

SCLEROSIS MULTIPLEX – INFORMÁCIE PRE PRAX

Eleonóra Klímová

Neurologická klinika FNŠP J. A. Reimana a FZ PU, Prešov

Sclerosis multiplex (SM) je chronické zápalové autoimunitné ochorenie centrálneho nervového systému, v patogenéze ktorého majú hlavné postavenie T lymfocyty. V posledných rokoch sme svedkami intenzívneho výskumu SM, ktorý priniesol aj konkrétne výstupy pre prax. Zmenil sa spôsob diagnostiky ochorenia, pribudli nové lieky, schopné modifikovať prirodzený priebeh ochorenia – tzv. Disease Modifying Drugs (DMD). Radíme k nim interferóny beta a glatirameracetát. Použitie týchto liekov v liečbe relapsujúcej – remitujúcej SM (RRSM) ako aj možná indikácia interferónu beta-1a, Avonex®, už po prvej demyelinizačnej príhode u pacientov s vysokým rizikom rozvoja klinicky definitívnej SM – znamená pre väčšinu liečených pacientov zmiernenie progresie zneschopenia a významné zlepšenie kvality ich života. Cieľom predloženej práce je podať stručné informácie o ochorení, jeho diagnostike a klinickom priebehu ako i o súčasných možnostiach terapeutického manažmentu.

Kľúčové Sclerosis multiplex, imunomodulačná liečba RRSM, liečba progresívnych foriem a symptómov ochorenia.

Kľúčové slová MeSH: sclerosis multiplex – diagnostika, terapia; faktory imunologické; sclerosis multiplex, relapsujúca-recidivujúca – terapia, progresia choroby

Via pract., 2006, roč. 3 (5): 249–255

Úvod

Je veľmi pravdepodobné, že roztrúsená skleróza je medzi ľuďmi rozšírená po mnoho stáročí. Dodnes sme si nie istí, či sa zvýšila frekvencia jej výskytu alebo sa zmenil „vzorec choroby“. Z analýz historických prameňov sa predpokladá, že prvým virohodným popisom ochorenia by mohla byť „zvláštna choroba“ panny Lidwiny zo Schiedamu (1380 – 1433), ktorá ochorela ako 15 ročná. Náhla strata zraku s rýchlou úpravou, ako aj menlivý charakter motorických porúch bol považovaný za zázrak a neskôr ju vyhlásili za svätú. V prípade sira Augusta d'Esté (1794 – 1848), vnuka anglického kráľa Juraja III., už niet pochyb o správnej diagnóze sclerosis multiplex. Desaťročia si viedol podrobný denník, vďaka ktorému máme informácie o priebehu choroby i o dobových liečebných postupoch používaných u vysokej šľachty. Patologicko-anatomické zmeny a klinický priebeh *sclérose en plaque* definovali v r. 1866 E. F. Vulpian a J. M. Charcot. Tento názov používajú Francúzi dodnes. V anglosaských krajinách bolo ochorenie známe ako inzulárna skleróza, disseminovaná (roztrúsená skleróza), od začiatku 20. storočia sa vžil termín multiple sclerosis – mnohopočetná skleróza (1). Na Slovensku viac používame latinský názov choroby – sclerosis multiplex (SM).

Sclerosis multiplex je najčastejším získaným, netraumatickým neurologickým ochorením mladých dospelých. Dnes je jednoznačne zaraďovaná medzi tzv. autoimunitné ochorenia, pričom cieľovými antigénmi pre autoimunitný útok sú antigény myelínovej pošvy, obaľujúcej nervové vlákna centrálneho nervového systému (CNS) (2). Patomorfologickým podkladom SM v CNS sú predovšetkým zápal, demyelinizácia a axonálne poškodenie, neskôr i variabilné stupne remyelinizácie a glióza. Stratou myelínu do-

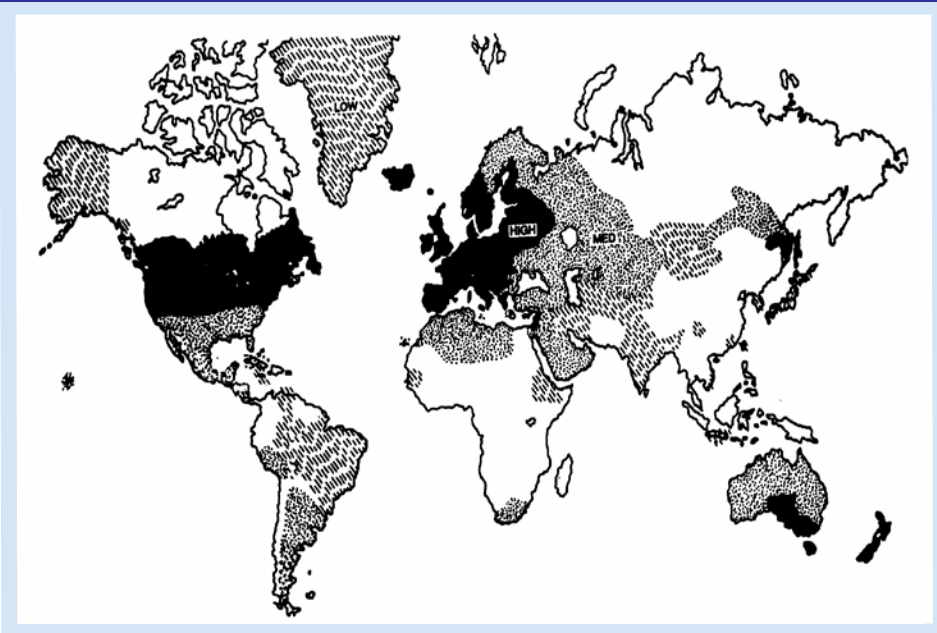
chádza k vymiznutiu alebo spomaleniu prenosu vzruchov, dysfunkcii nervového systému a senzorickej, motorickej i kognitívnej invalidite. *Etiológia SM* nie je doteraz úplne objasnená, ale je veľmi pravdepodobné, že predstavuje kombináciu faktorov genetických (predpokladá sa najmenej 19 génov vnímavosti voči SM), faktorov vonkajšieho prostredia (predovšetkým infekčných) a stavu imunitného systému hostiteľa. SM postihuje viac než 400 000 ľudí v Severnej Amerike, približne rovnaký počet v Európe a odhadom 2,5 milióna ľudí na celom svete. Ochorenie má určitú distribúciu v závislosti na zemepisnej šírke – okolo rovníka sa prakticky nevyskytuje. Výsledky mnohých klinických štúdií dokazujú existenciu veľičiny frekvencie SM, ktorá na-

rástá so vzdialenosťou od rovníka rovnako na severnej ako i na južnej pologuli. Ochorenie postihuje predovšetkým osoby kaukazskej rasy, u afrických černochoch sa prakticky nevyskytuje. Najvyššia prevalencia SM je v severnej Európe, Amerike a Austrálii (3) (obrázok 1). SM je ochorením viazaným na pohlavie, jej výskyt je 2 – 3 krát vyšší u žien než u mužov. Prvé klinické prejavy sa vyskytujú u väčšiny pacientov medzi 20. – 40. rokom života, môžu sa však vyskytnúť aj pred 10., či po 60. roku veku.

Diagnóza

Do 60. rokov 20. storočia sme sa v diagnostike SM opierali iba o klinické *Schumacherove diagnostické kritériá*, v 80. rokoch to boli *Poserove kri-*

Obrázok 1. Zemepisné rozloženie SM, s oblasťami vysokého (čierny), stredného (bodkovaný) a nízkeho (čiarkovaný) výskytu SM. Biele miesta na mape predstavujú zóny bez informácií o epidemiologickej situácii SM (3).



Tabuľka 1. McDonaldove kritériá na stanovenie diagnózy SM (4).

| Klinické ataky | Objektívne lézie | Ďalšie potrebné kroky na stanovenie diagnózy |
|---------------------------|------------------|---|
| 2 alebo viac | 2 alebo viac | Žiadne, klinický dôkaz postačuje (ďalšie vyšetrenia sú vhodné, musia však byť v súlade so SM) |
| 2 alebo viac | 1 | Diseminácia v priestore pomocou MR alebo pozitívny CSL a 2 či viac MR lézií konzistentných so SM alebo ďalší klinický atak postihujúci inú oblasť CNS |
| 1 | 2 alebo viac | Diseminácia v čase pomocou MR alebo druhý klinický atak |
| 1 (monosymptomatický) | 1 | Diseminácia v priestore pomocou MR alebo pozitívny CSL a 2 či viac lézií konzistentných so SM a diseminácia v čase pomocou MR alebo druhý klinický atak |
| 0 (progresia od začiatku) | 1 | Positívny CSL a diseminácia v priestore pomocou MR dôkazu 9, resp. viacerých T2 mozgových lézií alebo 2 či viacerých miechových lézií alebo 4-8 mozgových a 1 miechovej lézie alebo pozitívne VEP so 4-8 MR léziami alebo pozitívny VEP s menej než 4 mozgovými léziami + 1 miechová lézia a diseminácia v čase pomocou MR alebo trvalá progresia po dobu jedného roka |

Vysvetlivky: CSL – mozgomiechový mok, VEP – zrakové evokované potenciály, MR – magnetická rezonancia

tériá, doplnené o vtedy dostupné laboratórne a neurofyziologické vyšetrenia – mozgomiechového moku (s dôkazom prítomnosti tzv. oligoklonálnych IgG protilátok – intratekálne syntetizovaných imunoglobulínov, tvorených klonmi lymfocytov, ktoré sú prítomné v demyelinizovaných plakoch mozgu a ich okolí) a evokovaných potenciálov. Keďže nezohľadňujú dostupné informácie o dynamike chorobného procesu pomocou magnetickej rezonancie (MR), vypracovala v roku 2001 americká spoločnosť pre SM návrh nových diagnostických kritérií (známych ako *McDonaldove kritériá*), podľa ktorých v súčasnosti pri stanovení diagnózy SM postupujeme (4) (tabuľka 1). Cieľom týchto kritérií je rovnako ako tomu bolo doposiaľ dokázať rozsev chorobného procesu v priestore a čase – jednotlivé epizódy SM musia byť oddelené nielen v priestore (lokalizáciou demyelinizačných lézií v rôznych oblastiach CNS), ale i v rozdielnom časovom výskyte. Navyše nám tieto kritériá umožňujú diagnostikovať SM u väčšiny pacientov už v priebehu 1. roku ochorenia po jeho prvých príznakoch (tzv. klinicky izolovaný syndróm, podozrivý zo SM, môžeme sa stretnúť aj s označením prvá demyelinizačná príhoda) a ako prvé stanovujú podmienky na diagnostiku primárne progresívnej SM.

V hodnotení klinického stavu pacientov so SM sa využíva 20 stupňový hodnotiaci systém, ktorý vyvinul Dr. John Kurtzke, tzv. EDSS – *Expanded Disability Status Scale* (5) (tabuľka 2). Neurológ najprv zhodnotí úroveň postihnutia pacienta v ôsmych funkčných systémoch (FS) CNS a skóre dosiahnuté

v každom FS je porovnávané so štandardmi pre pohyblivosť pacienta, napr. schopnosťou chodiť na určitú vzdialenosť. Kombinácia nálezov vo FS a schopnosť chodiť určujú celkové EDSS skóre – mieru funkčného zneschopenia, invalidity.

Diferenciálna diagnostika je široká, v prvom rade treba vylúčiť nádorové ochorenia, herniácie diskov C a TH chrčtice s kompresiou miechy, cievne malformácie, iné zápalové ochorenia ako aj ďalšie autoimunitné choroby CNS. Diferenciálna diagnostika a stanovenie diagnózy SM patrí do rúk skúseného neurológa.

Klinické podtypy SM

Akútny vznik neurologických príznakov je daný demyelinizáciou centrálnych dráh, teda kondukčným blokom, ktorý spôsobí výpadok funkcie. Miesto vzniku zápalového infiltrátu rozhoduje o podobe klinických príznakov. Medzi prvé prejavy ochorenia patria optická neuritída (zahmlené videnie, bolesť pri pohyboch očnej gule, výpadky zorného poľa, porucha farebného videnia, strata zraku), okohybná porucha (internukleárna oftalmoplégia), senzitivná symptomatológia (najčastejším senzitivným prejavom je akútna alebo subakútna strata citlivosti a pálenie na jednej alebo viacerých končatinách a tzv. „neužitočná ruka“, ktorá je výsledkom poškodenia proprioceptívnej citlivosti, bez poruchy motorickej funkcie), centrálné obrny (mono- alebo hemiparéza, paraparéza dolných končatín) a vestibulocerebelárne poruchy (intencný tre-

mor, dyskoordinácia pohybu, dysartria, nystagmus, poruchy rovnováhy), ale i sexuálna a sfinkterová dysfunkcia.

Pod pojmom SM sa dnes skrýva pestré spektrum neurologických obrazov a pacientov s definitívnou SM delíme podľa dynamiky chorobného procesu do určitých klinických vývojových vzorcov (podtypov alebo foriem). Po asymptomatickom, subklinickom štádiu má približne 85 % pacientov **relapsujúcu – remitujúcu formu SM (RRSM)**. Ochorenie začína atakom (relapsom), po ktorom nasleduje obdobie klinickej remisie. Atak (klinicky vždy dôkaz zápalovej aktivity SM) je definovaný ako novo vzniknuté príznaky alebo výrazné zhoršenie už existujúcich príznakov (bez súvislosti s horúčkou pri infekčnom ochorení) trvajúce viac než 24 hodín. Úprava z ataku nemusí byť úplná. Do tejto podskupiny možno zaradiť aj malý počet pacientov, ktorí majú minimálnu aktivitu choroby a malý alebo žiadny neurologický deficit v priebehu až 25. rokov trvania SM. Títo pacienti majú **benígnu**, alebo miernu formu SM a predstavujú asi 10 – 20 % symptomatických pacientov so SM. Progresiu môžeme definovať ako zhoršenie stavu pretrvávajúce minimálne 3 (skôr 6) mesiacov bez tendencie k jeho úprave. Rozoznávame 3 progresívne podtypy SM.

Približne 15 % pacientov má od začiatku progresívny priebeh. Tzv. **primárne progresívnu formu SM (PPSM)** bez atakov má asi 10 % pacientov. Táto forma SM je častejšia u mužov a dominujúcim klinickým príznakom je spastická paraparéza dolných končatín. **Progresívna relapsujúca SM (PRSM)**, ktorou trpí asi 5 % chorých, je snáď najhoršou klinickou formou ochorenia. Postupný vývoj deteriorácie od začiatku ochorenia, zhoršovaný ešte výskytom relapsov pacienta veľmi rýchlo invalidizuje. Tretím progresívnym podtypom je **sekundárne progresívna SM (SPSM)**. Ide o najčastejšiu progresívnu formu, s výskytom viac než u 30 % všetkých SM pacientov a je prirodzeným pokračovaním remitujúceho štádia SM, pri ktorom sa v priebehu 5. – 15. rokov jeho trvania začína choroba zhoršovať. Po 10. rokoch 50 % a po 20. – 25. rokoch najmenej 80 % neliečených pacientov s RRSM prejde do tejto formy ochorenia. Tieto vzorce vývoja choroby nie sú nementálne, a nie vždy je ich možné u individuálnych pacientov jednoznačne určiť (6).

Liečba SM

V liečbe sclerosis multiplex zaznamenávame v posledných rokoch obrovský pokrok. Narastajúce poznatky o patogenéze ochorenia sa odrazili aj vo vývoji nových liekov, schopných modifikovať prirodzený priebeh choroby – tzv. Disease Modifying Drugs (DMD). Pre prehľadnosť možno liečbu SM rozdeliť do niekoľkých kategórií.

Tabuľka 2. Rozšírená Kurtzkeho škála funkčnej nespôsobilosti – EDSS (5, 7).

| | |
|-----|--|
| 0 | Normálny neurologický nález (vo všetkých FS stupeň 0, cerebrálny stupeň 1 prijateľný) |
| 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 pre chôdzu do 100 m s odpočinkom alebo bez odpočinku |
| 6,5 | Trvalá obojstranná pomoc (palice, barly) nutná pre 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 nezávladne 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 spamoobslužných 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 prehltať |
| 10 | Smrť následkom SM |

Liečba akútneho ataku SM

Klinickým prejavom aktivity ochorenia je akútny relaps/atak. Podľa medzinárodného konsenzu odborníkov sa na liečbu ataku odporúča i. v. podanie metylprednisolónu, glukokortikoidnej protizápalovej látky, v celkovej dávke 3 – 5 g, rozdelených na niekoľko dní. V prípade jeho nedostupnosti možno v adekvátnej dávke použiť dexametazón. Po i. v. podaní by malo nasledovať pozvoľné znižovanie perorálneho prednisonu, pričom pacient musí byť preventívne chránený pred vedľajšími účinkami steroidnej liečby (kalcium, vitamín D, gastroprotektíva, kálium, diéta s nízkym obsahom cukrov). V prípade, že nedôjde počas liečby k ústupu príznakov do 3 týždňov, možno jednorázovo podať cyclophosphamid (1 g i. v.), podanie ktorého vyžaduje opatrosť iba u žien v reprodukčnom veku (7).

Liečba RRSM – lieky 1. voľby

Interferóny beta Manažment pacientov s RRSM sa podstatne zmenil v r. 1993, keď bola publikovaná prvá dokončená, dvojito zaslepená, randomizovaná

štúdia (8), ktorá dokázala, že je k dispozícii nový liek – interferón beta, schopný ovplyvniť prirodzený priebeh RRSM znížením počtu relapsov, zmiernením závažnosti ich klinického priebehu, a u mnohých pacientov spomalí aj progresiu ochorenia. Tento klinický efekt je sprevádzaný významným efektom zníženia aktivity SM aj na MR. Interferón beta (IFN β) je cytokín, ktorý je druhovo špecifický a pre liečebné účely musí byť pripravený náročnými biotechnologickými metódami. U prvého IFN β -lb, je genetická informácia pre ľudský IFN β vložená do genómu baktérie E. coli. Produktom je neglykozylovaná molekula (baktéria nie je schopná glykozylácie), v ktorej musela byť zamenená molekula cysteínu za serín. Žiadna z týchto zmien však nemá vplyv na účinnosť výslednej látky – molekuly IFN β -lb. Ďalšie štúdie boli realizované s molekulou IFN β -la, ktorá je totožná s ľudskou (genetická informácia je vložená do bunkovej línie ovárií čínskych škrečkov). I keď nie sú poznatky o mechanizme účinku IFN β úplne známe, za ich prioritný priaznivý efekt v liečbe SM je považova-

ný tlmivý účinok na tvorbu prozápalových cytokínov, najmä IFN γ , ktorý je produktom aktivovaných T lymfocytov a spôsobuje kaskádu stimulácie imunitného systému, ako aj vplyv na zníženie expresie adhezívnych molekúl, zodpovedných za prienik zápalových buniek do CNS. Dôsledkom toho je zníženie zápalovej aktivity v CNS, čo pozorujeme ako uzatvorenie hematoencefalickej bariéry a zníženie až vymiznutie enhancementu gadolína (kontrastnej látky) pri MR vyšetrení (7).

V súčasnosti máme na liečbu RRSM k dispozícii okrem IFN β -lb, Betaferon®, podávaného v dávke 250 μ g s. c. obdeň aj ďalšie prípravky. IFN β -la, Avonex®, sa podáva v dávke 30 μ g i. m. jedenkrát týždenne, IFN β -la, Rebif®, máme k dispozícii v dvoch dávkach – 22 a 44 μ g. Podáva sa podkožne trikrát týždenne. Veľký význam u SM má objav včasného poškodenia CNS, s deštrukciou axónov a ich postupnou stratou, ktorá je nezvratná a priamo úmerná zápalovým zmenám. Predpokladá sa, že je prvotnou príčinou vzniku a rozvoja funkčnej nespôsobilosti u SM pacientov a poskytuje racionálne podklady pre indikáciu včasnej imunomodulačnej liečby (2). Z toho logicky vyplýva, že pokiaľ je liečba zahájená ihneď po prvom klinickom ataku (tzv. izolovaný klinický syndróm suspektný so SM, s pozitívnou MR a likvorovým nálezom) je šanca oddialiť ďalší klinický vývoj ochorenia. Na základe pozitívnych klinických výsledkov s použitím IFN β -la, Avonex®, v tejto indikácii (9), bola tzv. včasná liečba schválená v krajinách EÚ už v r. 2002. V SR máme túto liečebnú možnosť od 1. januára 2005.

Glatirameracetát Ďalším liekom 1. voľby v liečbe RRSM je glatirameracetát (Copaxone®), kopolymér 4 aminokyselín – glutamínu, lyzínu, alanínu a tyrozínu, ktoré sa najčastejšie opakujú v myelínovom bázickom proteíne (MBP) – hlavnom myelínovom antigéne. Pôvodne bol vyvinutý ako výskumný prípravok na štúdium imunologických mechanizmov u experimentálnej autoimunitnej encefalitidy (EAE) – zvieracom modeli SM. Keď sa ukázalo, že úspešne modifikuje priebeh EAE aj u primátov, bol použitý v humánnej medicíne – najskôr v liečbe akútnej postinfekčnej encefalomyelitidy a neskôr aj SM (10). Česi majú pre jeho pôsobenie výstižný názov – slúži ako „antigénny šídtko“ (7) – viaže sa totiž na MHC molekulu II. triedy tam, kam by sa naviazal pravý antigén (MBP). Podporuje tvorbu subpopulácie TH2 buniek, ktoré produkujú protizápalové cytokíny – transformujúci rastový faktor-beta (TGF- β) a interleukín-10 (IL-10), prestupujú HEB a tlmia zápal priamo v CNS.

Glatirameracetát má priaznivý vplyv aj na spomalenie straty tkaniva CNS, ku ktorému u SM dochádza. Tento efekt je viditeľný na MR v T1 vážených obrazoch v podobe redukcie vzniku tzv. „čiernych

dier“ (11). U pacientov s RRSM je podávaný formou podkožných injekcií v dávke 20 mg denne.

Intravenózne imunoglobulíny (IVIG)

IVIG ešte nie sú oficiálne zaradené medzi lieky 1. voľby u RRSM, ale možno ich použiť v prípade, ak lieky 1. voľby zlyhajú. Podľa dôkazov v experimente sa predpokladá, že aj u ľudí dokážu významne podporiť remyelinizáciu. Očakávané výsledky štúdie, realizovanej pod záštitou *Európskej Charcotovej nadácie*, by mali potvrdiť ich profylaktickú indikáciu u žien so SM v popôrodnom období na zabránenie exacerbácie ochorenia.

Indikačné kritériá na podávanie liekov

1. voľby u RRSM, platné v SR (12)

Na Slovensku môže liečbu interferénom-beta (IFN β) indikovať neurológ na pracoviskách s osobitným zmluvným vzťahom so zdravotnými poisťovňami. Liečba podlieha schváleniu revíznym lekárom a súhlasu hlavného odborníka pre neurológiu a predsedu Slovenskej neurologickej spoločnosti. Určená je pre pacientov:

- s klinicky aj laboratórne potvrdenou RRSM do 45 rokov, ktorí prekonalí minimálne 2 ataky za posledné dva roky a ich neurologický deficit je menší ako štyri podľa Kurtzkeho škály,
- ktorí prekonalí izolovanú demyelinizačnú prírodu s aktívnym zápalovým procesom (verifikované vyšetrením magnetickou rezonanciou s kontrastnou látkou) ak je dostatočne závažná na liečbu i. v. kortikosteroidmi, ak boli vylúčené alternatívne diagnózy a ak sa zistilo, že majú vysoké riziko rozvoja klinicky definitívnej SM. Liečba je indikovaná u pacientov do 45 rokov,
- glatirameracetát je určený len na liečbu RRSM, platia rovnaké indikačné kritériá ako u IFN β .

Nežiaduce účinky

Medimentózna liečba IFN β je podľa výsledkov klinického skúšania príčinou *non-compliance* asi u 45 % pacientov. Každý tretí pacient preruší liečbu počas prvých piatich rokov. Najčastejšie pre nedostatočnú účinnosť alebo kvôli nežiaducim účinkom, prevažne počas prvých šiestich mesiacov liečby. Mnohí pacienti so SM vkladajú do liečby nerealistické očakávania, mnohí sa nedokážu vyrovnáť s chronickou chorobou i spôsobom injekčnej aplikácie liečiva. Mimoriadne dôležitá je kontrola nežiaducich účinkov liečby, akými môžu byť chrípkový syndróm alebo lokálne kožné reakcie. Pacienti by mali byť dostatočne vyškolení v technike aplikácie injekcií a používaní autoinjektorov (Betaject®, Betaject Light®, Rebiject®), ktoré sú ponúkané k aplikácii IFN β -1b, Betaferon® a INF β -1a, Rebi®. Autoinjektory všetkých typov potláčajú strach z injekcie, ich použitie je veľmi jednoduché, bezpeč-

né a významne znižuje výskyt nežiaducich reakcií v mieste vpichu. Starostlivosť vedená prostredníctvom sestry/ošetrovateľky, špeciálne vzdelanej v problematike SM, evidentne zlepšuje dlhodobý priaznivý postoj pacientov k liečbe (13). IFN β -1a, Avonex®, sa aplikuje 1 x týždenne hlboko intramuskulárne. Aj tu je namieste dôsledná kontrola lokálnej reakcie, najmä ak si ho pacient podáva sám.

Na zvládnutie chrípkového syndrómu v prvých mesiacoch liečby (ktorý však môže aj chýbať) sú vhodné paracetamol, ibuprofen alebo malé dávky steroidov. Pri liečbe IFN β odporúčame pravidelné sledovanie krvného obrazu a hepatošpecifických enzýmov.

Ako každý biologický liek, aj IFN β môžu vyvolať pri dlhodobom užívaní tvorbu neutralizačných protilátok proti IFN β . Ich prítomnosť v sére liečených pacientov je udávaná u jednotlivých prípravkov v 9 – 25 % (14). Klinická interpretácia týchto výsledkov, najmä vo vzťahu k slabšiemu efektu liečby, resp. indikácii jej ukončenia je veľmi zložitá a v súčasnosti je v centre vedeckého skúmania. IFN β možno účinne kombinovať aj s klasickou imunosupresívnou liečbou (steroidy, azathioprin), ktorú podávame u pacientov s aktívnou SM, nespĺňajúcich indikačné kritériá predchádzajúcich liečebných postupov.

U malého počtu pacientov bola pri liečbe glatirameracetátom pozorovaná systémová postinjekčná reakcia, prejavujúca sa bolesťou a tlakom na hrudníku, palpitáciami, začervenaním tváre a úzkosťou. Môže trvať od 30 sekúnd do 30 minút, s úpravou bez následkov. Reakcia v mieste vpichu je zvyčajne mierna a nevyžaduje žiadnu liečbu. Monitorovanie laboratórnych testov nie je potrebné (15).

Liečba progresívnych foriem SM

Liečba progresívnych foriem SM predstavuje podstatne väčší problém, než liečba remitujúceho štádia ochorenia. Akýkoľvek terapeutický konsenzus chýba. Opierame sa o výsledky štúdií s týmto zameraním, ako i o vlastné klinické skúsenosti. Pri sekundárne progresívnej SM postupne klesá aktivita zápalu, do popredia sa dostáva neurodegenerácia, ktorú nevieme zatiaľ efektívne ovplyvniť. V prípade výskytu relapsov v tejto fáze choroby, resp. jej začiatku má opodstatnenie imunomodulačná liečba IFN β a je podľa indikačných kritérií dostupná aj pre našich pacientov (vek do 55 rokov, neurologický deficit menší než 5,5 Kurtzkeho škály). Možné je aj podávanie cytostatík (cyklofosamid, mitoxantron) v konvenčných dávkach v kombinácii so steroidmi podľa rôznych odporúčaných schém, v multicentrických štúdiách bol s rôznym efektom skúšaný cladribín, cyclosporín A, metotrexát, ale aj i. v. imunoglobulíny a terapeutická plazmaferéza. (16)

Pre neurológa je najťažšou úlohou liečba primárne progresívnej SM (PPSM). Predpokladá sa,

že PPSM má úplne inú patogenézu než ostatné typy SM, čo dokazuje aj neúspech osvedčených terapeutických postupov, používaných u týchto foriem SM. Primárne progresívnu SM možno charakterizovať ako typ ochorenia, pri ktorom je podstatne menej zápalu, čo vidíme aj na MR, menšia tvorba protilátok a v popredí je degenerácia nervového tkaniva. DMD preukázateľne nemajú efekt. Keďže presne nevieme určiť pomer medzi zápalom a degeneráciou, podávame i. v. kortikoidy, imunosupresíva, sú ojedinelé správy aj o pozitívnom účinku IVIG. Nespokojný pacient – nespokojný lekár, asi tak by sa dalo charakterizovať terapeutické snaženie u tejto formy ochorenia.

Asi u 3 % pacientov nie sme úspešní ani s jednou z vyššie uvedených liečebných metód, ochorenie má **malígny priebeh**. Týmto ľuďom možno navrhnúť ako metódu voľby vysokodávkovanú imunoabláciu s podporou hematopoetických kmeňových buniek (predtým bola táto procedúra označovaná ako autolónna transplantácia kostnej drene). Výkon pozostávajúci z niekoľkých krokov a nie bez rizík, sa vždy realizuje na špecializovanom hematologickom pracovisku. I procesom imunoablácie sa snažíme predovšetkým ovplyvniť zápal, čo len zdôrazňuje potrebu vhodného časovania výkonu i výberu pacientov. Doterajšie výsledky s týmto typom liečby, ešte vždy na úrovni výskumu – ale už aj s vlastnými skúsenosťami v ČR (7) i na Slovensku opodstatňujú jeho pokračovanie.

Symptomatická liečba

Symptomatická liečba je indikovaná vo všetkých štádiách SM. Snažíme sa ovplyvniť spasticitu, pokiaľ pacienti prekáža, bolesť, ktorá môže byť rôzneho pôvodu (od neuropatickej až po vertebrogénnu), sfinkterové a sexuálne poruchy, depresiu. Depresia u SM predstavuje zložitý problém, konzultácia psychiatra je vždy potrebná. Kognitívny deficit, jeden zo včasných a často nepoznaných prejavov ochorenia nevieme zatiaľ efektívne ovplyvniť. Pozitívne správy sú u pacientov liečených interferénom-beta, ale aj amantadínsulfátom, ktorý bol u SM pacientov podávaný s cieľom ovplyvniť únavový syndróm. Až neskôr sa zistil jeho priaznivý vplyv na kognitívne funkcie (17). S liečbou trasu nie sme u SM veľmi úspešní, odporúča sa skúsiť klonazepam, karbamazepín, v torpídnych prípadoch možno uvažovať o stereotaktickom neurochirurgickom zákroku. Namieste je aj liečba chronických či akútých infekcií. V praxi sa stretávame s otázkou na užívanie rôznych homeopatických alebo prírodných preparátov. Tieto liečebné postupy nie sú doteraz štandardizované testované, ale pokiaľ so sebou nenesú riziko poškodenia zdravia, nemusíme pacientov od ich užívania odhovárať. Rovnako aj diéty – žiadne špeciálne nie sú potrebné. Pacientom odporúčame racionálnu výživu, pár čajových lyžičiek oleja s nenasýtenými masnými ky-

selinami denne zabezpečiť ich dostatočný príjem, ani príležitostný konzum rybacieho oleja nie je na škodu (18). Nezastupiteľné miesto v liečbe SM má stála pohybová aktivita, i keď limitovaná rozsahom funkčného zneschopenia, a rehabilitácia.

Takmer 75 % pacientov so SM považuje nadmernú únavu za jednu z hlavných príčin ich funkčnej nespôsobilosti. Únavu možno definovať ako nedostatok energie niečo vykonať, pocit únavnosti spojený s depresiou, slabosťou končatín, ktorá môže byť prechodná alebo stála. Hlavným rozdielom medzi únavou u zdravého človeka a SM pacientom je jej vplyv na aktivity denného života a je skôr spájaná s neschopnosťou fyzickej, než mentálnej aktivity. Viac než 90 % pacientov udáva významné zhoršenie únavy pôsobením tepla. Patofyziológia únavy u SM pacientov nie je doteraz jednoznačne objasnená (19).

SM a tehotnosť

Vplyv tehotnosti na priebeh SM zostáva stále diskutovanou témou. Medicínske a sociálne riziká musia byť v jednotlivých prípadoch starostlivo zvážené neurológom, gynekológom, ale i samotným pacientom (18). Rozhodnutie žien so SM mať alebo nemať dieťa by malo byť založené na rozsahu ich funkčnej nespôsobilosti v čase, keď toto rozhodnutie urobia. SM nezvyšuje riziko vzniku vrodených malformácií plodu alebo novorodeneckú úmrtnosť. Z analýzy 269 tehotenstiev u 254 žien so SM nebol dokázaný negatívny vplyv tehotenstva na dlhodobú prognózu ochorenia (20). Rodičovstvo pacientov so SM liečených imunomodulačnou liečbou by malo byť plánované. Keďže teratogénny efekt týchto liekov nebol skúmaný, mnohí autori odporúčajú pred počatím liečbu prerušiť (tzv. wash-out period), minimálne na dobu 3 mesiacov, i keď pre toto číslo neexistuje seriózný vedecký korelát. U žien v nej pokračujeme až po pôrode.

Očkovania

V svetovej literatúre je viacero kazuistík opisujúcich vzťah očkovania k akútnemu ataku alebo začiatku demyelinizačného ochorenia. Vo väčšine prípadov išlo o živé vakcíny. S výnimkou očkovania proti hepatitíde B neexistujú dôkazy o tom, žeby očkovania spôsobili klinickú manifestáciu ochorenia SM, alebo vyvolali akútny relaps. Aj napriek tomu, že nie je odôvodnené pacientov od očkovania odhovárať, zvýšená pozornosť by mala byť venovaná novým vakcínam na báze DNA, u ktorých ešte nie je zhodnotený ich dlhodobý efekt. Chrípkové vakcíny by mali byť podávané len pacientom s častými komplikáciami chríp-

ky (18), resp. pracujúcim v rizikom prostredí alebo odkázaným na každodenné využívanie hromadných dopravných prostriedkov. V zimnom období možno s dobrým efektom podávať profylakticky amantadín-sulfát v dávke 100 – 200 mg denne.

Záver

Sclerosis multiplex je neurologické ochorenie, invalidizujúce predovšetkým mladých dospelých. Vyznačuje sa veľkou variabilitou klinického priebehu a i keď podstatne neznižuje dĺžku života, významne mení jeho kvalitu. Predilekčný výskyt SM u mladých žien, iba čiastočne objasnená patogenéza, často progresívny priebeh, obrovská ľudská a ekonomická cena choroby – predstavujú nesmierne výzvy pre pacientov a ich rodiny, pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, zdravotné poisťovne i celú spoločnosť. Keďže SM zostáva stále nevyliciteľným ochorením CNS, každé zlepšenie, aj keď minimálne a dočasné má význam a je povzbudením v zložitej situácii, akou je liečebný manažment choroby.

Imunomodulačná liečba interferónmi beta a glatirameracetátom znamená dramatický zvrat v doterajších terapeutických postupoch aj napriek tomu, že nie je u všetkých pacientov úspešná. Obrovský význam má objav deštrukcie nervového tkaniva

v úvodných fázach choroby, s jej efektívnym ovplyvnením včasnou imunomodulačnou liečbou.

Na Slovensku máme možnosť indikovať DMD u týchto pacientov, rovnako aj u pacientov s rozvinutým klinickým obrazom RRSM alebo SPSM. Plná úhrada liečby zdravotnými poisťovňami je pre nich obrovskou výhodou – i napriek tomu, že indikačné kritériá sú v určitom zmysle obmedzujúce. Dokedy budú zdravotné poisťovne takto postupovať, nevieme. Cena liečby je vysoká, ale zostáva len dúfať, že tento trend v SR pretrvá. Možnosti aktívnej prevencie prakticky neexistujú – i keď sú už správy o výskume polyvalentnej vakcíny voči SM, určitou možnosťou je aj vyhľadávanie tzv. tichých foriem SM (prevažne u príbuzných pacientov so SM).

Cieľom tejto práce bolo podať prehľadnú informáciu o jednom z neurologických ochorení, ktorého liečebný manažment patrí síce do rúk neurológa, ale v neoddeliteľnej spolupráci s praktickým lekárom. Je to práve praktický lekár, ktorý sa stará o každodenné potreby pacienta so SM a pomáha nám v zvládnutí jeho chronickej choroby.

doc. MUDr. Eleonóra Klímová, CSc.

Neurologická klinika FNsP J. A. Reimana a Fakulty zdravotníctva PU, Prešov,
e-mail: neurologia@pobox.sk

Literatúra

- Murray TJ. The History of Multiple Sclerosis. In: Burks JS, Johnson KP, eds. Multiple Sclerosis. Diagnosis, medical management and rehabilitation. New York: Demos 2000, p. 1–35.
- Havrdová E. Rozrušená skleróza mozkomíšni. In: Havrdová E., ed. Neuroimunologie. Praha: Maxdorf 2001, s. 231.
- Kurtzke JF, Wallin MT. Epidemiology of MS. In: Burks JS, Johnson KP, eds. Multiple Sclerosis. Diagnosis, medical management and rehabilitation. New York: Demos 2000, p. 35–49.
- McDonald WI, Compston A, Edan, G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001, 50: p. 121–127.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983, 33: p. 1444–1452.
- Paty DW, Coyle PK. Diagnosis, signs and symptoms, and classification. In: Burks JS., Johnson KP., eds. Multiple Sclerosis. Diagnosis, medical management and rehabilitation. New York: Demos 2000, p. 75–81.
- Havrdová E, Horáková D. Roztrúšená skleróza. *Postgraduálna medicína* 2004, 4: s. 1–9.
- The IFNB multiple sclerosis study group. Interferon beta-1b is effective in relapsing – remitting multiple sclerosis. I. clinical results. *Neurology* 1993, 43: 655–661.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP. and the CHAMPS study group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *NEJM* 2000, 343 (13): p. 898–904.
- Abramsky O, Teitelbaum D, Arnon R. Effect of synthetic polypeptide (Cop-1) on patients with multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis: preliminary report. *J Neurol Sci* 1997, 33: p. 433–438.
- Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into „black holes“. *Neurology* 2001, 28: p. 731–733.
- Vestníky MZ SR, roč. 53, osobitné vydanie z 30. 6. 2005, s. 170–171 a 28. 12. 2005, s. 119.
- BETA NURSE PROGRAM. Medzinárodné Schering sympóziu: „Expanding the boundaries of MS management“ – Kodaň, 2004. Mnichov: ST Science Transmitter 2004, p. 4–5.
- Polman CHJ, Herndon RM, Pozzilli C. Interferons. In: Rudick RA, Goodkin DE, eds. Multiple Sclerosis Therapeutics. Londýn: Martin Dunitz 1999, p. 246–249.
- COPAXONE® – produktová monografia. Praha: Aventis Pharma 2001, s. 4–10.
- Goodkin DE. Treatment of Progressive forms. In: Burks JS, Johnson KP, eds. Multiple Sclerosis. Diagnosis, medical management and rehabilitation. New York: Demos 2000, p. 177–193.
- Amato MP, Zipoli V. Clinical management of cognitive impairment in multiple sclerosis: a review of current evidence. *The Int MS Journal* 2003, 10: p. 72–83.
- Voško MR. Zásady liečby sclerosis multiplex. In: Drobný M, ed. Sclerosis multiplex. Martin: Reklas 2002, s. 198–199.
- Bartko D. Klinický obraz sclerosis multiplex. In: Drobný M, ed. Sclerosis multiplex. Martin: Reklas 2002, s. 58–60.
- Confavreux C, Hutchinson M, Marie Hours M. and Pregnancy in Multiple Sclerosis Group: Rate of pregnancy – related relapse in multiple sclerosis. *NEJM* 1998, 339: p. 285–291.