

ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA A ÚLOHA PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

MUDr. Dana Horáková

Centrum pro demyelinizační onemocnění, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS) postihující převážně mladé osoby mezi 20.–40. rokem života. Přírozený průběh onemocnění je v úvodu nejčastěji atakovitý s relapsy a remisemi. Průměrně po 10–20 letech přechází u většiny pacientů do sekundární progresy s pozvolným nárůstem neurologického deficitu. Etiologie onemocnění není přesně známá, velmi pravděpodobně jde o kombinaci genetické dispozice a různých podnětů zevního prostředí (infekce, nedostatek vitamínu D...). V patogenezi je nepochybná účast autoimunitního zánětu, který dominuje v úvodu, s různým podílem neurodegenerativních procesů. Ty jsou zřejmě z velké části nastartovány zánětem a v průběhu onemocnění postupně převládají. Oba procesy vedou k ničení nervových buněk. V současné době máme k dispozici především léky protizánětlivé, které mají největší efekt na počátku nemoci, kdy ještě nedošlo k podstatnému poškození CNS. Z toho vyplývá jasný požadavek na časné stanovení diagnózy, jenž je díky výraznému pokroku ve vyšetřovacích metodách (magnetická rezonance a vyšetření mozkomíšního moku) ve většině případů možná již ve fázi první klinické události. Při vlastní léčbě je preferován individuální přístup s „ušíťím terapie na míru“. K dispozici je poměrně široké spektrum léků a velká řada velmi nadějných preparátů je ve fázi klinického zkoušení. Výběr konkrétního preparátu závisí na fázi a aktivitě onemocnění a je vždy výsledkem diskuze mezi ošetřujícím lékařem a pacientem. Nedílnou součástí léčebného postupu je další mnohaúrovňové sledování pacienta. Pokud jsou známky pokračující aktivity nemoci a selhání léčby, je nutné pokusit se včas změnit terapii. V pozdějších fázích nemoci, kde zatím neumíme postihnout patogenetickou složku nemoci, má rozhodující úlohu symptomatická léčba, která může podstatně zlepšit kvalitu života. Vzhledem ke komplexnosti a chronicitě onemocnění, které pacienta ovlivňuje nejen po stránce zdravotní, ale i pracovní a sociální, je dnes v péči jednoznačně preferována týmová spolupráce, ve které praktický lékař hraje nezastupitelnou úlohu.

Klíčová slova: klinicky izolovaný syndrom, roztroušená skleróza, relaps, časná terapie, prognostické markery, praktický lékař.

Med. Pro Praxi 2008; 5(10) : 378–382

Výskyt, etiopatogeneze

Roztroušená skleróza (RS) začíná nejčastěji mezi 20.–40. rokem života, postihuje 2–3× častěji ženy a stále zůstává jednou z nejčastějších příčin invalidity u mladých osob v důsledku neurologického onemocnění. Prevalence je v České republice (ČR) udávána kolem 100–130 nemocných/100 tisíc obyvatel, tedy kolem 10–13 tisíc pacientů, kteří vyžadují dlouhodobě specializovanou lékařskou péči.

Jednoznačná příčina onemocnění není známá, je ale stále více zřejmé, že jde o kombinaci určité genetické vlohy s různými vlivy zevního prostředí. Je pravděpodobné, že dědíme určité nastavení imunitního systému a schopnost na určité podněty reagovat autoagresivně. Přitom se zdá, že jiné geny jsou zodpovědné za spuštění nemoci a jiné souvisí s její progresí (4), zároveň ale i konkrétní genové pozadí disponuje individuální pacienty k odlišnému průběhu nemoci a rozdílné odpovědovosti na léky. Z faktorů vnějšího prostředí jsou nejvíce podezřívány různé infekce (nejčastěji udávány je skupina lidských herpetických virů, zejména Epstein-Barr virus a HHV6, a *Chlamydia pneumoniae*). Za důležitý faktor se považuje vitamin D, jehož zvýšená hladina v oblastech s vysokým výskytem slunečního záření představuje pravděpodobně ochranný faktor vůči autoimunitním onemocněním.

Výrazný posun lze vidět v našich znalostech o patogenezi onemocnění. RS je dnes jednoznačně řazena mezi autoimunitní nemoci. Vše nasvěd-

čuje tomu, že v časné fázi dochází v periferní krvi k aktivaci autoreaktivních T lymfocytů, které pomocí řady prozánětlivých působků získávají schopnost proniknout přes hematoencefalickou (HE) bariéru do centrálního nervového systému (CNS). Zde vyhledávají svůj cílový antigen a vedou k ničení nejen myelinových obalů, ale, co je nejdůležitější, vlastních nositelů funkce, tedy neuronů/axonů. Zásadním poznatkem je přitom fakt, že axonální ztráta není pozdní, ale naopak již velmi časnou událostí v tomto procesu (19). Recentní histopatologické studie (10) přinášejí nové poznatky, které ukazují, že v průběhu nemoci dochází k podstatným změnám charakteru zánětu. Zatímco v časné fázi převládají „zánětlivé vlny“, které atakují mozek přes porušenou HE bariéru a vedou k formování nových, především perivaskulárních plak, dochází současně s tím k druhému procesu – pozvolné akumulaci zánětu difúzně v oblasti celého mozku, který dominuje v pozdějších fázích nemoci. U řady pacientů dochází navíc k formování nových struktur v oblasti mening, které jsou podobné periferním lymfatickým uzlinám s vlastními zárodečnými centry. Zánět přestává být pod kontrolou periferní imunitní regulace a prakticky neodpovídá na naše současné protizánětlivé léky. Proč u některých pacientů dochází už od počátku k rychlé degeneraci s relativně malým zánětem a u jiných naopak jsou poměrně dobré kompenzační schopnosti, včetně nepochybné remyelinizace, zatím není jasné. Nepochybně ale u většiny pacientů s postupem cho-

roby začínají převládat neurodegenerativní procesy, které bohužel zatím neumíme terapeuticky ovlivnit.

Diagnostika, nová diagnostická kritéria, prognostické markery

Základem pro stanovení diagnózy (dg) zůstává klinický obraz s pečlivě odebranou anamnézou doplněný o vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) mozku a vyšetření mozkomíšního moku.

- 1. Klinický obraz:** nejčastější symptomy, které vidíme v úvodu jsou senzitivní obtíže (stěhované parestézie, hypestézie nebo hyperestézie), zrakové poruchy (neuritida zrakového nervu s různě těžkou poruchou vizu, často doprovázená bolestí při pohybu okem, **CAVE!** těžká neuritida s nevratnou slepotou nebo bilaterálním postižením spíše nutí pomýšlet na jiný typ onemocnění) a motorické symptomy (typicky centrální parézy s hyperreflexií, pozitivitou pyramidových jevů a spasticitou). Již prvním příznakem může být ale i kmenové postižení (diplopie, periferní paréza nervus facialis, recidivující neuralgie trigeminu či centrální vestibulární syndrom), sfinkterové obtíže (náhle vzniklá retence u mladého člověka).
- 2. Magnetická rezonance mozku a míchy** je dnes základním paraklinickým vyšetřením. Doporučené sekvence jsou T2W, FLAIR (= T2W sekvence s potlačením signálu likvoru, která lépe zobrazí zánětlivá ložiska) a T1W bez a s po-

dáním kontrastní látky (nejčastěji užívanou kontrastní látkou je gadolinium). Typická pro RS jsou vícečetná, hyperintenzní ložiska lokalizovaná především v oblasti corpus callosum, juxtakortikálně, podél postranních komor (oválná ložiska kolmá na oblast postranních komor), v mozkovém kmeni a v oblasti míchy. Důležité je mít na paměti, že MRI je vyšetření velmi senzitivní, ale daleko méně specifické, tedy přítomnost ložisek automaticky neznamená diagnózu RS. Zejména ve vyšším věku jsou častým diferenciativním diagnostickým problémem ložiska vaskulární etiologie. Velmi důležitá jsou vždy opakovaná vyšetření v čase, která potvrdí typický vývoj.

3. Mozkomíšni mok – vyšetření mozkomíšního moku přináší velmi důležité doplňující informace o podstatě onemocnění a dle našich zkušeností by mělo být nedílnou součástí diagnostického procesu. Vlastní lumbální punkce při dodržení všech kontraindikací je vyšetření většinou nekomplikované, které lze provést ambulantně. Jednoznačně je preferováno použití atraumatické lumbální jehly, která výrazně snižuje riziko postpunkčních bolestí hlavy. Vždy by mělo být provedeno základní biochemické a cytologické vyšetření. Pro RS je typický nález neporušené HE bariéry, oligocytóza většinou s maximálním počtem do 100/3 buněk, cytologicky buď klidové lymfocyty či jejich aktivní formy (lymfoplazmocyty, plazmocyty). Obligátní součástí při diagnostice RS je vyšetření intrathekální syntézy imunoglobulinu (IgG) s izoelektrickou fokuzací (IEF) v akreditované laboratoři. IEF je velmi senzitivní vyšetření, u pacientů s RS je pozitivní nález více než v 90 procentech. Typicky zde nacházíme vzorec II nebo III, tedy přítomnost nespecifických oligoklonálních IgG pášů přítomných pouze v likvoru, nebo likvoru a séru s větším počtem pruhů v likvoru, nejčastěji v zásadité oblasti. Je důležité zdůraznit, že IEF není metoda pro RS zcela specifická. Pokud ostatní průběh a výsledky nejsou typické pro RS, pak je třeba nutno myslet i na jiné patologické procesy CNS (ostatní záněty, nádory). Rutinně zatím není u všech pacientů prováděno vyšetření na boreliózu, herpetické viry a chlamydie (ELISA, Western Blott, PCR, vyšetření v elektronovém mikroskopu), jistě by ale mělo být provedeno tam, kde anamnéza svědčí pro možný výskyt těchto infekcí.

Typy klinického průběhu

Relaps remitentní (RR) RS je nejčastější forma vyskytující se v úvodu u 80–85 % pacientů. Typické je zde střídání akutních relapsů (atak) s různě dlouhými obdobími remisí. Pacient musí být vždy řádně

poučen o tom, co je relaps, aby mohl správně reagovat na změnu klinického stavu. (Současná definice relapsu = akutní rozvoj neurologických příznaků, které pacient nikdy v minulosti neměl, nebo které již měl, ale buď vymizely, nebo se stabilizovaly. Obtíže musí trvat konstantně déle než 24 hodin, nejsou dány současným febrilním stavem a objevily se v odstupu alespoň 30 dní od předchozí ataky.) Pokud nemoc není léčena, tak u většiny pacientů průměrně během 10–20 let přechází do **sekundárně progresivní (SP) fáze**. Ta je charakterizovaná vymizením atak a postupným nárůstem trvalého neurologického deficitu, jehož podkladem je vyčerpání rezerv nervového systému. Asi u 10–15 % pacientů zcela chybí klasické ataky a dochází k pozvolnému nárůstu neurologického postižení od počátku příznaků = **primárně progresivní (PP) forma**.

Klinické škály užívané pro hodnocení vývoje disability

EDSS (Expanded Disability Status Scale) = Kurtzkeho škála, je nepoužívanější škála hodnotící 7 funkčních podsystemů (zrak, motorika, kmenové a mozečkové funkce, sfinktery, senzitivní obtíže, orientační hodnocení kognitivního postižení a únavy). Výsledná hodnota EDSS je v rozmezí čísel 0–10 (0 = normální neurologický nález, 10 = úmrtí v důsledku RS). V rozsahu čísel 0–3,5 je výsledné číslo dáno kombinací hodnot jednotlivých podsystemů a pacient musí být schopen ujit bez přestávky a opory více než 500 metrů. Číslo 4 a více znamená omezení v chůzi (4–5,5 dosah chůze = 500–100 m bez opory a přestávky, 6 = pacient ujde s oporou 1 hole 100 m, 6,5 = opora 2 holí, 7 = užívá mechanický vozík). Výhodou je jednoduchost a rychlost provedení, nevýhodou nelinearita a nedostatečné ohodnocení funkce ruky a kognitivních funkcí.

MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) je doplňková škála sestávající ze 3 podtestů – testu rychlosti chůze na 25 stop = 7,6 m (25-Foot Walk Test), testu jemné motoriky horních končetin (9-HPT, 9 Hole Peg Test) a orientačního testu paměti a koncentrace (PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test).

Obě škály mají řadu nedostatků a při jejich užívání je třeba mít vždy na paměti, že hodnotí pouze část celkového handicapu. Zejména v případě posudkového řízení tedy představují jen doplněk celového hodnocení stavu.

Pro definitivní stanovení diagnózy RS jsou dnes užívána mezinárodní McDonaldova kritéria, která byla přijata v r. 2001 a naposledy revidována v r. 2005 (14) (tabulka 1). Zásadním přínosem těchto kritérií je začlenění MRI nálezů do diagnostického procesu, umožňující stanovení dg RS již ve fázi první ataky, tedy **klinicky izolovaného syndromu (CIS,**

Clinically Isolated Syndrome). Nová ložiska na kontrolní MRI (doporučený časový odstup je alespoň 1 měsíc po první MRI) jsou zde rovnocenná klinické události a umožňují vyslovit dg RS. **Klinicky definitivní RS (CDMS, clinically definite multiple sclerosis)** pak znamená objevení se druhé klinické události.

Zatím bohužel nemáme spolehlivé prognostické znaky, které by již na počátku jednoznačně určovaly budoucí průběh onemocnění. Přesto ale již můžeme s určitou pravděpodobností vytipovat pacienty s CIS v nejvyšším ohrožení vývoje CDMS, u kterých bychom určitě neměli váhat se zahájením terapie. **Z klinických znaků** jsou prognosticky nevýhodné vyšší věk v době počátku nemoci, mužské pohlaví, určitý typ první ataky (zejména sfinkterové, motorické a cerebelární obtíže) a polysymptomatický začátek, reziduum po 1. relapsu, krátký interval mezi relapsy a vyšší frekvence relapsů během prvních let (2, 3). **MRI data** – prognosticky významné jsou přítomnost a objem ložisek na vstupní MRI mozku. Pokud je vstupní MRI negativní, tak se riziko vývoje CDMS pohybuje mezi 10–25 %. Naproti tomu 2 a více lézí na vstupní MRI zvyšuje toto riziko na 60–80 % (12, 18). Větší objem ložisek v úvodu nemoci se přitom zdá, že predikuje pacienty k těžšímu průběhu nemoci v dalších letech. (5)

Diferenciální diagnostika je u RS poměrně široká a zahrnuje prakticky celé spektrum nemocí CNS (7). Diagnózu je nutno vždy znovu zvažovat, pokud nemoc nemá typický klinický průběh, nejsou splněny požadavky diseminace událostí v čase a prostoru, nejsou typické výsledky pomocných vyšetření (negativní IEF, minimální, stacionární nález na MRI mozku, který je v diskrepanci s horšícím se klinickým nálezem) a pacient neodpovídá na protizánětlivou terapii. Vlastní RS je dnes považována za nejčastější klinickou jednotku ze skupiny zánětlivých demyelinizačních onemocnění. Do budoucna (s rozvojem genetické analýzy) lze ale velmi pravděpodobně očekávat rozpad této jednotky na další podskupiny, umožňující lépe definovat rozdílnou tíži klinického průběhu a odpovědávost na léčbu. Již dnes jsou z této skupiny vyčleňovány varianty typu akutní demyelinizující encephalomyelitidy (ADEM) a neuromyelitis optica (NMO, Devic disease) (20). Zejména u druhého onemocnění s objevením se nového, vysoce specifického diagnostického testu (vyšetření protilátek proti aquaporinu 4) se začínají významně měnit naše dosavadní představy o sporadickém výskytu tohoto onemocnění v našich zeměpisných šířkách. U všech pacientů, kde dominují zrakové a/nebo míšní symptomy (často řadu let s velmi mírným průběhem), je minimální nález na MRI mozku a pacient špatně odpovídá na protizánětlivou terapii, by tento dg test z krve měl být doplněn (bohužel vyšetření zatím ještě není dostupné v ČR, je

Tabulka 1. Revidovaná McDonaldova diagnostická kritéria roztroušené sklerózy z r. 2005 (1t)

Klinický obraz		Doplňující údaje potřebné k diagnóze roztroušené sklerózy
Ataky	Objektivní známky léze (lézí)	
2 nebo více	2 nebo více	žádné, klinická symptomatika je dostačující
2 nebo více	1	- diseminace v prostoru podle MR mozku nebo 2 či více lézí na MR mozku kompatibilní s RS a pozitivní MMM nebo - další klinická ataka z jiné lokalizace
1	2 nebo více	- diseminace v čase na MR mozku nebo - druhá klinická ataka
1 (mono-symptomatická)	1	- diseminace v prostoru podle MR mozku nebo 2 nebo více lézí na MR mozku kompatibilní s RS a pozitivní MMM a - diseminace v čase podle MR mozku nebo - další klinická ataka z jiné lokalizace
0 (progrese od začátku)	1	- progrese nemoci po 1 rok (retrospektivně či prospektivně) a nejméně 2 ze 3 následujících: - pozitivní MR mozku (9 nebo více T2 vážených lézí nebo 4 či více T2 vážených lézí s pozitivními VEP - pozitivní MR míchy (2 nebo více fokálních T2 lézí) - pozitivní MMM

Co znamená pozitivní nález na MRI?(2t, 3t)

Musí být splněna 3 ze čtyř následujících kritérií:

- 1 Gd-enhancující léze mozku či míchy **nebo** 9 T2 hyperintenzních mozkových **a/nebo** míšních lézí v případě, že není žádná Gd-enhancující
- 1 nebo více infratentoriálních mozkových nebo míšních lézí
- 1 nebo více juxtakortikálních lézí
- 3 nebo více periventrikulárních lézí

Co znamená diseminace v čase:

- Gd-enhancující léze detekovaná na MRI nejméně 3 měsíce po začátku prvních klinických příznaků, a to v jiné lokalizaci než léze, která způsobila první ataku **nebo**
- nová T2 vážená léze detekovaná MRI (ve srovnání s prvním MRI) nejméně 30 dní po začátku prvních klinických příznaků

Co je pozitivní MMM:

- oligoklonální IgG pásy v MMM (nepřítomné v séru) **nebo** zvýšený IgG index

Co je to pozitivní VEP:

- prodloužený, ale dobře zachovaný tvar vlny

1t. Polman, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the „McDonald“ Criteria. *Annals of Neurology* 2005; 58: 840–846.

2t. Barkhof, et al. *Brain* 1997; 120: 2059–2069.

3t. Tintoré, et al. *Am J Radiology* 2000; 21: 702–706.

možno ale zajistit vyšetření v zahraničí). Stanovení správné dg má v tomto případě zásadní terapeutické konsekvence.

Léčba

Rozpoznání faktu časného, ireverzibilního postižení CNS vedlo k zásadnímu posunu v diagnosticko-terapeutickém algoritmu. RS bohužel zatím neumíme vyléčit, co už ale umíme, je u řady pacientů účinně ovlivnit zánětlivý proces a tím oddálit, u někoho možná i zcela zastavit, nevratné ničení nervových vláken. Zcela zásadní je ovšem začít s léčbou v době, kdy ještě nebyly vyčerpány rezervy nervového systému, optimálně ve fázi CIS. Léčbu můžeme rozdělit na léčbu akutní ataky a chronickou léčbu, jejímž cílem je ovlivnění imunopatologických dějů u RS. Velmi důležitou součástí je léčba symptomatická.

Léčba akutní ataky

Zlatým standardem je podání 3–5 gramů methylprednisolonu, nejčastěji v dávce 500–1 000 mg denně. Ve výjimečných případech nesnášenlivosti lze použít dexamethazon, ostatní kortikosteroidy

(např. hydrokortizon) pro nevhodný poločas a výrazné mineralokortikoidní účinky nepoužíváme. Nezbytnou součástí podání je prevence možných nežádoucích účinků – ochrana žaludeční sliznice a substituce kalia. Pacienta je nutno informovat o pravděpodobnosti různých psychických výkyvů (nervozita, nespavost, vzácněji těžší depresivita či psychotický stav). Vždy je nutno upozornit na riziko vzniku žilní trombózy, které se zvyšuje při kombinaci dehydratace, kouření, orálních kontraceptiv a přítomnosti vrozených mutací faktoru V a II. Pro předpokládané opakované podání kortikosteroidů u RS je oprávněným požadavkem vyšetření těchto mutací již při prvním podání a v případě positivity je nutno pacienta vždy zajistit nízkomolekulárním heparinem. Mezi další očekávané komplikace patří vzestup krevního tlaku, arytmie, zvýšená glykémie, leukocytóza, možnost rozvoje orální či vaginální mykózy, u dispozaných jedinců rozvoj akné a zvýšení chuti k jídlu s rizikem nárůstu tělesné hmotnosti. Vysoké dávky kortikoidů nesmí být podány v případě akutní infekce pro riziko septického stavu. V takovém případě je nutno vždy pacienta zajistit správnou terapií (antibi-

otika, antimykotika) a pak přidáváme kortikoidy. Při nedostatečném efektu 5 gramů methylprednisolonu lze přidat jednorázově cytostatika.

Dlouhodobá léčba k prevenci trvalého postižení u relaps remitentní RS

Základem terapie jsou preparáty s prokázaným protizánětlivým účinkem schopné modifikovat průběh choroby (**DMD**, disease modifying drugs) – interferon beta a glatiramer acetát. Efektivita obou preparátů je statisticky srovnatelná (oba prokázaly v klinických studiích schopnost snížit počet atak a progresi na MRI zhruba o 30–40 % vůči placebu) (1, 9), individuální odpovídatost se ovšem může lišit od výborných respondentů po kompletní neodpovídatost, což je dáno zřejmě genetickou výbavou každého jedince.

- Interferon beta (Avonex, Betaferon, Rebif)** – je cytokin, který se přirozeně vyskytuje v lidském těle. Léčebně se využívá jeho protizánětlivý efekt potlačující autoimunitní proces na různých úrovních. Užívané preparáty jsou vyráběny rekombinantně a liší se způsobem výroby, aplikace a obsahem účinné látky. K dispozici jsou v současnosti 2 různé přípravky interferonu beta 1a (Avonex s aplikací intramuskulárně 1x týdně a Rebif 22 a 44 s aplikací subkutánně 3x týdně) a interferon beta 1b (Betaferon s aplikací subkutánně ob den). Předpokládá se, že plný efekt léku nastupuje během 3 měsíců. Z nežádoucích účinků je typický tzv. flu like syndrom (teplota, zimnice, myalgie, artralgie) po vpichu, který se v úvodu vyskytuje u většiny pacientů. Většinou ho lze dobře zvládat současným podáním nesteroidních antirevmatik či malou dávkou kortikoidů a u většiny pacientů se časem zmírňuje či mizí. Dalšími problémy mohou být lokální kožní reakce v místě vpichu (erytemy, nekrózy), akcentace depresivity, změny v laboratorních nálezech (lymfopenie, trombocytopenie, hepatopatie, tyreopatie) s nutností pravidelných laboratorních kontrol (optimálně po měsíci od zahájení léčby a pak alespoň 2x ročně při monoterapii a 4x ročně při kombinované terapii s imunosupresivem). Kontroverzním tématem zůstává problematika vyšetřování neutralizačních protilátek proti interferonu beta, které se tvoří mezi 12–24 měsíci podávání léku. V současnosti sice ještě není definitivně jasné, jaký význam tyto protilátky mají, převážná většina dostupných sledování ale svědčí pro to, že mohou výrazně negativně ovlivnit efekt podávaného interfeonu. Od počátku 2008 je toto vyšetření dostupné i v ČR (laboratoř v Motole) a rozhodně by mělo být provedeno u všech pacientů, u kterých jsou jasné známky nedostatečné stabilizace nemoci (16).

- **Glatiramer acetat (Copaxone)** – je uměle vytvořený antigen (= kopolymer čtyř aminokyselin Glutamat, Lysin, Alanin, Tyrozin), který svou strukturou připomíná myelinový bazický protein (MBP), jeden z nejvíce podezíráných autoantigenů v patogeneze RS. Mechanismus účinku zřejmě spočívá v „přehození“ prozánětlivé odpovědi na protizánětlivou, což je doloženo produkcí celé řady protizánětlivých působků. Copaxone se aplikuje 1x denně subkutánně, nástup plného efektu léku se předpokládá během 6 měsíců. Je dobře snášen, hlavním nežádoucím účinkem jsou kožní reakce (zarudnutí, lipodystrofie, lokální uzlinový syndrom). Pokud se při subkutánní aplikaci dostane omylem do drobné žíly, může se objevit celková histaminová reakce se zarudnutím tachykardií, opresí na hrudi, která odezní do několika minut a je nezávažná.

Výše uvedené preparáty jsou dnes ve většině vyspělých zemí indikovány nejen ve stadiu CDMS, ale pokud pomocná vyšetření ukazují jasnou aktivitu nemoci, pak již ve stadiu CIS (6). V ČR zatím bohužel z důvodů ekonomických stále platí restriktivní, dnes již medicínsky neobhajitelná kritéria, umožňující zahájení terapie až ve stadiu CDMS a pouze při vysoké aktivitě nemoci (2 ataky za poslední rok nebo 3 ataky za poslední 2 roky). Zahájení léčby po CIS zatím oficiálně také není možné, jedinou legální možností jsou nekomerční studie SET (Study Early Treatment) s podáním Avonexu do 4 měsíců od prvního příznaku (informace na www.cba.muni.cz/set) a studie Reflex (léčba Rebifem 44 se zahájením do 2 měsíců od počátku příznaků).

- **Intravenózní imunoglobuliny** jsou dnes řazeny mezi léky druhé volby, přestože podle metaanalýzy srovnávající efekt IVIG s efektem DMD je jejich efektivita obdobná (17). Předpokládá se imunomodulační efekt s pozitivním ovlivněním zánětlivé reakce. IVIG jsou podávány ve formě infuzí 1x měsíčně v dávce nejčastěji 0,2–0,4 g/kg. Z nežádoucích účinků je nejčastější alergická reakce, výjimečně i hluboká žilní trombóza s možností plicní embolizace. Léčba IVIG je zejména vhodná u pacientů s opakovanými infekcemi.

Interferony a glatiramer acetat, eventuálně IVIG, jsou dnes doporučovány jako léky první linie, se kterými by léčba definitivní RS (aktivní CIS) měla být zahájena. Bohužel ne všichni pacienti na léčbu odpovídají stejně. Pokud jsou známky selhání terapie (vždy je nutný pečlivý, mnohaúrovňový monitoring zahrnující optimálně nejen klinické sledování, ale i pravidelné MRI, psychologické testy, event. imunologické a v budoucnu farmakogenomické testy),

pak existuje mezinárodní konsenzus, jak léčbu eskalovat:

- **Natalizumab (Tysabri)** je monoklonální protilátka proti $\alpha 4\beta 1$ integrinu na povrchu lymfocytu, která po navázání na tuto strukturu brání přestupu aktivovaného lymfocytu z krevního proudu do CNS, a tím výrazně snižuje zánětlivou aktivitu. Výsledky klinických studií prokázaly vynikající výsledky se snížením počtu relapsů o 68 % u pacientů léčených natalizumabem versus placebo (13). Lék je podáván formou infuzí 1x měsíčně v dávce 300 mg, přísně v monoterapii, povolena je pouze léčba ataky methylprednisolonem. Optimální je, aby pacient před podáním natalizumabu nebyl předlžen cytostatiky, nutný je přísný monitoring a dobrá compliance pacienta. Důvodem pro tato opatření byl výskyt závažné, často fatální virové infekce progresivní multifokální leukoencefalopatie, která se vyskytla u několika pacientů při podávání natalizumabu. Lék je v ČR zaregistrován jako lék 2. volby pro eskalační terapii, od srpna 2008 je plná úhrada pojišťovnou.
- **Kombinační léčba perorální či parenterální** – při známkách nedostatečného efektu je další možností kombinace DMD s perorálními cytostatiky (**Azathioprine** v dávce 1–3 mg/kg/den, **Methotrexat** v dávce 7,5–15 mg/týden rozdělené většinou do 3 dnů v týdnu, **Mofetil mykofenolat** v dávce 2 x 500–1 000 mg/den) a perorálními (Prednison, Medrol) či pulzními (Solumedrol 3–5 g iv/3 měsíce) steroidy. Při vysoké aktivitě je pak možno volit další agresivní léčebná schémata, buď pulzy Methylprednisolonu s **Cyclophosphamidem** (15) 1x měsíčně (nejčastější komplikací je leukopenie a riziko močových infekcí, při dlouhodobém podání až karcinomu močového měchýře) nebo kombinace Methylprednisolonu s **Mithoxantronem** (11) (kontraindikován u pacientů s kardiopatií, kumulativní kardiotoxická dávka je 140 mg/m², zvýšené riziko leukemie). U většiny výše uvedených kombinačních schémat jde již o léčbu, která není jasně podložena výsledky rozsáhlých, dvojité slepých, placebem kontrolovaných studií, na druhou stranu ale často představuje jedinou možnost, kterou lze pacientovi při rychle se zhoršujícím průběhu choroby nabídnout. Terapie může být doprovázena řadou závažných, většinou očekávaných nežádoucích účinků a musí být podávána pouze lékařem se zkušenostmi s těmito preparáty. Zásadní je dobrá compliance pacienta, nutné pravidelné kontroly laboratorních nálezů, optimálně vždy 10–14 dní po podání infuze, kdy dochází k největšímu poklesu elementů krevní řady. V léčbě má význam

pokračovat, pouze pokud je jasný klinický profit.

Dlouhodobá léčba

k prevenci trvalého poškození u SP RS

Výsledky terapie v této fázi jsou většinou velmi málo uspokojivé. Důvodem je změna charakteru onemocnění, kdy převažují degenerativní procesy s trvalou axonální ztrátou, které zatím neumíme léčebně ovlivnit. Zánět je nepochybně stále přítomen, ale mění svůj charakter (jde o difúzní prostoupení nervové tkáně za uzavřenou HE bariérou) a přestává odpovídat na klasické imunomodulační a imunosupresivní léky. Přesto má význam alespoň se pokusit ovlivnit průběh nemoci i v této fázi – používají se opět různá léčebná schémata (opakované pulzy kortikoidů, kombinace s cytostatiky orálně či parenterálně viz výše, IVIG).

Efekt interferonu beta je sporný a v ČR není v této indikaci zdravotními pojišťovnami hrazen.

Dlouhodobá léčba

k prevenci trvalého poškození u PP RS

Neexistuje mezinárodní konsenzus, má význam (zejména u rychle progredujících forem) se pokusit ovlivnit nepříznivý vývoj choroby. Vždy musí být pečlivý monitoring a pokud pacient z léku evidentně neprofituje, pak nemá smysl pokračovat.

Nově testované léky

Současná éra představuje velmi vzrušující období, kdy po řadě let intenzivního preklinického výzkumu začalo být mnoho nových, nadějných látek testováno v klinických studiích. Nelze uvést všechny v současnosti testované léky, z aktuálně zkoušených preparátů možno jmenovat skupinu monoklonálních protilátek – **alemtuzumab**, anti CD52, lék s velmi nadějnou efektivitou a výborným způsobem podání (1x ročně 5 infuzí v 5 následujících dnech), **rituximab**, anti CD20, molekula ovlivňující B lymfocyty, podání 2 infuzí/6 měsíců, **daclizumab**, anti CD 25 (alfa-řetězec receptoru pro interleukin 2). Dále skupina orálních imunomodulancií – **laquinimod** a **fingolimod (FTY720)**, nová orální imunosupresiva a cytostatika – **derivát fumarátu** a **kladribin**, a mechanismem účinku zcela nová léčba **DNA vakcinace** (cílem intramuskulárního podávání této vakcíny je navození tolerance vůči jednomu z hlavních autoantigenů u RS – myelinovému bazickému proteinu).

Symptomatická terapie

Představuje důležitou složku komplexní péče o pacienty s RS a zejména v pokročilých fázích nemoci je bohužel často jedinou smysluplnou terapií. Cílem je postihnout jednotlivé symptomy nemoci – spasticitu, sfinkterové a sexuální obtíže, depresivitu,

neuropatickou bolest, únavu. Pro nedostatek místa nelze podrobněji rozebírat jednotlivé preparáty, bližší informace možno získat v níže uvedené publikaci (7).

Režimová opatření

- **Dostatečná péče o fyzickou kondici** – v období mimo ataku a mimo infekci by základem měl být pravidelný aerobní trénink (rychlejší chůze, jízda na kole, plavání), při neurologickém postižení pak pravidelná rehabilitace pod vedením zkušeného fyzioterapeuta.
- **Stravovací návyky** – zatím nebylo vědecky prokázáno, že by určitá dieta zásadně ovlivnila průběh onemocnění. Jistě ale lze doporučit obecné zásady zdravé výživy – udržení přiměřené tělesné hmotnosti, snížený přísun volných cukrů a živočišných tuků, dostatečný přísun tekutin, zvýšený přísun vitamínu D a B. Striktně zakazujeme kouření.
- **Maximální snaha o zamezení všech infekcí**, otužování lze doporučit. Při opakovaných infektech je vhodné situaci řešit s imunologem. V případě akutního infektu neváhat s nasazením ATB. V případě krvavého zároku v dutině ústní (extrakce zubů) vhodné preventivní krytí antibiotiky kolem výkonu.
- **Očkování** je vždy zátěžovou situací, která znamená stimulaci imunitního systému, což se může odrazit v aktivaci RS. Vždy je nutno vážít

riziko možné infekce versus riziko komplikací po vakcinaci. Z tohoto hlediska je jednoznačně indikované očkování proti neléčitelné infekci tetanu, vždy bychom ale měli pečlivě vážit v případě výběrových očkování (chřipka, klíšťová encefalitida, hepatitida), která doporučujeme pouze u jedinců ve vysokém riziku nákazy. Pokud očkujeme, pak vždy v období remise, mimo jakékoli infekční onemocnění a vhodný je následný několikadenní klidový režim (optimálně očkovat před víkendem).

RS a gravidita

Data z kontrolovaných studií ukazují u větší části pacientek stabilizaci nemoci během gravidity, zvýšené riziko atak je během prvních 6 měsíců po porodu. V tomto období je vhodné zajištění preventivní medicíny (optimálně intravenózními imunoglobuliny, které umožňují kojení, jenž povolujeme maximálně po dobu 3–4 měsíců). Vlastní porod může být veden fyziologickou cestou, není námitek proti epidurální anestezii. Většina medikamentů užívaných pro léčbu RS by měla být vysazena před plánovaným početím a/nebo nejpozději v době zjištěné gravidity. Nejsou důkazy o tom, že by těhotenství z dlouhodobého hlediska negativně ovlivňovalo průběh RS, rozhodně by ale mělo být vždy plánované (není námitek proti většině metod hormonální či jiné antikoncepce). V případě druhé a třetí gravidity je nutno vždy zvažovat celkovou zátěž péče o dítě versus zdravotní stav matky (8).

Úloha praktického lékaře v systému péče o pacienty s RS

Péče o pacienty s RS je dnes v ČR soustředěna do 14 specializovaných RS center, která jsou rovnoměrně rozložena po celé republice. Tato centra zajišťují komplexní specializovanou péči pro pacienty ve všech fázích onemocnění, přednostně by ale měla přebírat do péče pacienty v časně fázi onemocnění, kteří mohou nejvíce profitovat z moderních preparátů. Zároveň musí sloužit jako superkonziliární pracoviště pro komplikované a nejasné případy onemocnění, nedílnou součástí jejich práce je i činnost výzkumná a edukační. Z kapacitních důvodů bohužel centra nejsou schopna zajistit péči o všechny pacienty s RS. Základní diagnostika, léčba akutní ataky a symptomatická terapie u pacientů v různých stadiích choroby, zejména v chronické progresi, musí být i nadále zajištěna spádovými neurology.

Role praktického lékaře je na všech úrovních této péče. V procesu diagnostiky je často lékařem prvního kontaktu, který musí správně a včas vytipovat pacienta s možností RS. Po zahájení terapie, která by měla být zejména u pacientů s CIS a RR formou řízena neurologem specializovaným na problematiku RS, je důležitým partnerem odborného lékaře při monitoringu nežádoucího efektu léčby (pravidelné laboratorní testy), v pečlivé léčbě všech infekčních komplikací, sledování celkového zdravotního stavu pacienta a symptomatické terapie. V případě progresse onemocnění pak při posudkovém řízení.

Péče o pacienty s RS vyžaduje multidisciplinární tým a pro všechny jeho členy je nepochybně velkou výzvou. Stále je třeba mít na paměti, že jde o onemocnění postihující převážně mladé lidi. Neléčená forma nemoci často způsobuje těžký handicap a pacient sám nemůže zásadně ovlivnit její průběh (na rozdíl od řady jiných civilizačních chorob). Medicína dospěla do fáze, kdy u řady pacientů můžeme nemoc výrazně ovlivnit, se současnými léčebnými postupy ale pouze tehdy, pokud začneme léčit včas.

Přehledný postup pro praktického lékaře

1. Kdy myslet na RS?

a. typické první příznaky jsou zánět zrakového nervu, stěhovatelná senzitivní obtíže, poruchy hybnosti, může být ale téměř jakékoli centrální postižení → pacient je indikován na neurologické vyšetření

2. Objektivní neurologické vyšetření

a. dominuje centrální ložisková symptomatologie (postižení hlavových nervů, centrální parézy, mozečkové postižení, centrální poruchy čítí, neurogení porucha sfinkterů)

3. Diagnostický postup

- vyšetřením 1. volby je MRI mozku a/nebo míchy, doplněná o vyšetření mozkomíšního moku (izoelektrická fokuzace), indikuje neurolog
- 2 a více hyperintenzních ložisek na MRI a pozitivita oligoklonálních proužků vyslovuje vysokou pravděpodobnost budoucího rozvoje RS. Kontrolní MRI indikuje neurolog, měla by být provedena s odstupem 1–3 měsíců, dále optimálně 1x ročně

4. Léčba akutní ataky

a. musí zajistit každé neurologické pracoviště, lékem volby jsou vysokodávkové steroidy (**CAVE!** nežádoucí účinky!)

5. Chronická terapie

a. řídí neurolog specializovaný na problematiku RS ve spolupráci se spádovým neurologem, platí zásada čím dříve, tím lépe!

6. Důležitý je trvalý mnohaúrovňový monitoring pacienta, dle stavu časně rozhodnutí o zesílení či změně terapie

7. V každé fázi nemoci je důležitá symptomatická terapie

8. Režimová opatření

a. doporučena je důsledná sanace všech infekcí, zákaz kouření, zvýšený přísun vitamínu D, pravidelná fyzická aktivita.

MUDr. Dana Horáková

Centrum pro demyelinizační onemocnění,
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Fakultní poliklinika, Karlovo náměstí 32, 128 08, Praha 2
email: dana.horak@post.cz

Literatura

1. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45: 1277–1285.
2. Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 357–364.
3. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126: 770–782.
4. De Jager PL, Hafler DA. New therapeutic approaches for multiple sclerosis. *Annu Rev Med* 2007; 58: 417–432.
5. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkil KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808–817.
6. Frohman EM, Havrdova E, Lublin F, Barkhof F, Achiron A, Sharief MK, Stuve O, Racke MK, Steinman L, Weiner H, Olek M, Zivadinov R, Corboy J, Raine C, Cutter G, Richert J, Filippi M. Most patients with multiple sclerosis or a clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 614–619.
7. Havrdova E. Farmakoterapie pro praxi Roztroušená skleróza. Praha: Maxdorf, 2005.
8. Horakova D. Roztroušená skleróza a mateřství. *Neurol. pro praxi* 2007; 8: 32–34.
9. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268–1276.
10. Lassmann H. New concepts on progressive multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7: 239–244.
11. Le Page E, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Morrissey SP, Edan G. Mitoxantrolone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 52–56.
12. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121(Pt 3): 495–503.
13. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
14. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846.
15. Smith DR, Weinstock-Guttman B, Cohen JA, Wei X, Gutmann C, Bakshi R, Olek M, Stone L, Greenberg S, Stuart D, Orav J, Stuart W, Weiner H. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler* 2005; 11: 573–582.
16. Sorensen PS. Guidelines on use of anti-IFN- β antibody measurements in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2005: 817–827.
17. Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002; 9: 557–563.
18. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 968–972.
19. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278–285.
20. Wingerchuk DM. Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist* 2007; 13: 2–11.