

# Roztroušená skleróza/PGS



## Tento článek je určen pro postgraduální studium

Prosíme, neprovádějte věcné editace, nemáte-li potřebnou kvalifikaci.  
Editujte s rozvahou. Věcné změny nejprve projednejte v diskusi.

Roztroušená skleróza (RS) představuje nejčastější neurologické onemocnění věkové skupiny mezi 20–40 lety. Patofyziologicky se jedná o autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS) – mozku i míchy. Imunitní systém v tomto případě reaguje proti antigenům myelinu, který tvoří ochranný obal nervového vlákna. V zánětlivém ložisku (tzv. plaku) dochází však nejen k poškození myelinového obalu – demyelinizaci, ale také k poškození vlastních nervových vláken – neurodegeneraci, která je příčinou narůstající invalidity pacienta.

## Tři základní formy RS

Dle průběhu můžeme rozlišit

### Relaps-remitentní forma

– počáteční fáze RS u většiny pacientů. Choroba se projevuje relapsy neboli atakami (ataka = náhle vzniklý neurologický příznak(y), který trvá bez přestání déle než 24 hod.), které se střídají s následnou úpravou příznaků = remisí. Remise může být kompletní – zejména na počátku onemocnění – nebo jen částečná, kdy po atace zůstává určité reziduální neurologické postižení. I v případě kompletní klinické úpravy ataky však může dojít k postižení nervových vláken, proto je adekvátní léčba zásadní už od počáteční fáze choroby! Spouštěčem atak může být jakákoliv aktivace imunitního systému – infekce (za ataku považujeme až ty příznaky, které se objeví po odeznění infektu, nikoliv přechodné zhoršení při horečnatém stavu), hormonální změny v poporodním období (zvláště prozánětlivý účinek hormonu prolaktinu – doporučená délka kojení je proto maximálně 2–3 měsíce), očkování (relativně bezpečné a samozřejmě povinné zůstává očkování tetanovým toxoidem), nebo psychické vypětí. Přibližně u 3 % pacientů je RS charakterizována relapsy, mezi nimiž velmi rychle (již v prvních letech choroby) narůstá trvalý neurologický deficit. Jedná se o agresivní (také maligní) průběh RS se závažnou prognózou rychlého rozvoje invalidity pacienta, s nutností adekvátně agresivní léčby.

### Sekundárně progresivní forma

– po určité době (v průměru 5–15 let) se u většiny pacientů ataky přestávají objevovat a neurologické postižení narůstá pozvolna bez zjevného akutního zhoršení. V této fázi ubývá složky zánětlivé a výsledné neurologické postižení je z velké části důsledkem neurodegenerace, i když poměr zánět/neurodegenerace je velmi individuální.

### Primárně progresivní forma

– u asi 10 % pacientů s RS nezjistíme v průběhu choroby žádnou ataku, neurologické postižení (s dominující spastickou paraparézou dolních končetin) pozvolna narůstá od samotného počátku RS. Patofyziologické procesy v CNS jsou v tomto případě zřejmě odlišné než u předcházejících typů RS, i když výsledkem je opět demyelinizace a neurodegenerace. To však vysvětluje, proč jsou u primárně progresivní RS dostupné léčebné (zejména protizánětlivé) postupy nejméně účinné.

Obecně je průběh choroby velice individuální. Často se hovoří i o tzv. benigní RS s dlouholetým průběhem bez vážnějšího neurologického postižení. Tyto pacienty však zatím nejsme schopni dopředu odhalit, proto musí být léčba poskytnuta všem.

## Klinický obraz RS

RS může postihnout kteroukoliv strukturu CNS – od optického nervu (který je vývojově výběžkem CNS) až po sfinkterová centra v míše. Z toho vyplývá nejen rozmanitost neurologických příznaků, kterými se RS může projevit, ale také fakt, že žádný z příznaků není pro diagnózu RS zcela specifický a musí být v rámci diagnostiky doplněn pomocnými vyšetřeními.

### Poruchy zraku

– spolu s poruchami citlivosti patří k nejčastějším počátečním projevům RS.

### Optická neuritida

- zánět očního nervu (intraokulární nebo retrobulbární) - se projevuje náhle vzniklou poruchou vizu (mlhavé vidění až slepota na postiženém oku, výpadek v zorném poli - typicky centrální skotom, poruchy barvocitu) často ve spojení s bolestí za okem (otok nervu). Zánět v této lokalizaci má dobrou tendenci ke spontánní úpravě, měl by však být pochopitelně adekvátně léčen (viz výše). Na oku, kde proběhla optická neuritis, se může projevit reziduum v podobě tzv. Uhthoffova fenomenu - pacient si stěžuje na přechodná zhoršení vizu po větší fyzické námaze, přehřátí organismu (horečka), apod. Nejedná se o ataku, pouze se v zátěžové situaci projeví pozánětlivý úbytek nervových vláken, který je v klidových podmínkách kompenzován vlákny nepostiženými. Tímto vysvětlením by měl být uklidněn i pacient. Stanoví-li oftalmolog diagnózu optická neuritis, automaticky by měl pacienta odeslat na neurologii k vyloučení RS.

### **Okohybné poruchy**

- jsou u RS důsledkem postižení okohybných nervů v jejich průběhu mozkovým kmenem (n. oculomotorius, n. trochlearis, n. abducens), resp. jejich jader a spojů (fasciculus longitudinalis medialis - FLM), mohou být i součástí postižení drah mozečku. Mezi subjektivní příznaky patří diplopie, objektivně lze pozorovat různé formy nystagmu, internukleární oftalmoplegii (léze FLM), parézu okohybných nervů (nejčastěji n. abducens), vzácněji opsoklonus a jiné poruchy.

### **Uveitida**

- asi u 5-10 % pacientů s intermediální uveitidou lze nalézt v CNS zánětlivá ložiska typická pro RS, proto by měli být i tyto pacienti odesláni k neurologickému vyšetření (kromě RS zde může být souvislost také s vaskulitidou CNS).

### **Poruchy citlivosti**

- snížení až vymizení určité kvality cití (hypestezie až anestezie, narušené rozpoznávání tepla a chladu), brnění (parestezie), změněná kvalita cití (dysestezie), postižení hlubokého cití (= postižení zadních provazců - vyšetření ladičkou). Zánětlivé ložisko může postihnout také oblast jádra a odstupu n. trigeminus z kmene, porucha citlivosti pak zahrnuje odpovídající inervační oblast obličeje, příznakem RS může být i neuralgie trigeminu. Zvláště u mladých pacientů představuje RS nejčastější příčinu neuralgie trigeminu! Míšní plaka může způsobit poruchu cití s typickou hranicí odpovídající zánětem postiženému segmentu míchy. Plaka v krční míše může způsobit příznak tzv. elektrického výboje (decharge (fr.), Lhermitteův příznak) po páteři při předklonu hlavy. Sensitivní příznaky - zejména parestezie - by neměly být lékařem bagatelizovány a podceňovány a v rámci diferenciální diagnostiky těchto obtíží by zvláště u mladých osob měla být RS vždy zvážena.

### **Poruchy hybnosti**

- představují u RS postižení centrálního motoneuronu - svalová slabost s hyperreflexií, pyramidovými jevy iritačními a zvýšením svalového tonu charakteru spasticity. Podle lokalizace ložiska (nebo ložisek) se může jednat o mono-, hemi-, para- i kvadruparézu. Vždy se jedná o závažný příznak, ať už je hybné postižení součástí ataky nebo pozvolné progresy (nejčastěji spastická paraparéza dolních končetin). Pacient si může stěžovat jen na tuhost dolních končetin po delší chůzi nebo pocit „těžkých nohou“, který je spojen se zvýšeným napětím ve svaích - ani tyto obtíže by neměly ujít pozornosti lékaře.

### **Mozečkové poruchy**

- neo- a paleocerebelární syndrom - mohou mít značný podíl na invaliditě a nesoběstačnosti pacienta - poruchy rovnováhy, třes končetin, mozečková dysartrie, ataxie a jejich kombinace.

### **Vertigo a poruchy rovnováhy**

- představují postižení vestibulárního aparátu, zadních provazců nebo již zmíněného mozečku a jeho drah. Zejména trvalé poruchy rovnováhy jsou velmi invalidizující a k jejich léčbě neodmyslitelně patří cílená neurorehabilitace.

### **Dysartrie, dysfagie**

- jsou dány postižením kortikobulbárních drah (pseudobulbární syndrom), mohou být příznakem kmenové ataky nebo pokročilé progresy choroby.

### **Sfinkterové poruchy**

- jsou problémem až u 80 % pacientů s RS. Mohou být způsobeny postižením na několika úrovních CNS, které se podílejí na řízení mikce (frontální kortex, mozkový kmen, míšní centrum). Důsledkem je hyper- nebo hypoaktivita detrusoru močového měchýře, narušená funkce uretrálního sfinkteru nebo poruchy koordinace těchto dvou svalů (dyssynergie). Obtíže pacienta zahrnují nutkavé močení (imperativní mikce, urgencye) až inkontinenci (urgentního typu), nebo naopak retenci moče. Přesný typ poruchy lze určit pomocí urodynamického vyšetření. S retencí moče úzce souvisí časté infekce močových cest, které vždy znamenají riziko aktivace imunitního systému a tím zhoršení neurologických příznaků. U RS navíc často kvůli současnému postižení sensitivních drah nebývají přítomny dysurické obtíže. Kultivace moče by proto měla patřit k základnímu vyšetření u pacienta s akutním zhoršením RS, zvláště má-li sfinkterové poruchy v anamnéze. Mezi sfinkterové poruchy patří i obtíže s vyprazdňováním stolice - obstrukce či inkontinence.

### **Sexuální poruchy**

– příčinou je postižení příslušných drah často v kombinaci s psychickou rozladou až depresí a únavou. Poruchy zahrnují erektilní dysfunkci a neschopnost orgasmu u mužů, snížené libido a vzrušivost u žen.

## Poruchy nálady a kognice

– kolísání nálady a deprese jsou důsledkem nejen bilancování diagnózy nevyléčitelného onemocnění, ale i působení samotného zánětu v CNS (zánětlivé faktory, postižení center pro emoce), případně léčby (kortikosteroidy, interferon beta). Jsou velmi časté u pacientů s RS a odborná psychologická pomoc (dohromady s medikamentózní léčbou) by měla být samozřejmou součástí péče o pacienta. Dříve popisovaná euforie není tak frekventní a spíše ji najdeme u pacientů v pozdějších fázích choroby stejně jako spastický smích a pláč. Poruchy kognice se mohou objevit již na počátku choroby u zhruba 5 % pacientů (!), zejména postižení koncentrace a krátkodobé paměti. K jejich odhalení nestačí běžný Mini Mental State Exam (MMSE), je třeba podrobnějších a cílených neuropsychologických testů. Na snížení výkonnosti se pochopitelně může podílet i deprese a únava.

## Únava

– je nespecifickým ale častým steskem pacientů s RS. Podílí se snížení rychlosti vedení postiženými nervovými drahami, efekt prozánětlivých působků autoimunitního zánětu, recidivující infekce, deprese. Důležitým léčebným postupem proti únavě u RS je pravidelné aerobní cvičení.

K usnadnění objektivního zhodnocení neurologického postižení u RS používáme Kurtzkeho škálu = EDSS – Expanded Disability Status Scale, 0–10. V této škále jsou hodnoceny jednotlivé systémy (zrakový, kmenový, pyramidový, cerebelární, senzorický, sfinkterový, kognitivní a ostatní funkce) a dosah chůze (s pomůckou či bez). 0 znamená zcela normální neurologický nález, 10 smrt v důsledku RS. Pomocí této škály určujeme závažnost relapsu, rychlost progresu RS a tím i efekt léčby.

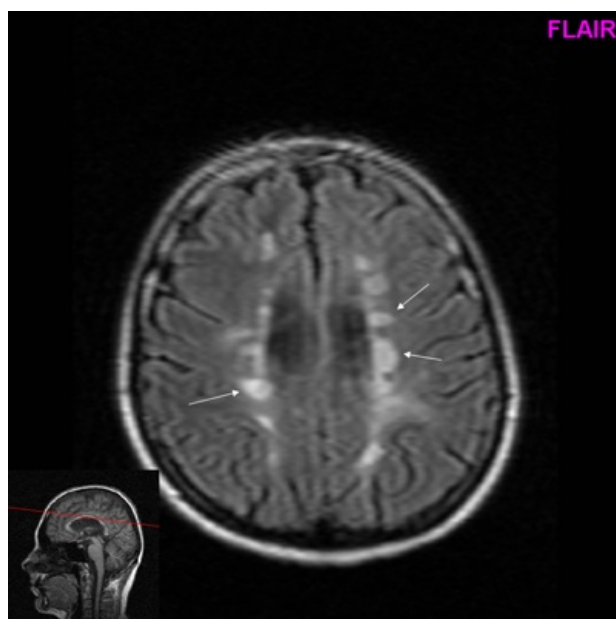
## Základní vyšetřovací metody v diagnostice RS

### Magnetická rezonance (MRI)

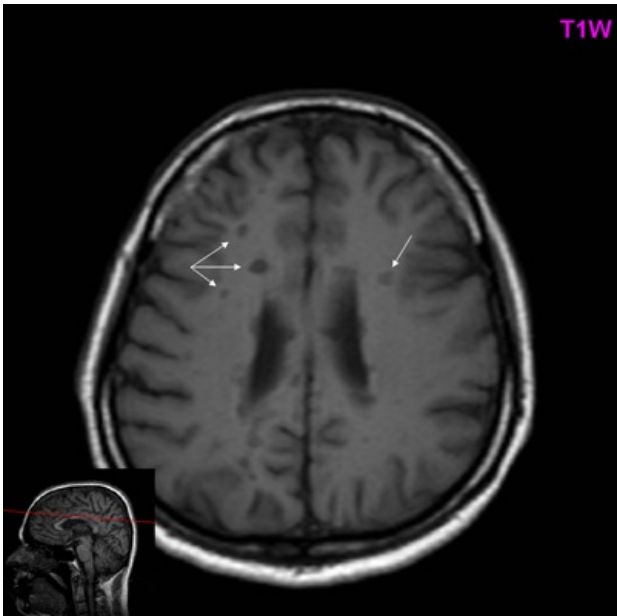
– je zásadní jak pro diagnostiku RS, tak pro sledování vývoje onemocnění v čase (často nás progresu na MRI upozorní na probíhající aktivitu onemocnění ačkoliv se neobjevily žádné neurologické příznaky !, ložiska na MRI přibývají cca 3x rychleji než klinické obtíže) Typický MRI nález pro RS zahrnuje:

- vícečetná hypersignální ložiska v mozku a míše v T2 váženém obraze nebo v modu FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) – obr. 1
- hyposignální ložiska v T1 váženém obraze, tzv. „černé díry“ – známka ztráty axonálních vláken a zánětlivého edému – obr. 2
- aktivní ložisko vychytávající „kontrastní“ látku – gadolinium (tzv. gadolinium-enhancement), vstupně se sytí celé aktivní ložisko (obr. 3), s ustupujícím zánětem je patrné pouze zvýraznění okraje ložiska (ring-enhancement) – obr. 4
- atrofie CNS – i v časných stádiích RS (!) – obr. 5

Obr. 1



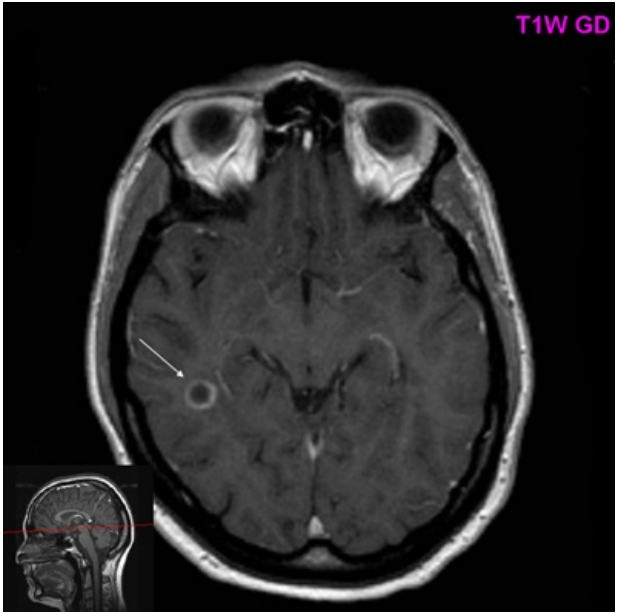
Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5



Pozor: Computer tomography (CT) mozku rozhodně není dostačující zobrazovací metodou v diagnostice RS, i když může zobrazit větší demyelinizační lézi či atrofii !

## Vyšetření mozkomíšního moku

Odběr mozkomíšního moku provádíme lumbální punkcí atraumatickou jehlou, která výrazně snižuje riziko postpunkčních obtíží pacienta. Zároveň se touto jehlou jen minimálně traumatizuje tkáň a snižuje se tak riziko kontaminace mozkomíšního moku krví, která může výrazně znesnadnit hodnocení výsledků.

Typický likvorologický nález pro RS:

- alespoň 2 oligoklonální pásy v likvoru v alkalické oblasti, které nejsou přítomny v séru metodou izoelektrické fokusace
- v akutním stadiu nemoci nacházíme mononukleární (lymfocytární či monocytární) pleiocytózu (nejčastěji do 50/3 elementů, zcela vzácně nad 100/3 elementů), některé lymfocyty jsou aktivované v lymfoplazmocyty či plazmatické buňky
- při porušení hematoencefalické bariéry v akutním stadiu je typická vyšší hladina bílkoviny (zřídka více než 1 g/l) a zejména albuminu v likvoru
- v kterémkoliv stadiu nemoci můžeme nalézt zvýšenou hodnotu intrathekální (pocházející z kompartmentu CNS) produkce imunoglobulinů (např. IgG index zjištěný přepočtem na funkci hematoencefalické bariéry)

## Další pomocná vyšetření s využitím u RS

### Evokované potenciály

- nemají takový přínos pro diagnostiku jako MRI a vyšetření mozkomíšního moku, jsou však důležitým doplňujícím vyšetřením zvláště v diferenciálně diagnosticky obtížnějších a ne zcela typických případech
- VEP (visual evoked potentials) – zrakové potenciály a SSEP (somatosensory evoked potentials) – somatosenzorické potenciály jsou nejpřínosnější, typickým nálezem je prodloužená latence vlny (zpomalené vedení, demyelinizační léze), snížení amplitudy (axonální léze), resp. jejich kombinace
- menší význam u RS mají BAEP (brainstem evoked potentials) – sluchové potenciály a MEP (motor evoked potentials) – motorické potenciály

### Oftalmologické vyšetření

- výpadek perimetru u optické neuritis – důležité sledování vývoje v čase a po léčbě
- atrofie papily může pomoci odhalit i zánět optiku, který proběhl v minulosti asymptoticky
- optical coherence tomography OCT (přesně proměří vrstvu nervových vláken v místě výstupu na sítnici, může velmi přesně odrazet míru neurodegenerace)

## Diagnóza RS

První klinická ataka suspektní z demyelinizace dle vstupní MRI a positivity oligoklonálních pásů v likvoru, je označována jako klinicky izolovaný syndrom (clinically isolated syndrom – CIS). Definitivní diagnóza RS je založena na průkazu roztroušenosti (diseminace) v čase a současně v prostoru dle McDonaldových kritérií. Jedná se o průkaz

klinický (relaps, objektivní neurologický nález nevysvětlitelný z jednoho ložiska v CNS) resp. pomocí magnetické rezonance.

Průkaz diseminace v prostoru = 2 a více objektivních neurologických lézí = pozitivní MRI:

Tab.1

<b>Pozitivní 3 ze 4 následujících abnormit</b>
▪ 1 gadolinium enhancující léze nebo 9 T2 vážených hyperintenzivních lézí
▪ 1 léze infratentoriální
▪ 1 léze juxtakortikální
▪ 3 léze periventrikulární

- ložisko v míše odpovídá v MRI kritériích infratentoriální lézi

Průkaz diseminace v čase

= 2 a více klinických atak

= gadolinium-enhancující léze na MRI alespoň za 1 měsíc po začátku klinické ataky v jiné lokalizaci než odpovídá atace

= pokud není gadolinium enhancement za 1 měsíc po atace, kontrolní MRI za další 1 měsíc je pozitivní, pokud prokáže novou T2 váženou lézi nebo gadolinium enhancement

## Léčba RS

Léčba RS je založena na patofyziologii onemocnění – zahrnuje především protizánětlivé postupy tlumící autoagresivní zánět namířený proti strukturám CNS. Bohužel v současné době nejsou k dispozici léky, které by účinně dokázaly zpomalit neurodegeneraci nebo přímo nahradit zničená nervová vlákna – proto zůstává RS chorobou nevyléčitelnou. Z toho zároveň vyplývá důležitost včasné protizánětlivé léčby, snižující množství poškozených vláken a oddalující trvalé neurologické postižení.

Možnosti terapie RS:

1. potlačení imunitní reakce (imunosuprese): kortikosteroidy, imunosupresiva, cytostatika
2. antigen-nespecifická modulace imunitního systému: interferon beta (IFN $\beta$ ), intravenózní imunoglobuliny (IVIG), vysokodávkovaná imunoablace s podporou autologních hematopoetických kmenových buněk (u maligního průběhu RS), laquinimod\*, fumarát\*, FTY720\*
3. antigen-specifická modulace imunitního systému: glatirameracetát, (DNA vakcinace)\*
4. monoklonální protilátky: anti-a4b1 integrin – natalizumab (anti-CD20 preparáty – rituximab\*, ocrelizumab\*, ofatumumab\*, alemtuzumab\*, daclizumab\*)
5. symptomatická léčba
6. (remyelinizace, neuroregenerace ???)\*

(\*) označeny preparáty ve stadiu klinického výzkumu

## Potlačení imunitní reakce (imunosuprese)

### Kortikosteroidy

– základní lék u každé ataky RS

Léčba ataky RS (schéma 1) zahrnuje aplikaci 3–5 gramů methylprednisolonu v průběhu 5–7 dnů. Při nedostatečném efektu se nedoporučuje dále zvyšovat celkovou dávku kortikoidů nad 5 gramů (nárůst nežádoucích účinků), ale s výhodou jednorázově přidat cytostatikum cyclofosamid v dávce 800 mg/m<sup>2</sup> intravenózně. Vzácněji u těžké ataky indikujeme podání bezpečné dávky 80 mg depotního methylprednisolonu intratekálně event. v kombinaci s 50 mg cytosin arabinosidu. Zcela výjimečně je indikována plazmaferéza. Po náhlém vysazení vysoké dávky kortikoidů hrozí tzv. rebound fenomén (návrat původních příznaků), proto se po kúře methylprednisolonu pokračuje postupným vyklesáním dávky perorálního kortikoidu až do vysazení nebo dlouhodobé udržovací dávky (tzv. taper – např. prednisolon od 30–60 mg/den, postupně snižovat o 5 mg za 3–5 dní).



Kortikoidy představují velmi účinný a při znalosti a prevenci nežádoucích účinků i bezpečný lék. Vždy je zásadní zvážení všech potenciálních nežádoucích účinků kortikoidů u individuálního pacienta:

- v případě současného akutního infekčního onemocnění je nutné nejprve zahájení adekvátní antibiotické léčby (resp. virostatické léčby v případě herpetického výsevu).

Pozor – leukocytóza po léčbě kortikoidy bez klinických a ostatních laboratorních známek infekce (sedimentace, C-reaktivní protein) je důsledkem vyplavení leukocytů ze zásobního poolu účinkem kortikoidů.

- nutná ochrana žaludeční sliznice (inhibitory protonové pumpy, H<sub>2</sub>-blokátory), případná redukce denní dávky u vředové choroby v anamnéze a konzultace s gastroenterologem
- korekce kortikoidy navozené hypokalémie
- u diabetika kontroly glykémie, adekvátní úprava denní dávky kortikoidu a léčba diabetu
- úprava dávky a kontroly krevního tlaku resp. srdečního rytmu u pacienta s hypertenzí či arytmií (v prvních dnech léčby lze vysokou dávku kortikoidu rozdělit do několika dílčích dávek za den)
- u pacientů s psychiatrickým onemocněním zvážit možnost dekompenzace psychického stavu, která si může vyžádat úpravu dávky případně i psychiatrickou péči
- dlouhodobé či opakované podávání kortikoidů zvláště u hybně postiženého pacienta zvyšuje riziko osteoporózy, proto je na místě suplementace vitamínu D, dle stravovacích návyků i kalcia, densitometrické vyšetření, případně léčba ve specializovaném osteologickém centru
- v graviditě je vždy vhodná konzultace s gynekologem, druhý a třetí trimestr však rozhodně není kontraindikací kortikoidní léčby
- samozřejmostí je dispenzarizace pacienta!

## **Imunosupresiva**

– mezi nejčastěji užívané patří azathioprin a methotrexát, dále perorální cyklofosfamid, mykofenolát mofetil aj. Při této léčbě je nutná kontrola krevního obrazu a jaterních testů za dva týdny po zahájení terapie, dále pak pravidelně a čtyři měsíce. Před zahájením léčby azathioprinem je vhodné genetické vyšetření alel pro enzym TPMT (thiopurinmethyltransferáza), který se zásadně podílí na zpracování azathioprinu v organismu. Tímto nezatěžujícím vyšetřením z jedné zkumavky krve lze odhalit homozygoty pro nefunkční alelu, kteří jsou ohroženi útlumem kostní dřeně po podání azathioprinu.

## **Cytostatika**

– v léčbě RS je k dispozici intravenózně aplikovaný cyklofosfamid nebo mitoxantron, vzácněji intravenózní methotrexat, který je indikován u agresivní, rychle progredující RS. Aplikace cyklofosfamidu podle harvardského schématu zahrnuje dávku 800 mg/m<sup>2</sup> cyklofosfamidu + 1 gram methylprednisolonu zpočátku v měsíčním intervalu. Interval se dle efektu většinou po roce prodlužuje postupně na šest až osm týdnů. Nutná je kontrola krevního obrazu a jaterních testů vždy za 10–14 dnů po aplikaci, protože právě tehdy je prokázán největší pokles leukocytů v krevním obraze. Aplikaci je nutno odložit v případě akutního infektu. Karcinogenní metabolický produkt cyklofosfamidu – ifosfamid – se vylučuje močovými cestami, je proto nutný dostatečný přísun tekutin a pravidelný onkologický screening (cytologie moči à šest měsíců, jedenkrát ročně cystoskopické vyšetření), event. se preventivně podává mesna snižující urotoxicitu ifosfamidu. Jak u cyklofosfamidu tak u mitoxantronu je důležitá prevence emetogenních účinků – nutno zvolit dostatečně účinné antiemetikum nejlépe ze skupiny setronů (např. ondansetron).

Mitoxantron je velmi potentní cytostatikum, které je využíváno především pro stabilizaci rychle progredující RS. Vzhledem ke kardiotoxicitě mitoxantronu je nutné vstupně a poté opakovaně v průběhu a po skončení léčby echokardiografické vyšetření (ejekční frakce nad 55 procent). V úvahu je nutno brát i kumulativní dávku mitoxantronu (dříve udávaných 140 mg/m<sup>2</sup> je v současnosti sníženo na bezpečnějších 100 mg/m<sup>2</sup>). Vzhledem k potenciální indukci malignity je na místě základní onkologický screening a pravidelné sledování včetně laboratorních kontrol i po ukončení léčby (CAVE!- promyelocytární leukémie). Mitoxantron samozřejmě rovněž nemůže být podán v případě infektu a jsou nutné kontroly krevního obrazu a jaterních a ledvinových funkcí. Aplikace dle francouzského schématu: 20 mg mitoxantronu + 1 gram methylprednisolonu měsíčně (resp. úprava dávky dle poklesu leukocytů), později možné prodloužení intervalu.

## **Antigen-nespecifická modulace imunitního systému**

### **Interferon beta (IFNβ)**

– je lékem používaným k dlouhodobé imunomodulaci u pacientů s relaps-remitentní formou RS (efektivita u progresivních pacientů je daleko menší). Efekt spočívá jak ve snížení počtu relapsů, tak ve snížení aktivity choroby na MRI. Patří mezi tzv. léky první volby (disease modifying drugs = DMDs). Podle technologie výroby rozlišujeme interferon beta-1a (intramuskulární aplikace jedenkrát týdně nebo subkutánní aplikace třikrát týdně) a interferon beta-1b (subkutánní aplikace obden). Efektivita proti placebo se statisticky pohybuje mezi 30–40 % (stejně jako u ostatních DMD), je však vysoce individuální. Plného efektu dosahuje preparát do tří měsíců od zahájení aplikace. Nežádoucí účinky (chřipkový syndrom, reakce v místě vpichu, změny v jaterních testech, deprese) jsou ve většině případů kontrolovány a zvládány specialistou z RS centra ve spolupráci s praktickým lékařem a jen v menšině případů si vynutí změnu preparátu.

### **Intravenózní imunoglobuliny (IVIG)**

- svou efektivitou se taktéž řadí mezi léky první volby. Aplikace probíhá jedenkrát měsíčně intravenózně v dávce 0,2-0,4 g/kg, z nežádoucích účinků je prakticky možná jen alergická reakce. IVIG jsou velmi vhodné pro pacienty s recidivujícími infekty, v poporodním období (možnost současného kojení) nebo pro pacienty se závažnými nežádoucími účinky na ostatní DMD (interferon, glatiramer acetát) či imunosupresi.

## **Vysokodávkovaná imunoablace s podporou autologních hematopoetických kmenových buněk**

- tato terapie může být indikována u agresivní, rychle progredující RS. Z dosavadních zkušeností vyplývá, že největší efekt dosahuje tento agresivní terapeutický zásah u pacientů s délkou trvání choroby do pěti let a s neurologickým postižením do EDSS 5.5 (schopnost ujít bez opory a bez zastavení 100 metrů).

## **Antigen-specifická modulace imunitního systému**

### **Glatirameracetát**

- polypeptid složený ze čtyř aminokyselin obdobně jako hlavní autoantigen u RS (MBP - myelinový bazický protein). Imunitní systém rozpoznává glatirameracetát jako „antigenní šidítko“ a imunitní reakce se rozvíjí příznivějším neautoagresivním směrem (Th2 místo Th1). Patří mezi léky první volby, aplikace probíhá denně subkutánně. Stejně jako u interferonu patří mezi nežádoucí účinky reakce v místě vpichu, je možná i chvilková celková reakce s palpitacemi při náhodné aplikaci intravenózně, obecně je však glatirameracetát velmi šetrným preparátem. Jeho efekt (snížení počtu relapsů i aktivity choroby na MRI) nastupuje do šesti měsíců od zahájení aplikace.

## **Monoklonální protilátky**

### **Natalizumab**

- monoklonální protilátka proti  $\alpha 4\beta 1$  integrinu (antigen exprimovaný aktivovanými lymfocyty, který se váže na adhezivní molekuly endotelu) - blokáda adheze vede k markantnímu snížení počtu autoagresivních buněk v CNS. Klinická studie s tímto lékem ukázala zatím neúspěšnější výsledky v léčbě relabující-remitující RS (68 % snížení počtu relapsů za rok). Léčba natalizumabem je zároveň ale spojena s rizikem 1:1000 závažné oportunní infekce - progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Na tuto komplikaci způsobenou JC virem je nutno myslet zejména u pacientů léčených natalizumabem déle než 12 měsíců. Klinicky se projevuje epileptickými záchvaty, poruchami zraku nebo hemiparézou. Pokud pacient s RS léčený natalizumabem vyvine tyto příznaky, doplňujeme ihned aktuální magnetickou rezonanci (MRI) mozku před jakoukoliv další léčbou! V případě potvrzení nebo trvajícího podezření na PML provádíme vyšetření mozkomíšního moku na přítomnost JC viru (při vstupním negativním nálezu opakovaně) a indikujeme plazmaferézu k odstranění zbývajících natalizumabu z cirkulace. V případě, že MRI vyloučí PML a jedná se o ataku RS, léčíme standardně kortikoidy (viz výše - léčba akutní ataky RS). PML není kurabilní, prakticky vždy zanechává trvalé neurologické reziduum a je potenciálně letální komplikací léčby natalizumabem (zejména v případě, kdy není na tuto komplikaci pomyšleno, a pacient dostane kortikoidy, které infekci dále prohloubí). Léčbu natalizumabem proto vyhrazujeme pro pacienty, u nichž riziko invalidizace samotnou RS zcela jednoznačně převažuje nad riziky PML. Dlouhodobě je natalizumab podáván zásadně v monoterapii, je aplikován nitrožilně v intervalu 4 týdnů a je určen pacientům s aktivní relaps-remitentní RS, u kterých nebyl dostatečný efekt dosavadních léků první volby a/nebo je nelze pro nežádoucí účinky podávat.

## **Symptomatická léčba**

- je nedílnou součástí léčby všech stadií RS. Zahrnuje terapii spasticity, třesu, sfinkterových a sexuálních poruch, deprese a poruch kognice, neuropatické bolesti aj. Symptomatická léčba by měla být výsledkem úzké spolupráce neurologa s dalšími odborníky (urolog, sexuolog, psycholog, fyzioterapeut).

Při léčbě spasticity využíváme baklofen, tizanidin, tetrazepam, thiokolchikosid. Dávky antispastik se mohou individuálně velmi lišit svým efektem i nežádoucími účinky. Léčbu proto začínáme nízkou dávkou a informujeme pacienta o nutnosti pozvolného nastavení individuální dávky. Při nedostatečném efektu vyšší dávky jednoho antispastika volíme kombinaci s jinými antispastiky (každý z uvedených preparátů působí na jiném receptoru motoneuronu). Pozor - u pacientů s těžší paraparézou dolních končetin může spasticita umožňovat chůzi, proto volíme dávku antispastika velmi opatrně. Při lokální spasticitě lze do vybraných svalů aplikovat botulotoxin. Při těžké spasticitě s nedostatečným efektem vysokých dávek perorálních antispastik je možná intratekální aplikace baklofenu pomocí baklofenové pumpy. V rámci akutní ataky nebo infekce může dojít k přechodnému zvýšení svalového tonu, které řešíme přechodným navýšením dávky antispastik. Je možné využít i intramuskulární aplikaci thiokolchikosidu.

### **Sfinkterové poruchy**

na základě podrobné anamnézy, změření postmikčního rezidua sonograficky a případně urodynamického vyšetření, jsou podle typu sfinkterové poruchy urologem indikována anticholinergika, spazmolytika,  $\alpha 1$ -sympatolytika a myorelaxancia (event. botulotoxin aplikovaný do svalstva močového měchýře). Pokud je i při p.o. léčbě přítomna retence s reziduem přes 100 ml, urolog pacientovi může nabídnout čistou intermitentní autokatetrizaci. Problém s retencí moče nikdy neřešíme dlouhodobým zavedením permanentního katétru. Pokud nelze zajistit derivace moče jinak, včas konzultujeme urologa stran zavedení mnohem bezpečnější epicystostomie (snížení rizika infekcí močových cest a dekubitů na sliznici při zavedeném permanentním katéttru). Pacientovi je nutno vždy vysvětlit, že se jedná nejen o prevenci uroinfektu a tedy možnosti zhoršení vlastní RS, ale také o prevenci vezikoureterálního refluxu s potenciálním nevratným poškozením ledvinového parenchymu.



## Uroinfekce

Uroinfekce jsou u pacientů s RS při současném postižení sensitivních drah často asymptomatické, pravidelně proto kontrolujeme kultivačně moč a léčíme antibiotiky případnou uroinfekci dle citlivosti (u pacienta s RS k léčbě antibiotiky indikujeme i hraniční množství bakterií v moči 10<sup>3</sup>–10<sup>4</sup>). Kultivační vyšetření moče také vždy patří k základním vstupním vyšetřením každého pacienta s RS, který je pro zhoršení stavu přijímán k hospitalizaci. Chronická uroinfekce je důvodem k dlouhodobému preventivnímu podávání antibiotika na noc (furantoin, kotrimoxazol).

V léčbě deprese představují u RS léky první volby blokátory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI).

Neuralgické a neuropatické bolesti léčíme antiepileptiky (gabapentin, pregabalin, karbamazepin).

Třes bývá u RS léčebně málo ovlivnitelný. Je na místě vyzkoušet klonazepam, často však nežádoucí účinky (snížení pozornosti, únava a spavost) zabrání dosažení účinné, třes ovlivňující dávky. U těžkého léčebně neovlivnitelného třesu je ke zvážení neurochirurgická konzultace (hluboká mozková stimulace, thalamotomie koagulační elektrodou).

## Léčba akutní ataky RS

