.^{2,27}

Skuteczność

W niektórych badaniach na doświadczalnych modelach zwierzęcych zaobserwowano zmniejszenie nasilenia choroby.² Brakuje dowodów na skuteczność preparatów miłorzębu w terapii rzutów stwardnienia rozsianego.²⁹ Nie prowadzono prób z tym środkiem w zapobieganiu rzutom. W małych badaniach klinicznych miłorząb poprawiał funkcje poznawcze³⁰ i łagodził zmęczenie.³¹

Bezpieczeństwo

Miłorząb jest środkiem bezpiecznym. Ponieważ może nasilać działanie przeciwkrzepliwe i w wyjątkowych przypadkach zmniejszać próg drgawkowy, należy go unikać lub stosować z wielką ostrożnością u chorych na padaczkę otrzymujących leki przeciwepileptyczne lub przeciwkrzepliwe, z zaburzeniami układu krzepnięcia lub poddawanych zabiegom operacyjnym. Miłorząb może powodować zawroty i bóle głowy, wysypkę, nudności, wymioty, biegunkę i wzdęcia.^{2,27}

Podsumowanie

Preparaty miłorzębu są zazwyczaj dobrze tolerowane. W niewielkich badaniach klinicznych wykazano, że może on działać korzystnie w zaburzeniach funkcji poznawczych i zmęczeniu w przebiegu stwardnienia rozsianego. W celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatów miłorzębu w stwardnieniu rozsianym konieczne są dalsze badania.

SUPLEMENTY DIETY: ZIELE DZIURAWICA

Od tysięcy lat w leczeniu depresji, częstego objawu u chorych ze stwardnieniem rozsianym, stosuje się preparaty dziurawca.^{1,27}

Skuteczność

Badania kliniczne i metaanalizy wskazują, że dziurawiec jest skuteczny w leczeniu łagodnej i umiarkowanej depresji, natomiast nie zaleca się go w depresji ciężkiej.^{27,32}

Bezpieczeństwo

Preparaty dziurawca są na ogół bezpieczne. Rzadko powodują zmęczenie i nadwrażliwość na światło. Groźniejsze niż działania niepożądane są interakcje dziurawca z lekami. Ponieważ ziele dziurawca indukuje wiele enzymów cytochromu P-450, może wpływać na stężenie w osoczu wielu leków, takich jak leki przeciwpadaczkowe, warfaryna, leki przeciwdepresyjne i doustne środki antykoncepcyjne.²⁷

Podsumowanie

Ziele dziurawca może być skuteczne w terapii łagodnej i umiarkowanej depresji. Jego preparaty są zazwyczaj dobrze tolerowane, lecz mogą wchodzić w interakcje z wieloma lekami.

SUPLEMENTY DIETY: WITAMINA B₁₂

Popularne publikacje dotyczące medycyny niekonwencjonalnej zalecają niekiedy stosowanie witaminy B₁₂ w stwardnieniu rozsianym.

Skuteczność

Brakuje przekonujących dowodów na klinicznie znaczącą skuteczność stosowania witaminy B₁₂ u chorych na stwardnienie rozsiane.³³⁻³⁵ W niewielkiej grupie pacjentów stwierdza się niedobór witaminy B₁₂.³⁶ Chorzy ci powinni otrzymywać leczenie preparatami witaminy B₁₂.

Bezpieczeństwo

Suplementy witaminy B₁₂ są na ogół bezpieczne. Rzadko obserwuje się takie działania niepożądane, jak biegunka, wysypka czy świąd.³⁶

Podsumowanie

Suplementy witaminy B₁₂ są przeważnie dobrze tolerowane. Jednak wbrew informacjom zawartym w prasie popularnej, brakuje przekonujących dowodów na kliniczną skuteczność stosowania witaminy B₁₂ u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym i potwierdzonym niedoborem witaminy B₁₂ powinni otrzymywać ją domięśniowo lub doustnie.

SUPLEMENTY DIETY: WITAMINA D

Witamina D odgrywa istotną rolę w stwardnieniu rozsianym z kilku powodów. Po pierwsze, u chorych ze stwardnieniem rozsianym często dochodzi do rozwoju osteoporozy, a witamina D jest niezbędna dla zapewnienia prawidłowej gęstości kości.³⁷ Ponadto, ponieważ witamina D ma działanie immunoregulacyjne, może pełnić rolę ochronną i modyfikującą przebieg choroby.^{38,39}

Skuteczność

Małe stężenie i niewystarczające spożycie witaminy D może być związane jest ze zwiększonym ryzykiem rozwoju stwardnienia rozsianego.³⁹ Ponadto małe stężenie witaminy D może zwiększać częstość rzutów choroby^{40,41} oraz nasilać niesprawność.³⁹ Nieliczne badania z zastosowaniem witaminy D sugerują, że jej podawanie jest na ogół dobrze tolerowane przez chorych ze stwardnieniem rozsianym. Z tych prób wynika, że witamina D wywiera korzystny wpływ na układ immunologiczny i objawy kliniczne, natomiast nie wykazano jednoznacznie działania modyfikującego przebieg choroby.^{42,43}

Bezpieczeństwo

Witamina D jest lekiem bezpiecznym. W dużych dawkach może powodować zmęczenie, kolki jelitowe, nudności i wymioty, prowadzić do uszkodzenia nerek i nadciśnienie tętniczego oraz być przyczyną wielu innych poważnych działań niepożądanych. W listopadzie 2010 roku ukazał się raport Institute of Medicine, zawierający zalecenia dotyczące odpowiedniego dziennego spożycia witaminy D i wapnia.⁴⁴ U dorosłych zalecane dzienne spożycie witaminy D powinno wynosić 600-800 jednostek międzynarodowych (IU), a wapnia 1000-1300 miligramów (mg). Dopuszczalna górna granica dawki, bezpieczna w codziennym stosowaniu, wynosi 4000 IU witaminy D oraz 2000-3000 mg wapnia.

Podsumowanie

Podawanie witaminy D w umiarkowanych dawkach jest zazwyczaj dobrze tolerowane. Stosowanie suplementów witaminy D₃ powinno się rozważać u chorych z SM i czynnikami ryzyka zmniejszonej gęstości kości lub osteopenią. Witamina D może mieć działanie ochronne i modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego, lecz niezbędne są dalsze badania, zwłaszcza duże prawidłowo zaprojektowane próby kliniczne.

DIETY: DIETA WEDŁUG SWANKA I INNE DIETY WZBOGACONE O WIELONIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE

Diety są najpopularniejszą metodą medycyny niekonwencjonalnej stosowaną przez chorych z SM. Z danych epidemiologicznych, badań *in vitro* i na modelach zwierzęcych oraz prób klinicznych wynika, że diety z względnie małą zawartością tłuszczów nasyconych oraz dużą zawartością wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (polyunsaturated fatty acids, PUFA), takich jak omega-3 i omega-6 mogą modyfikować przebieg choroby u osób ze stwardnieniem rozsianym.^{45,46}

Skuteczność

Dieta według Swanka, opracowana przez Swanka i Dugana, charakteryzuje się małą zawartością tłuszczów nasyconych i dużą zawartością wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Mimo że w jednej próbie klinicznej opisano znakomite działanie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego, badanie to nie było randomizowane, kontrolowane ani zaślepienie.^{45,47}

Następnie przeprowadzono kilka lepiej zaprojektowanych badań oceniających stosowanie diety z zawartością wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.⁴⁵ Opublikowano wyniki trzech randomizowanych kontrolowanych prób z podawaniem kwasu omega-6. Dwie z nich wykazały statystycznie istotne zmniejszenie liczby i ciężkości rzutów. Dane uzyskane z tych trzech prób poddano następnie analizie zbiorczej, która wykazała wolniejszy postęp niesprawności u chorych ze stwardnieniem rozsianym o łagodnym nasileniu w chwili rozpoczęcia badania.⁴⁵

Znacznie mniej badań dotyczy stosowania kwasu omega-3. W najnowszym dużym randomizowanym kontrolowanym

badaniu z podwójnie ślepą próbą nie wykazano statystycznie istotnego działania terapeutycznego.⁴⁸ W grupie otrzymującej lek zaobserwowano jednak korzystną tendencję w odniesieniu do postępu niesprawności ($p < 0,07$). W innym niewielkim badaniu oceniającym podawanie kwasu omega-3 w połączeniu z octanem glatirameru lub interferonami wykazano nieznaczną, nieistotną statystycznie poprawę funkcjonowania w sferze emocjonalnej i fizycznej w grupie otrzymującej dodatkowo kwas omega-3.⁴⁹ Niedawno opublikowano wstępne wyniki dobrze zaprojektowanego badania przeprowadzonego w Norwegii, w którym oceniano stosowanie interferonu w połączeniu z kwasem omega-3 lub placebo.⁵⁰ W badaniu oceniającym aktywność choroby w MR częstość rzutów, postęp niesprawności oraz wiele objawów choroby, nie wykazano żadnych dowodów na skuteczność terapeutyczną kwasu omega-3.

Bezpieczeństwo

Kwasy omega-3 i omega-6 są zazwyczaj dobrze tolerowane. Według Food and Drug Administration olej z ryb, bogaty w kwasy tłuszczowe omega-3, został określony jako „na ogół bezpieczny”.²⁷ Nie jest znane bezpieczeństwo długotrwałego podawania kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6. Kwasy omega-6 mogą zwiększać stężenie triglicerydów oraz, rzadko, indukować drgawki. Kwasy omega-3 i omega-6 mogą wywierać niewielkie działanie przeciwkrzepliwe. Ponieważ stosowanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych może być przyczyną niedoboru witaminy E, zaleca się jej równoległe podawanie w niewielkich dawkach.^{27,45}

Podsumowanie

Diety wzbogacone o wielonienasycone kwasy tłuszczowe na ogół są bezpieczne. W kilku badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego, przeprowadzonych w ostatnich dekadach ich stosowanie przyniosło korzystne wyniki. Jednak negatywne wstępne wyniki dobrze zaprojektowanego badania norweskiego skłaniają do zastanowienia się na skutecznością tego rodzaju terapii – pełne wyniki nie zostały dotąd opublikowane w recenzowanym czasopiśmie. Diety wzbogacone o wielonienasycone kwasy tłuszczowe nie powinny być stosowane jako zamiennik konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby. Bezpieczeństwo i skuteczność tych preparatów w połączeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby (interferony, octan glatirameru, mitoksantron i natalizumab) nie były poddawane ocenie w próbach klinicznych.

WIZUALIZACJA

Wizualizacja, jedna z metod medycyny holistycznej, polega na tworzeniu w wyobraźni obrazów o treści relaksującej. Wizualizacja może być stosowana w połączeniu z innymi technikami relaksacyjnymi, na przykład progresywnym rozluźnianiem mięśni.¹

Skuteczność

W jednym niewielkim badaniu z udziałem chorych z SM wykazano, że wizualizacja łagodzi objawy lękowe, natomiast nie wpływa na zaburzenia depresyjne czy inne objawy stwardnienia rozsianego.⁵¹ W próbach klinicznych u osób z innymi chorobami opisywano korzystny wpływ wizualizacji na takie dolegliwości, jak lęk, depresja, ból czy bezsenność.¹

Bezpieczeństwo

Wizualizacja jest na ogół metodą bezpieczną. Relaksacja może nasilać spastyczność. Wizualizacja może wywoływać lęk, natręctwa myślowe i obawę przed utratą kontroli, zwłaszcza u osób z zaburzeniami psychiatrycznymi.¹

Podsumowanie

Wizualizacja jest na ogół bezpieczna, może jednak nasilać lęk i prawdopodobnie inne objawy związane ze stwardnieniem rozsianym.

HIPERBARYCZNA TERAPIA TLENEM

W prasie popularnej oraz w komercyjnych ośrodkach zajmujących się terapią hiperbaryczną tlenem niekiedy zaleca się jej stosowanie jako skuteczną metodę w stwardnieniu rozsianym i wielu innych chorobach. Chociaż hiperbaryczna terapia tlenem jest uznaną metodą leczenia, udowodniono jej skuteczność jedynie w niektórych chorobach, takich jak oparzenia, ciężkie zakażenia, choroba dekompresyjna czy zatrucie tlenkiem węgla.¹

Skuteczność

W badaniu opublikowanym w 1983 r. w *New England Journal of Medicine* stwierdzono, że terapia hiperbaryczna tlenem wywiera korzystny wpływ w stwardnieniu rozsianym.⁵² Wyniki tego badania są niekiedy przytaczane jako dowód na skuteczność tej metody w leczeniu stwardnienia rozsianego. Kolejne liczne badania nie potwierdziły jednak istotnych korzyści tej terapii. Ponadto z niezależnego przeglądu opublikowanych prób klinicznych wynika, że terapia hiperbaryczna tlenem nie przynosi istotnych korzyści w stwardnieniu rozsianym i nie powinna być stosowana w leczeniu SM.⁵³⁻⁵⁵

Bezpieczeństwo

Hiperbaryczna terapia tlenem jest zazwyczaj dobrze tolerowana. Jako działania niepożądane mogą pojawić się łagodne objawy ze strony narządu wzroku, rzadko opisywano wystąpienie zaćmy, napadów drgawkowych, pęknięcia błony bębenkowej i odmy opłucnej.¹

Podsumowanie

Jak w przypadku innych metod medycyny niekonwencjonalnej, również terapia hiperbaryczna tlenem była poddawana ocenie jako metoda leczenia stwardnienia rozsianego.

Z opublikowanych badań wynika, że metoda ta nie przynosi istotnych korzyści w tym schorzeniu. Niemniej bywa często zalecana chorym na stwardnienie rozsiane. Metoda jest na ogół bezpieczna, w rzadkich przypadkach mogą pojawić się poważne działania niepożądane.

NALTREKSON W MAŁYCH DAWKACH

Znane są doniesienia o skuteczności małych dawek naltreksonu, antagonisty receptora opioidowego, w łagodzeniu objawów, zmniejszeniu częstości rzutów i spowalnianiu postępu stwardnienia rozsianego. Sugerowano, że korzystny wpływ małych dawek naltreksonu w stwardnieniu rozsianym może wynikać z wielu mechanizmów, takich jak częściowe blokowanie receptora opioidowego, działanie neurotoksyczne i przeciwutleniające.^{1,56}

Skuteczność

Mimo że jest wiele niepotwierdzonych doniesień na temat skuteczności małych dawek naltreksonu w stwardnieniu rozsianym, opublikowane badania poświęcone temu zagadnieniu są ograniczone i niespójne. W zwierzęcych modelach stwardnienia rozsianego, z uwzględnieniem oceny neuropatologicznej i klinicznej, wykazano, że małe dawki naltreksonu zmniejszały nasilenie choroby.⁵⁷ U chorych ze stwardnieniem rozsianym przeprowadzono dwie próby kliniczne prowadzone metodą grup naprzemiennych z krótkim czasem obserwacji. W jednej z nich nie wykazano żadnych korzyści,⁵⁸ natomiast w drugiej, której wstępne wyniki opublikowano, stwierdzono, że małe dawki naltreksonu nie wpływają na stan fizyczny pacjentów, lecz mogą łagodzić objawy bólowe i poprawiać funkcjonowanie w sferze psychicznej.⁵⁹ W otwartym badaniu z 6-miesięcznym czasem obserwacji i udziałem 40 chorych z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego wykazano, że małe dawki naltreksonu mogą dawać poprawę w zakresie spastyczności, nasilać ból, natomiast nie mają wpływu na takie objawy, jak depresja, zmęczenie czy jakość życia.⁵⁶

Bezpieczeństwo

W opublikowanych badaniach dotyczących stwardnienia rozsianego wykazano, że małe dawki naltreksonu są zazwyczaj dobrze tolerowane. Pogorszenie stanu neurologicznego wystąpiło u jednego pacjenta w badaniu u chorych z pierwotnie postępującą postacią choroby.⁵⁶ Stosowane małych dawek naltreksonu może wywoływać objawy abstynencyjne u pacjentów leczonych przewlekle opioidami.

Podsumowanie

Małe dawki naltreksonu są na ogół bezpieczne. W dotychczasowych badaniach klinicznych z udziałem chorych ze stwardnieniem rozsianym uzyskano zmienne i niespójne wyniki. W celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności małych dawek naltreksonu w stwardnieniu rozsianym niezbędne są dalsze badania.

MARIHUANA (KONOPIE INDYJSKIE)

Marihuana, znana także pod nazwą konopi indyjskich, zawiera związki określane jako kannabinoidy. Jednym z nich jest tetrahydrokannabinol (THC), główny składnik marihuany. Kannabinoidy mają wiele działań farmakologicznych. Hamują nadmierną aktywność neuronalną, dlatego mogą łagodzić wiele objawów stwardnienia rozsianego, takich jak ból i spastyczność. Ponadto przez działanie neuroprotektoryjne i immunomodulujące substancje te mogą teoretycznie wpływać na modyfikację przebiegu choroby u osób ze stwardnieniem rozsianym.⁶⁰

Skuteczność

W doświadczalnym autoimmunologicznym zapaleniu mózgu kannabinoidy wykazują działanie zarówno objawowe, jak i modyfikujące przebieg choroby.⁶⁰ W próbach klinicznych uzyskano sugestywne, lecz nie rozstrzygające wyniki. W najbardziej rygorystycznym z opublikowanych badań THC w niewielkim stopniu wpływał korzystnie na spastyczność i niesprawność, natomiast działania tego nie miał olej z nasion konopi.⁶¹ W niektórych⁶² (lecz nie wszystkich⁶³) badaniach wykazano, że doustny preparat z konopi indyjskich może łagodzić wiele objawów stwardnienia rozsianego, takich jak ból, spastyczność czy trudności ze snem.

Bezpieczeństwo

Marihuana ma wiele działań niepożądanych, takich jak sedacja, napady drgawkowe, nudności i wymioty, zaburzenia koordynacji, upośledzenie funkcji płuc. Może także uzależniać, utrudniać prowadzenie pojazdów, zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów w obrębie głowy, szyi i płuc, a także wpływać niekorzystnie na przebieg ciąży.^{1,3}

Podsumowanie

Znane są przekonujące dowody na skuteczność marihuany w łagodzeniu objawów i jej wpływ na przebieg stwardnienia rozsianego. Te dane nie są jednak rozstrzygające. Stosowanie marihuany wiąże się z wieloma poważnymi działaniami niepożądanymi, a w niektórych krajach jest zabronione. W Stanach Zjednoczonych w niektórych stanach pewne regulacje prawne dopuszczają możliwość legalnego stosowania marihuany przez chorych na SM (i niektóre inne schorzenia). Pacjenci powinni pamiętać, że niezależnie od możliwości legalnego jej stosowania w niektórych rejonach świata, skuteczność i bezpieczeństwo marihuany w terapii stwardnienia rozsianego nie zostały ostatecznie ustalone. Ponadto konieczne jest przeprowadzenie prawidłowo zaprojektowanych prób klinicznych oceniających skuteczność marihuany w stwardnieniu rozsianym. Takie badania jest obecnie prowadzone w Wielkiej Brytanii.

MASAŻ

Masaż, znana od czasów starożytnych forma pracy z ciałem, opiera się na wykorzystaniu trakcji i nacisku w celu plastycznego odkształcania tkanek.¹

Skuteczność

Dotychczas opublikowano jedynie kilka doniesień o stosowaniu masażu w stwardnieniu rozsianym. W największym z nich, 5-tygodniowym badaniu z udziałem 24 pacjentów, chorzy byli przydzielani do dwóch grup. Jedna otrzymywała standardowe leczenie farmakologiczne, natomiast druga dwa razy w tygodniu była dodatkowo poddawana masażowi.⁶⁴ W grupie tej stwierdzono zmniejszenie lęku, depresji, poprawę poczucia własnej wartości, obrazu własnego ciała, funkcjonowania społecznego oraz opinii o postępie choroby.

Bezpieczeństwo

Masaż jest zazwyczaj bezpieczny. Mogą pojawić się niewielkie działania niepożądane, takie jak bóle mięśni, bóle głowy i senność. Rzadko obserwuje się poważne działania niepożądane, w tym złamania kości i krwawienie z wątroby. Nie należy przeprowadzać masażu lub stosować go z wielką ostrożnością, u kobiet w ciąży oraz u pacjentów z zakrzepicą, oparzeniami, zakażeniami skóry, otwartymi ranami, złamaniami kości, osteoporozą, nowotworami i chorobami układu krążenia.¹

Podsumowanie

Masaż jest bezpieczną metodą, która w kilku próbach przyniosła obiecujące wyniki. Dla lepszego określenia skuteczności i bezpieczeństwa tej formy terapii w stwardnieniu rozsianym konieczne są dalsze badania.

REFLEKSOLOGIA

Refleksologia, jedna z form pracy z ciałem, polega na stosowaniu manualnego nacisku na określone punkty, zazwyczaj na stopach, które uważa się za powiązane z poszczególnymi narządami i układami. Podaje się wiele mechanizmów, dzięki którym refleksologia działa terapeutycznie.⁶⁵

Skuteczność

W jednym kontrolowanym badaniu 71 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym poddawano refleksologii lub masażowi łydki. W grupie poddawanej refleksologii zaobserwowano istotną poprawę w zakresie parestezji, objawów zwieraczy i spastyczności. Stosunkowo duża grupa chorych przerwała badanie.⁶⁶ W innym kontrolowanym badaniu z udziałem 73 pacjentów w jednej grupie stosowano refleksologię, a w drugiej masaż stóp. W obu grupach zaobserwowano poprawę pod względem odczuwania bólu, co stanowiło pierwszorzędowny punkt końcowy, a także pod względem innych objawów, takich jak zmęczenie i jakość życia.⁶⁷

Bezpieczeństwo

Refleksologia jest zazwyczaj dobrze tolerowana. Obserwuje się niekiedy łagodne działania niepożądane, takie jak zmęczenie, ból w obrębie stóp oraz zaburzenia zwieraczy pęcherza moczowego i jelita grubego. Nie należy zalecać tej

metody lub stosować ją z wielką ostrożnością u pacjentów z chorobami stóp, w tym kości i stawów, z dną moczanową, owrzodzeniami i chorobami naczyniowymi.¹

Podsumowanie

Refleksologia jest terapią o małym ryzyku. W jednym z badań wykazano, że może ona przynosić korzyści u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Jednak w innym kontrolowanym badaniu stwierdzono, że podobne korzyści może mieć także zwykły masaż. Niektóre korzyści związane z refleksologią mogą być wynikiem relaksującego działania masażu stóp oraz doradztwa i wsparcia ze strony terapeutów.^{65,67,68} Ustalenie, czy refleksologia ma działanie terapeutyczne w stwardnieniu rozsianym wymaga dokładniejszych badań.

TAI-CHI

Tai-chi stanowi jedną ze składowych starożytnej złożonej metody terapeutycznej, jaką jest tradycyjna medycyna chińska. Tai-chi, od stuleci praktykowane w Chinach, było w ograniczonym stopniu oceniane jako metoda terapeutyczna w stwardnieniu rozsianym.

Skuteczność

W małych otwartych badaniach u chorych ze stwardnieniem rozsianym wykazano, że tai-chi przynosi poprawę w zakresie spastyczności, stabilności chodu oraz funkcjonowania emocjonalnego i społecznego.^{69,70}

Bezpieczeństwo

Tai-chi jest na ogół bezpieczne. Należy brać pod uwagę ryzyko upadków i możliwość przeciążenia stawów lub mięśni. Tai-chi powinno być modyfikowane i dostosowywane do potrzeb osób z niesprawnością. Nie należy zalecać tai-chi lub zachować szczególną ostrożność u chorych ze złamaniami, zaawansowaną osteoporozą, ostrymi zespołami bólowymi krzyża i urazami stawów.¹

Podsumowanie

Tai-chi jest na ogół bezpieczną metodą terapii. W nielicznych badaniach u chorych ze stwardnieniem rozsianym wykazano, że może łagodzić wiele objawów tej choroby. Konieczne są dalsze badania z udziałem większych grup chorych.

JOGA

Joga powstała w Indiach przed tysiącami lat. Jest ona składową starożytnej hinduskiej tradycji leczenia znanej jako ajurweda. Mimo że joga jest obecnie szeroko praktykowana, niewiele jest badań klinicznych jej dotyczących.¹

Skuteczność

W jednym dobrze zaprojektowanym badaniu u pacjentów z SM wykazano, że w porównaniu z grupą kontrolną chory ćwiczący jogę lub wykonujący konwencjonalne ćwiczenia

fizyczne odczuwali mniejsze zmęczenie.⁷¹ W innej niewielkiej próbie stwierdzono, że joga poprawia koncentrację u chorych ze stwardnieniem rozsianym.⁷²

Bezpieczeństwo

Joga jest zazwyczaj bezpieczna. Podobnie jak tai-chi u osób z niesprawnością może wymagać modyfikacji. Należy unikać lub zachować szczególną ostrożność przy wykonywaniu forsownych ćwiczeń lub trudnych pozycji, zwłaszcza u kobiet w ciąży, osób z zaburzeniami chodu i postawy, zmęczeniem, nadwrażliwością na wysokie temperatury oraz istotnymi chorobami układu kostnego, płuc i układu krążenia.¹

Podsumowanie

Joga jest zazwyczaj metodą bezpieczną. Może zmniejszać uczucie zmęczenia i poprawiać koncentrację u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Niezbędne są dalsze badania dotyczące jogi i stwardnienia rozsianego.

Podsumowanie

Stwardnienie rozsiane jest złożoną chorobą, która może prowadzić do niesprawności. Jej patofizjologia jest tylko częściowo poznana, a dostępne metody leczenia tylko częściowo skuteczne. Te cechy choroby powodują, że pacjenci często szukają pomocy w medycynie niekonwencjonalnej, oraz sprawiają, że stosowanie metod medycyny niekonwencjonalnej powinno być starannie analizowane pod względem wskazań oraz zalecane z ostrożnością zarówno przez chorych, jak i lekarzy. W stwardnieniu rozsianym niektóre metody mogą stanowić bezpieczną, przynoszącą korzyści terapię, często zbyt mało znaną i stosowaną. Z drugiej strony, inne metody są nieskuteczne, obarczone ryzykiem działań niepożądanych lub nigdy nieoceniane w badaniach klinicznych opartych na dowodach naukowych (EBM). Lekarze mogą przyczynić się do poprawy opieki nad chorymi ze stwardnieniem rozsianym przez pomoc w odróżnieniu metod skutecznych i bezpiecznych od nieskutecznych, niebezpiecznych lub niedostatecznie poznanych.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 29, Issue 2, Pages 465-480, May 2011, Allen C. Bowling, *Complementary and Alternative Medicine and Multiple Sclerosis*) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

1. Bowling AC. Complementary and alternative medicine and multiple sclerosis. New York: Demos Medical Publishing; 2007.
2. Bowling AC, Stewart TM. Current complementary and alternative therapies of multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5:55-68.
3. Bowling AC, Stewart TM. Dietary supplements and multiple sclerosis: a health professional's guide. New York: Demos Medical Publishing; 2004.
4. Polman CH, Thompson AJ, Murray TJ, et al. Multiple sclerosis: the guide to treatment and management. New York: Demos Medical Publishing; 2006. p. 117-79.

5. Bowling AC. Unconventional medicine and multiple sclerosis: the role of conventional health providers. In: Lucchinetti CF, Hohlfeld R, editors. Multiple sclerosis 3 (blue books of neurology series). Philadelphia: Saunders; 2010. p. 355–70.
6. Eisenberg D, Davis R, Ettner S, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997. *JAMA* 1998;280:1569–75.
7. Shinto L, Yadav V, Morris C, et al. Demographic and health-related factors associated with complementary and alternative medicine (CAM) use in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:94–100.
8. Soe STE, Kopsky DJ, Jongen PJ, et al. Multiple sclerosis patients with bladder dysfunction have decreased symptoms after electro-acupuncture. *Mult Scler* 2009;15:1376–7.
9. Donnellan CP, Shanley J. Comparison of the effect of two types of acupuncture on quality of life in secondary progressive multiple sclerosis: a preliminary, single-blind randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2008;22:195–205.
10. NIH consensus development panel on acupuncture. *JAMA* 1998;280:1518–24.
11. Wesseliuss T, Heersema DJ, Mostert JP, et al. A randomized crossover study of bee sting therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1764–8.
12. Castro HJ, Mendez-Inocencio JI, Omidvar B, et al. A phase I study of the safety of honeybee venom extract as a possible treatment for patients with progressive forms of multiple sclerosis. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:470–6.
13. Song H-S, Wray SH. Bee sting optic neuritis. *J Clin Neuroophthalmol* 1991;11: 1145–9.
14. NASA/MS Cooling Study Group. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003;60:1955–60.
15. Casetta I, Invernizzi M, Granieri E. Multiple sclerosis and dental amalgam: case control study in Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 2001;20:134–7.
16. NIH Conference Assessment. Effects and side-effects of dental restorative materials. *Adv Dent Res* 1992;6:1–144.
17. Ekstrand J, Bjorkman L, Edlund C, et al. Toxicological aspects on the release and systemic uptake of mercury from dental amalgam. *Eur J Oral Sci* 1998;106: 678–86.
18. Eley BM, Cox SW. The release, absorption, and possible health effects of mercury from dental amalgam: a review of recent findings. *Br Dent J* 1993; 175:355–62.
19. Van Meeteren ME, Teunissen CE, Dijkstra A, et al. Antioxidants and polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:347–61. CAM and Multiple Sclerosis 47.
20. Marracci GH, Jones RE, McKeon GP, et al. Alpha lipoic acid inhibits T cell migration into the spinal cord and suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2002;131:104–14.
21. Scott GS, Spitsin SV, Kean RB, et al. Therapeutic intervention in experimental allergic encephalomyelitis by administration of uric acid precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:16303–8.
22. Yadav V, Marracci G, Lovera J, et al. Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2005;11:159–65.
23. Mai J, Sorenson P, Hansen J. High dose antioxidant supplementation to MS patients: effects on glutathione peroxidase, clinical safety, and absorption of selenium. *Biol Trace Elem Res* 1990;24:109–17.
24. Markowitz CE, Spitsin S, Zimmerman V, et al. The treatment of multiple sclerosis with inosine. *J Altern Complement Med* 2009;15:619–25.
25. Gonsette RE, Sindic C, D'hooge MB, et al. Boosting endogenous neuroprotection in multiple sclerosis: the association of inosine and interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis (ASHIMS) trial. *Mult Scler* 2010;16:455–62.
26. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009;69:775–807.
27. Jellin JM, Gregory PJ, Batz F, et al. Pharmacist's letter/prescriber's letter natural medicines comprehensive database. 8th edition. Stockton (CA): Therapeutic Research Faculty; 2010.
28. Bowling AC, Ibrahim R, Stewart TM. Alternative medicine and multiple sclerosis: an objective review from an American perspective. *Int J MS Care* 2000;2:14–21.
29. Brochet B, Guinot P, Orgogozo J, et al. Double-blind, placebo controlled, multicentre study of ginkgolide B in treatment of acute exacerbations for multiple sclerosis. The Ginkgolide Study Group in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:360–2.
30. Lovera J, Bagert B, Smoot K, et al. Ginkgo biloba for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler* 2007;13:376–85.
31. Johnson SK, Diamond BJ, Rausch S, et al. The effect of Ginkgo biloba on functional measure in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Explore (NY)* 2006;2:19–24.
32. Werneke U, Horn O, Taylor DM. How effective is St. John's wort? The evidence revisited. *J Clin Psychiatry* 2004;65:611–7.
33. Kira J, Tobimatus S, Goto I. Vitamin B12 metabolism and massive-dose methyl vitamin B12 therapy in Japanese patients with multiple sclerosis. *Intern Med* 1994;33:82–6.
34. Loder C, Allawi J, Horrobin DF. Treatment of multiple sclerosis with lofepramine, L-phenylalanine, and vitamin B-12: mechanism of action and clinical importance: roles of the locus coeruleus and central noradrenergic systems. *Med Hypotheses* 2002;59:594–602.
35. Wade DT, Young CA, Chaudhuri KR, et al. A randomized placebo controlled exploratory study of vitamin B-12, lofepramine, and L-phenylalanine (the "Cari Loder regime") in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:246–9.
36. Goodkin D, Jacobsen D, Galvez N, et al. Serum cobalamin deficiency is uncommon in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994;51:1110–4.
37. Weinstock-Guttman B, Gallagher E, et al. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:170–5.
38. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 2008;194:7–17. 478 Bowlin.
39. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9:599–612.
40. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67: 618–24.
41. Simpson S, Taylor B, Blizzard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68:193–203.
42. Burton JM, Kimball S, Vieth R, et al. A Phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1852–9.
43. Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GP, et al. A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1294–6.
44. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al, editors. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2010.
45. Stewart TM, Bowling AC. Polyunsaturated fatty acid supplementation in MS. *Int MS J* 2005;12:88–93.
46. Mehta LR, Dworkin RH, Schwid SR. Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5:82–92.
47. Swank R, Dugan B. Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet* 1990;336:37–9.
48. Bates D, Cartledge N, French J, et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:18–22.
49. Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, et al. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73:392–404.
50. Myhr K-M, Reinertsen S, Beiske AG, et al. Omega-3 fatty acids treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74(Suppl2):A370.
51. Maguire BL. The effects of imagery on attitudes and moods in multiple sclerosis patients. *Altern Ther Health Med* 1996;2:75–9.
52. Fischer BH, Marks M, Reich T. Hyperbaric oxygen treatment of multiple sclerosis. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *N Engl J Med* 1983;308: 181–6.
53. Bennett M, Heard R. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003057.
54. Kleijnen J, Knipschild P. Hyperbaric oxygen for multiple sclerosis: review of controlled trials. *Acta Neurol Scand* 1995;91:330–4.
55. Bennett M, Heard R. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:115–24.
56. Gironi M, Martinelli-Boneschi F, Sacerdote P, et al. A pilot trial of low-dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14: 1076–83.
57. Zagon IS, Rahn KA, Turel AP, et al. Endogenous opioids regulate expression of experimental autoimmune encephalomyelitis: a new paradigm for the treatment of multiple sclerosis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009;234:1383–92.
58. Sharafaddinzadeh N, Moghtaderi A, Kashipazha D, et al. The effect of low-dose naltrexone on quality of life of patients with multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler* 2010;16(8):964–9.
59. Cree BA, Kornyeveva E, Goodin DS. Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68:145–50.
60. Bowling AC. Cannabinoids in MS—are we any closer to knowing how best to use them? *Mult Scler* 2006;12:523–5.