

Možnosti včasného záchytu pacientov s diagnózou SM v ambulancii všeobecného lekára

MUDr. Natália Jankovičová, prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.

Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Sclerosis multiplex možno definovať ako chronické zápalové demyelinizačné ochorenie centrálného nervového systému. Incidencia sclerosis multiplex v posledných rokoch výrazne stúpla. Zásluhu na zvýšení počtu novodiagnostikovaných prípadov majú nielen dokonalejšie vyšetrovacie metódy (obzvlášť zobrazenie mozgu magnetickou rezonanciou), ale aj zvýšené povedomie o tomto ochorení v lekárskej obci. Sclerosis multiplex je považovaná za autoimunitné ochorenie, ktoré vzniká v dôsledku poruchy v imunitnom systéme pacienta indukovanvej zatiaľ stále neznámou konkrétnou príčinou. Sclerosis multiplex podlieha každý rok neutíchajúcemu výskumu, ktorý je zameraný najmä na pochopenie imunologických procesov vedúcich k rozvoju ochorenia. V súčasnosti máme k dispozícii pomerne širokú škálu ochorenie modifikujúcich liečiv (Disease Modifying Drugs – DMD) s rôznym mechanizmom účinku a rôznou účinnosťou. Poskytujú viac možností, ako ovplyvniť či v niektorých prípadoch úplne zastaviť priebeh ochorenia. Článok poskytuje stručný náhľad na jednotlivé formy ochorenia, najčastejšie klinické príznaky a aktuálne možnosti diagnostiky a liečby.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, MR mozgu, liečba relaps-remitujúcej formy, DMD

Possibilities for early detection of patients with the diagnosis of MS in general practitioner

Multiple sclerosis can be defined as a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. The incidence of multiple sclerosis in recent years has increased significantly. Credit for increasing the number of newly diagnosed cases is not only because of sophisticated investigative techniques (especially brain imaging MRI), but also of an increased awareness of the disease in the medical profession. Multiple sclerosis is considered to be an autoimmune disease that results from the failure of the immune system of the patient that is induced by still unknown specific cause. Multiple sclerosis is the subject of every year unceasing research, which is focused mainly on understanding the immune processes leading to the development of the disease. Currently, we have a fairly wide range of disease-modifying drugs (DMD) with different mechanisms of action and different efficiencies. They provide more opportunities how to influence or in some cases completely stop the progression of the disease. Article provides a brief insight into the various forms of the disease, the most common clinical signs and actual possibilities for diagnosis and treatment.

Key words: multiple sclerosis, magnetic resonance, relapse-remitting multiple sclerosis therapy, DMD

Via pract., 2016, 13(3): 119–124

Epidemiológia ochorenia

Počet pacientov so sclerosis multiplex v posledných rokoch podstatne vzrástol. Inými slovami, narastá prevalencia ochorenia. Je to dané zvýšenou incidenciou ochorenia, čiže počtom novodiagnostikovaných prípadov v určitej populácii obyvateľstva v priebehu jedného roka. Počet novodiagnostikovaných pacientov vzrastá jednak z dôvodu lepšej diagnostiky ochorenia, na ktorej sa podieľa najmä podrobnejšie zobrazenie mozgu magnetickou rezonanciou. Na druhej strane, podstatne sa zvýšilo povedomie o sclerosis multiplex v lekárskej obci. Možno povedať, že nielen neurológ, ktorý sa s ochorením stretáva najčastejšie, ale aj všeobecný lekár je ostražitejší voči príznakom, ktoré môžu svedčiť o sclerosis multiplex.

V Európe incidencia a prevalencia sclerosis multiplex podľa údajov získaných z jednotlivých európskych krajín od roku 1985 do roku 2011 vzrastá. Najväčší vzostup výskytu sclerosis multiplex sa zaznamenal v severných krajinách a v severných regiónoch Britských ostrovov (1).

Z hľadiska pohlavia sú častejšie postihnuté ženy, ktoré tvoria 70 % z celkového počtu pacientov so sclerosis multiplex. Pomer postihnutia žien a mužov predstavuje v súčasnosti 3 : 1 (1). Tento pomer tiež za posledné roky vzrástol, literatúra uvádza pôvodne pomer postihnutých žien a mužov 2 : 1.

Čo sa týka vekového rozloženia, všeobecne sa udáva, že sclerosis multiplex postihuje a je príčinou invalidity mladých dospelých vo veku 20 – 40 rokov, priemerne 31,7 rokov. Pred 20. rokom veku je diagnostikovaných 10 % prípadov a po 50. roku veku už len 5 % (2).

Etiopatogenéza

Jednoznačný vyvolávajúci faktor vzniku sclerosis multiplex nie je známy. Všeobecne je prijímaná teória o autoimunitnom zápale centrálného nervového systému, ktorý je spustený rôznymi faktormi vonkajšieho prostredia u geneticky disponovaného jedinca. Jasné je, že ide o polygénové ochorenie. Lokus s jednoznačne najvýznamnejším vzťahom k vnímavosti a pravdepodobne

i závažnosti ochorenia je hlavný histokompatibilný komplex (MHC, Major Histocompatibility Complex), ktorého gény sú lokalizované v oblasti krátkeho ramienka 6. chromozómu. Hlavnou rizikovou oblasťou vo vnútri MHC lokusu je alela HLA (HLA, Human Leukocyte Antigen) DRB1*1501. Vlastná genetická dispozícia ale ešte neznamená, že sa u daného jedinca sclerosis multiplex prejaví. Na spustenie sú potrebné ďalšie faktory vonkajšieho prostredia (3). Medzi najviac skúmané patria v súčasnosti vírusové infekcie (humánne herpetické vírusy 6 a 7, HSV, Epstein-Barrovej vírus, CMV, HBV), ktoré mechanizmom molekulového mimikry indukujú rozvoj imunopatologických procesov (4, 5). Z ďalších faktorov sú to nedostatok vitamínu D a s ním spojená aj vyššia incidencia ochorenia v severných krajinách a fajčenie.

Imunopatologický proces začína aktiváciou autoreaktívnych T-lymfocytov na periférii. Aktivované T-lymfocyty následne zabudovávajú do svojich bunkových membrán adhezívne molekuly, ktoré im umožňujú prechádzať do parenchýmu mozgu. Tam sa v perivaskulárnych

priestoroch dostanú do kontaktu s myeloidnými dendritovými bunkami, ktoré sa reaktivujú a invadujú do parenchýmu, kde začnú produkovať prozápalové cytokíny. Tieto následne stimulujú parenchýmové mikrogliové bunky, ktoré produkujú svojich prozápalových cytokínov a toxických mediátorov poškodzujú myelín. Súčasne sa aktivujú aj B-lymfocyty, ktorých počet sa v ložisku postupne zvyšuje. Ich aktivácia sa prejaví intracerebrálnou syntézou oligoklonálnych imunoglobulínov triedy IgG (4).

Klinické formy

Sclerosis multiplex je ochorenie s veľmi variabilným priebehom a rovnako variabilným klinickým obrazom u každého jedného pacienta. Stále platí jednoduchá charakteristika, že každý pacient so sclerosis multiplex má „svoju vlastnú SM“. Existujú formy, ktoré sú klinicky asymptomatické, alebo formy s benígnym priebehom a minimálnym neurologickým postihnutím, prípadne s veľmi nízkou frekvenciou klinických atakov. Na druhej strane, stretávame sa s pacientmi, ktorých priebeh ochorenia je od začiatku nepriaznivý, malígny, alebo tiež hovoríme o vysoko agresívnej forme ochorenia.

Na začiatku je potrebné uviesť, že prvý klinický atak ochorenia nepovažujeme ešte za sclerosis multiplex. Hovoríme o tzv. klinicky izolovanej demyelinizačnej príhode (CIS). Až v prípade, že pacient dostane ďalší klinický atak, možno povedať, že ide o klinicky definitívnu sclerosis multiplex. Vyššie riziko konverzie CIS do klinicky definitívnej sclerosis multiplex majú pacienti s veľkým počtom demyelinizačných ložísk v MR obraze mozgu alebo s prítomnosťou demyelinizačných ložísk v mieche. Vo fáze CIS nie je možné predpovedať ďalší priebeh ochorenia.

Najväčšie percento pacientov, t. j. 85 % tvoria pacienti s relaps-remitujúcim priebehom sclerosis multiplex. Ako z názvu vyplýva, ochorenie prebieha v relapsoch alebo atakoch, pri atakoch dochádza k zhoršeniu neurologického nálezu, a po nich nasleduje kompletná alebo takmer kompletná úprava.

Zvyšných 15 % tvoria pacienti s progresívnymi formami ochorenia. Primárne progresívna forma znamená trvalo narastajúci neurologický deficit od začiatku ochorenia, pričom sa môžu vyskytovať rôzne dlhé obdobia stabilizácie. Obyčajne prognóza tohto typu nie je veľmi priaznivá. Sekundárne progresívna forma sa vyvíja z pôvodne relaps-remitujúcej formy, ktorá po istom čase zmení svoj priebeh a dochádza k postupnému trvalému zhoršovaniu stavu.

V klinickej praxi sa zriedkavo stretávame aj s progresívne-relabujúcou formou, ktorej priebeh

Tabuľka 1. Najčastejšie symptómy sclerosis multiplex

Symptómy	jednostranné zníženie zrakovej ostrosti alebo jednostranná strata zraku
	bolesť za postihnutým okom zväčšujúca sa pri pohybe bulbu
	motorické postihnutie končatiny alebo končatín (paréza) rôzneho stupňa
	senzitivné príznaky – parestézie, bolesť
	príznaky z postihnutia hlavových nervov a mozgového kmeňa (napríklad diplopia, neuralgia n. V)
	ataxia, závraty
	Lhermitteov fenomén – pocit elektrického impulzu po chrbte pacienta pri anteflexii hlavy
únavový syndróm	
sfinkterové poruchy, erektilná dysfunkcia	

Tabuľka 2. Rozšírená Kurtzkeho škála funkčnej nespôsobilosti – EDSS (1)

0	Normálny neurologický nálež (vo všetkých FS stupeň 0, prijateľný 1 cerebrálny stupeň)
1.0	Žiadna invalidita, minimálne príznaky v jednom z FS
1.5	Žiadna invalidita, minimálne príznaky v 2 FS
2.0	Minimálna invalidita v 1 zo 7 FS
2.5	Minimálna invalidita v 2 FS
3.0	Stredná invalidita v 1 FS alebo ľahká invalidita v 3 – 4 FS, ale plne pohyblivý
3.5	Plne pohyblivý, ale so strednou invaliditou v 1 FS a s ľahšou invaliditou v 1 alebo 2 FS alebo stredná invalidita v 2 FS, alebo ľahká invalidita v 5 FS
4.0	Plne pohyblivý bez pomoci denne 12 hodín a viac, napriek relatívne ťažkej invalidite. Schopný chôdze bez pomoci 500 m
4.5	Plne pohyblivý bez pomoci väčšiu časť dňa a viac, schopný práce celý deň, môže mať niektoré obmedzenia plnej aktivity alebo vyžadovať minimálnu pomoc, charakterizovaný relatívne ťažkou invaliditou, spravidla u 1 FS stupeň 4 alebo kombinácia nižších stupňov, prekračujúcich hranice predchádzajúcich stupňov. Schopný chôdze bez pomoci 300 m
5.0	Plne schopný chôdze bez pomoci alebo odpočinku asi 200 m, invalidita dosť ťažká, aby obmedzila rozsah plnej dennej aktivity
5.5	Schopný chôdze bez pomoci alebo odpočinku asi 100 m, invalidita dosť ťažká, aby znemožnila plnú dennú aktivitu
6.0	Prechodná alebo trvalá pomôcka (palička, barla) nutná na chôdzu do 100 m s odpočinkom alebo bez odpočinku
6.5	Trvalá obojstranná pomoc (palice, barly) nutná na chôdzu asi 20 m bez odpočinku
7.0	Neschopný chôdze viac než 5 m s pomocou, výhradne odkázaný na invalidný vozík, schopný samostatne sa pohybovať pomocou mechanického invalidného vozíka, schopný aktivity na invalidnom vozíku asi 12 hodín denne
7.5	Neschopný prejsť viac než niekoľko krokov, odkázaný na invalidný vozík, môže potrebovať pomoc pri presunoch, invalidný vozík ovláda sám, ale nezvládne mechanický invalidný vozík po celý deň, môže byť nutný elektrický invalidný vozík
8.0	Výhradne odkázaný na lôžko, kreslo alebo vozenie v invalidnom vozíku, ale väčšiu časť dňa môže byť mimo lôžka, zostáva zachovaných mnoho samoobslužných funkcií, účinné použitie horných končatín
8.5	Výhradne odkázaný na lôžko väčšinu dňa, má čiastočne efektívne použitie horných končatín, zostávajú niektoré samoobslužné funkcie
9.0	Bezmocný pacient upútaný na lôžko, dokáže komunikovať a jesť
9.5	Úplne bezmocný pacient odkázaný na lôžko, neschopný komunikovať, jesť a prehĺtať
10.0	Smrť následkom SM

spočíva v definovaných relapsoch s úplnou alebo neúplnou úpravou, ale na rozdiel od relaps-remitujúcej formy, v tomto prípade dochádza k postupnému zhoršovaniu aj v obdobiach medzi relapsmi.

Diagnostika a diferenciálna diagnostika

Diagnostika ochorenia sa opiera o klinický obraz pacienta a výsledky vybraných pomocných vyšetrovacích metód. Veľký význam má osob-

ná anamnéza pacienta. Častokrát sa stretávame s tým, že aktuálne neurologické ťažkosti, s ktorými pacient vyhľadá lekára, nie sú jeho prvými ťažkosťami. Po dôslednom rozhovore s pacientom zistíme, že v minulosti už isté ťažkosti mal, nie len raz, ale aj niekoľkokrát, pričom nenavštívil lekára z dôvodu ich spontánneho ústupu.

Medzi najčastejšie prvé príznaky sclerosis multiplex patrí zápal zrakového nervu v jeho retrobulbárnom úseku. Pacient sa obvykle stá-

Tabuľka 3. Objektívne príznaky svedčiace o SM

Výsledky pomocných vyšetrení	nález demyelinizačných lézií v MR obraze (T2W, FLAIR) mozgu a/alebo miechy s veľkosťou 5 – 10 mm
	ložiská sú lokalizované prevažne periventrikulárne a subkortikálne, aktívne ložisko enhancuje po podaní kontrastnej látky
	pri zápale zrakového nervu normálny nález na očnom pozadí, prípadne mierny edém terča zrakového nervu
	pri vyšetrení evokovaných potenciálov nález demyelinizačnej lézie zrakovej, sluchovej alebo somatosenzitívnej dráhy
	v likvore normálny alebo ľahko zvýšený počet buniek
prítomnosť oligoklonálnej skladby protilátok v likvore a ich neprítomnosť v sére	

Tabuľka 4. Ochorenia CNS inej etiológie imitujúce SM

Iné ochorenia CNS	neuromyelitis optica (NMO)
	vaskulitída
	neuroborelióza
	idiopatická transverzálna myelitída
	mitochondriálne, metabolické ochorenia
	akútna diseminovaná encefalomyelitída (ADEM)
	CADASIL
	neurosarkoidóza
	PML
	leukodystrofie
tumory CNS	

žuje na zhoršenie vízu, zníženie zrakovkej ostrosti a bolesť za okom.

Z ďalších príznakov možno uviesť obmedzenie hybnosti horných či dolných končatín, čo pacient udáva ako slabosť. Veľmi často vníma slabosť len jednej končatiny, čo sa môže v úvode nesprávne pripisovať vertebrogénnej etiológii. Neurológ obvykle klinickým vyšetrením zisťuje centrálnu kvadrupoškodenie s akcentáciou na jednej končatine (dominuje monoparéza) alebo na jednej polovici tela (hemiparéza). Obmedzenie hybnosti hornej končatiny zasahuje do bežných denných aktivít, ktoré sú viazané na fungujúcu jemnú motoriku (hygiena, stravovanie, písanie). Obmedzenie hybnosti dolnej končatiny ovplyvňuje chôdzu pacienta, ktorý sa sťažuje na zhoršenie chôdze v zmysle zhoršenej stability a skrátenej dĺžky prejdenej vzdialenosti bez odychu.

Veľmi častými prejavmi sclerosis multiplex sú rôzne typy porúch citlivosti, tzv. senzitívne príznaky. Patrí k nim stĺpnutie (parestézie) a bolestivé prejavy (algodyzestézie) jednej alebo viacerých končatín, tváre alebo časti trupu, prípadne zníženie (hypestézia) až úplná strata citlivosti (anestézia).

K ďalším prejavom ochorenia patria poruchy rovnováhy v stoji a pri chôdzi podmienené poruchou vestibulocerebrálneho systému, po-

ruchy funkcie mozgového kmeňa (najčastejšie okohybné poruchy, lézia n. facialis, neuralgia n. trigeminus), dysfunkcie dolných močových ciest a sexuálne poruchy. V neskorších štádiách ochorenia udáva veľké množstvo pacientov výraznú únavu.

Klinický stav pacienta posudzujeme podľa tzv. EDSS (Expanded Disability Status Scale) skóre. Ide o stanovenie stupňa postihnutia, berúc do úvahy 8 funkčných systémov – pyramídové funkcie, senzitívne funkcie, mozočkové funkcie, funkcie mozgového kmeňa, zrakové funkcie a cerebrálne (mentálne) funkcie. Výsledné skóre môže dosiahnuť hodnotu 0 – 10, pričom 0 znamená normálny neurologický nález a 10 znamená smrť následkom sclerosis multiplex (6). Hodnota 4.0 predstavuje hranicu, pri ktorej sa chôdza pacienta stáva obmedzenou z hľadiska vzdialenosti, a hodnota 6.0 charakterizuje pacienta vyžadujúceho trvalo jednostrannú oporu pri chôdzi.

Dôležitou súčasťou diagnostiky je zobrazenie mozgu a miechy magnetickou rezonanciou. Magnetická rezonancia má zásadný význam pri stanovení diagnózy, odhade prognózy ochorenia a v sledovaní jeho aktivity. Štandardne sa využíva T1W váženie bez a s podaním kontrastnej látky gadolínium a T2W váženie vrátane FLAIR (T2W váženie s potlačením signálu likvoru). V MR obraze sú obvykle viditeľné početné hyperintenzné lézie, ktoré sú korelátom demyelinizačných ložísk. Sú lokalizované v ktorejkoľvek časti centrálného nervového systému. Časť z nich smeruje kolmo dlhou osou na corpus callosum. Označujú sa aj ako Dawsonove prsty a patria k typickým MR nálezom pri sclerosis multiplex. Minimálne jedenkrát ročne realizujeme kontrolné MR vyšetrenie mozgu za účelom posúdenia dynamiky ochorenia (7, 8).

Klinické a zobrazovacie vyšetrenia zahŕňajú tzv. McDonaldove diagnostické kritériá, ktoré boli stanovené v roku 2001 americkou spoločnosťou pre SM. Na základe týchto kritérií, ktoré boli niekoľkokrát revidované (aktuálne sú z roku 2010), postupujeme pri stanovovaní diagnózy

sclerosis multiplex. Umožňujú nám diagnostikovať ochorenie už od prvého klinického ataku v prípade, že MR nález mozgu spĺňa charakteristiky diseminácie v priestore a čase (3).

Nevyhnutné je vyšetrenie likvoru po jeho odbere lumbálnou punkciou. Likvor vyšetrujeme biochemicky, imunologicky, stanovujeme intratekálnu tvorbu imunoglobulínov triedy IgG protilátok, ktoré sú produkované lymfocytmi zhromaždenými v demyelinizačných léziách (oligoklonálna skladba bielkovín v likvore).

Súčasťou diagnostického procesu u každého pacienta s podozrením na sclerosis multiplex je kompletne očné vyšetrenie (zahŕňa vízus, periméter, farbocit). Štandardom sa stala optická koherentná tomografia OCT, ktorá umožňuje zmerať hrúbku jednotlivých vrstiev sietnice a ich abnormality vplyvom edému, zápalu či degenerácie. Vyšetrujeme kompletný súbor evokovaných potenciálov, hladinu hormónov štítnej žľazy vrátane ultrasonografického vyšetrenia štítnej žľazy.

V rámci diferenciálnej diagnostiky zvažujeme pomerne veľkú škálu ochorení. Do úvahy prichádzajú vaskulárne ochorenia, nádory mozgu a miechy, neuroinfekcie, leukodystrofie, sarkoidóza či reumatické ochorenia.

Liečba

Liečba klinického ataku

Klinický atak je prejavom aktivity ochorenia. Lege artis postup znamená v tomto prípade, že by každý nový klinický atak mal byť preliečený. Liečba akútneho ataku ochorenia spočíva vo vnútrožilovom podaní glukokortikoidov, obvykle metylprednisolonu. Je možné podať kortikoidy aj v perorálnej forme, účinnosť oboch foriem je podľa štúdií totožná. Obvyklým postupom je hospitalizácia pacienta, podanie metylprednisolonu v dávke 3 – 5 g vnútrožilovo za súčasnej gastroprotektie, preventívnej antikoagulačnej liečby a kontroly mineralogramu. Je potrebné sledovať možné nežiaduce účinky kortikoidov. Po ukončení kúry metylprednisolonom obvykle pokračujeme tzv. perorálnym taperom v dĺžke priemerne 10 dní, keď postupne dávku kortikoidov znižujeme až do úplného vysadenia. V zriedkavých prípadoch môže ísť o vysoko aktívne ochorenie, keď metylprednisolon nemá dostatočný efekt a klinické príznaky ataku neustupujú. V takom prípade sa rozhodujeme pre iný druh imunosupresívnej liečby, obvykle pre vnútrožilové podanie ľudského imunoglobulínu v štandardnej dávke 0,4 g na kg hmotnosti na deň v priebehu 5 dní.

Imunomodulačná liečba

Liečba sclerosis multiplex spočíva vo všeobecnej ovplyvnení imunologických mechanizmov, ktoré prebiehajú v pozadí ochorenia a zodpovedajú za jeho vznik a progresiu. Ide teda o imunomodulačnú liečbu liekmi modifikujúcimi ochorenie – DMD (Disease Modifying Drugs). Kauzálna liečba zatiaľ nie je k dispozícii vzhľadom na to, že nie je známa jedna konkrétna príčina, ktorá spustí celý proces sclerosis multiplex. Liečba sclerosis multiplex sa líši v závislosti od formy ochorenia. Najlepšie je ovplyvniteľná relaps-remitujúca forma, pri ktorej patofyziologicky prevláda autoimunitne podmienený zápal. Pri progresívnych formách dominuje neurodegenerácia, ktorú zatiaľ nevieme efektívne ovplyvniť, preto je DMD liečba neúčinná.

V roku 1998 bol na slovenský trh uvedený prvý liek na liečbu relaps-remitujúcej formy sclerosis multiplex – interferón beta 1b, a o rok neskôr nízкодávkový interferón beta 1a, ktoré boli schopné ovplyvniť priebeh ochorenia. Odtedy pribudlo niekoľko ďalších liekov s rôznym mechanizmom účinku a rôznou mierou účinnosti.

DMD rozdeľujeme do 3 línií podľa účinnosti. Prvú líniu tvorí väčšina dostupných liekov, ktoré majú síce nižšiu účinnosť, ale aj menej nežiaducich účinkov. Do druhej línie patria lieky s vyššou účinnosťou, ktoré sú indikované v prípade, že zlyhá liečba prvolíniími liekmi a pacient má aktívnu formu ochorenia. Tretia línia liečby, do ktorej aktuálne patrí jeden liek, je indikovaná v prípade, že zlyhá liečba dvomi prvolíniími liekmi s rôznym mechanizmom účinku a jeden druholíniími liek. Ide o pacientov s vysoko aktívnou formou ochorenia.

V rámci 1. línie sa v priebehu rokov rozšírila skupina interferónov beta 1a. K pôvodnému nízкодávkovému, podávanému 1 x do týždňa intramuskulárne (Avonex) pribudol vysokodávkový interferón beta 1a, podávaný 3 x do týždňa subkutánne (Rebif 44 µg) a pegilovaný interferón beta 1a, podávaný 1 x za dva týždne subkutánne (Plegridy). Do skupiny interferónov patrí dlhodobý aj interferón beta 1b, ktorý sa podáva každý druhý deň subkutánne (Betaferon, Extavia). Relatívny nedostatok skúseností máme aj s liekom glatiramer acetát (Copaxone), ktorý je dostupný v dvoch dávkovacích formách 20 mg a 40 mg, podávaný subkutánne. Od roku 2015 máme k dispozícii dva nové perorálne lieky – dimetylfumarát (Tecfidera) a teriflunomid (Aubagio).

Do 2. línie patrí fingolimod (Gilenya) dostupný v perorálnej forme a natalizumab (Tysabri), ktorý sa podáva ako infúzia jedenkrát mesačne.

Aktuálne získavame skúsenosti s tretiolíniími liekmi pri vysokoaktívnych relaps-remitujú-

cich formách sclerosis multiplex – alemtuzumab (Lemtrada). Na rozdiel od ostatných menovaných liekov jeho podanie prebieha v 1-ročných cykloch vo forme infúzií (prvý rok 5 infúzií v priebehu 5 dní, druhý rok 3 infúzie v priebehu 3 dní). Podľa údajov sú postačujúce obvykle 2 cykly liečby.

Manažment imunomodulačnej liečby prebieha v ambulanciách a centrách pre demyelinizačné ochorenia centrálného nervového systému.

Liečba progresívnych foriem má značné obmedzenia. Do úvahy prichádzajú látky s vysokým imunosupresívnym účinkom, ovplyvňujúce bunkami sprostredkovanú aj protilátkovú imunitu. Mitoxantron je podávaný vnútrožilovo s metylprednisolonom v štandardnej dávke 100 mg na m² povrchu tela alebo cyklofosamid podávaný vnútrožilovo. Ďalšou možnosťou ovplyvnenia progresie ochorenia sú pravidelné dávky kortikoidov podávaných vnútrožilovo.

Symptomatická liečba

Komplexná liečba pacienta so sclerosis multiplex zahŕňa okrem uvedených DMD aj symptomatickú liečbu porúch, ktoré sa vyskytujú najmä pri rozvinutých formách ochorenia. Patria k nim spasticita, bolesť, tras, sfinkterové a sexuálne poruchy, neuropsychiatrické poruchy (úzkosť, depresia, bipolárna afektívna porucha, psychóza), únavový syndróm či epileptické záchvaty. Častokrát si vyžadujú spoluprácu s príslušným špecialistom.

V rámci režimových opatrení sa pacientom pripomína udržiavanie fyzickej kondície, prevencia infekcií a zdravá výživa. Obezita najmä u dievčat je preukázaným rizikovým faktorom vzniku sclerosis multiplex. U pacientov by sa malo stať samozrejmosťou pravidelné cvičenie, obzvlášť sa odporúča aeróbny tréning.

V strave by mali byť zastúpené všetky živiny. V poslednom období sa vyzdvihuje pravidelné dopĺňanie prirodzene nízkej hladiny vitamínu D v našej populácii, a to buď v strave (tučné ryby ako losos, tuniak, vaječný žĺtok, plnotučné mlieko a syry, šampiňóny), prípadne formou potravinových doplnkov.

Jedným zo spomínaných rizikových faktorov vzniku sclerosis multiplex je fajčenie, ktoré súčasne podporuje prozápalové mechanizmy v priebehu ochorenia, a tým zhoršuje jeho prognózu. Z uvedených dôvodov sa odporúča fajčiarom so sclerosis multiplex prestať fajčiť. Rovnako mierou sa na uvedenom procese podieľa aj pasívne fajčenie (9).

Dôležitou súčasťou liečebného procesu pacienta je nielen starostlivosť o fyzickú stránku, ale nesmieme zabúdať aj na samotné prežívanie

pacienta. Stretávame sa s pacientmi, ktorí majú od začiatku problém prijať a stotožniť sa s diagnózou sclerosis multiplex a nezriedka sa u nich rozvinie rôzna forma úzkosti či depresie. Preto je namieste podrobný rozhovor s pacientom, prípadne s rodinou, a ak si to vyžaduje duševný stav pacienta, aj spolupráca s klinickým psychológom alebo psychiatrom.

Vakcinácia

Vakcinácia má vo všeobecnosti úlohu predchádzať vzniku prenosných ochorení. Je účinná v prípade, že benefít v zmysle prevencie vzniku prenosných ochorení prevyšuje riziko vedľajších účinkov. Väčšina vakcín, ktoré obsahujú neživé kmene, nepredstavujú riziko, zatiaľ čo vakcíny obsahujúce živé atenuované mikroorganizmy nesú isté riziko rozvoja infekcie, a to najmä u ľudí s oslabeným imunitným systémom. Pacient so sclerosis multiplex patrí do skupiny imunokompromitovaných pacientov. Preto je potrebné byť v tomto ohľade opatrný a je na zváženie, či je vôbec nutné vakcináciu podstúpiť. Existuje totiž riziko vzplanutia ochorenia či jeho zhoršenia. DMD lieky používané v liečbe sclerosis multiplex môžu znížiť účinnosť vakcíny alebo môžu mať za následok zvýšené riziko infekčných komplikácií.

Všeobecne sa odporúča v prípade nutnosti očkovania u pacientov so sclerosis multiplex použitie neživých vakcín, v prípade výskytu závažného relapsu je potrebné počkať aspoň 4 – 6 týždňov do remisie (10).

Gravidita

Sclerosis multiplex postihuje trikrát častejšie ženy ako mužov, a to najmä v reprodukčnom veku 20 – 45 rokov. Ešte v druhej polovici 20. storočia bolo ženám so sclerosis multiplex zakazované otehotnieť z dôvodu častých klinických atakov a rizika zhoršenia ochorenia a invalidizácie po pôrode. Niekedy bolo odporúčané prerušenie tehotenstva. Uvedené skutočnosti vychádzali z nedostatku informácií o vplyve gravidity na priebeh ochorenia. V súčasnosti sa tehotenstvo pacientkam so sclerosis multiplex nezakazuje, ale je nevyhnutná informovanosť pacientky zo strany ošetrojúceho lekára. Gravidita má byť plánovaná, pacientkam odporúčame používanie antikoncepčných prostriedkov a včasné vysadenie liečby v prípade, že sa pacientka chce pokúsiť otehotnieť. Podľa výsledkov štúdií a údajov z tehotenských registrov sa ako relatívne najbezpečnejší javí glatiramer acetát (11). Stále však chýba dostatok údajov, keďže nie je možné realizovať štúdie na tehotných ženách, a doteraz známe výsledky vychádzajú zo sledovania neplánovaných gravidít

na konkrétnom lieku alebo z výsledkov štúdií realizovaných na zvieracích modeloch, ktoré nie vždy zodpovedajú ľudským podmienkam. Pre pacientku je dôležité vedieť, že sclerosis multiplex nemá vplyv na plodnosť. Nie je považovaná za dedičné ochorenie, udáva sa 98 % pravdepodobnosť, že dieťa nezdedí sclerosis multiplex. Neboli preukázané nežiaduce účinky ochorenia na tehotenstvo a zdravie dieťaťa. Vek plodu, pôrodná hmotnosť, Apgar skóre pri pôrode sa neodlišujú v porovnaní so zdravou populáciou žien. Rovnako nebol zaznamenaný zvýšený výskyt popôrodných komplikácií. Intenzita relapsov ochorenia klesá v 3. trimestri o 70 %, popôrodná intenzita je však vyššia ako pred pôrodom. Intenzita relapsov po pôrode sa navráti na úroveň ako pred tehotenstvom do 1 roka (12, 2).

Záver

Sclerosis multiplex je chronické zápalové demyelinizačné ochorenie, ktoré významným spôsobom zasahuje do všetkých aspektov bežného života pacienta. Ovplyvňuje nielen pacienta samotného, ale aj jeho najbližšie okolie. Znižuje kvalitu života tým, že narastá neurologi-

ký deficit, klesá sebestačnosť pacienta. Sclerosis multiplex nie je vyliečiteľné ochorenie vzhľadom na stále neznámu jednoznačnú príčinu vzniku ochorenia. Intenzívny výskum je v posledných rokoch zameraný najmä na imunologické pozadie. Aktuálne dostupná liečba najfrekvencovanejšej relaps-remitujúcej formy je v rôznej miere schopná zabraňovať ďalšej progresii ochorenia. Zároveň však platí, že čím skôr sa ochorenie rozpozna a začne liečiť, tým je väčšia šanca na výsledný outcome pacienta. Súčasne neustále prebiehajúce klinické štúdie ďalších liekov dávajú nádej pacientom i lekárom.

Literatúra

1. Kingwell E, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurology*. 2013;13:128.
2. Havrdová E, et al. Roztroušená skleróza. *Mladá fronta*. 2013; 22, 418.
3. Horáková D. Roztroušená skleróza – naše súčasné možnosti při diagnostice, stanovení prognózy nemoci a sledování efektivity léčby. *Neurol. praxi*. 2011;13(4):265–269.
4. Buc M. Sclerosis multiplex – úloha regulačných T-lymfocytov v patogeneze a biologickej liečbe choroby. *Cesk Slov Neurol N*. 2013;76/109(3):293–299.

5. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Revue neurologique, 2015 – Elsevier: Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2016;172(1):3–13.
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444–1452.
7. Horáková D, Vaněčková M. Význam magnetické rezonance ve sledování aktivity roztroušené sklerózy – pohled klinického neurologa. *Neurol. prax*. 2012;13(6):325–332.
8. Daňová M, Belan V. Magnetická rezonancia a sclerosis multiplex. *Neurol. Prax*. 2014;15(2):69–74.
9. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015 – msj.sagepub.com.
10. Williamson EML, Chahin S, Berger JR. Vaccines in Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience reports*. 2016;16:36.
11. Coyle PK. Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014;13(12):1565–1568.
12. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*. 2015;29(3):207–20.

MUDr. Natália Jankovičová

Neurologická klinika JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
natajankovicova@gmail.com
