

Zaznelo na 14. ročníku

Sympózia praktickej neurológie, Neurológia pre prax, online

Sympóziu praktickej
neurológie
Neurológia pre prax
9. november 2020, online

14.
ročník

Liečba najčastejších symptómov sclerosis multiplex

doc. MUDr. Vladimír Donáth, CSc.

II. neurologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Neurol. prax, 2020;21(6):428-432

Úvod

Sclerosis multiplex (SM) je progresívne a invalidizujúce neurodegeneratívne ochorenie, ktoré má heterogénne príčiny a postihuje predovšetkým mladých dospelých. Napriek významnému terapeutickému pokroku v prevencii relapsov majú jednotlivci s SM väčšinou aj rôzne ďalšie príznaky, ako je únava, spasticita, depresia, ťažkosti s chôdzou a rovnováhou a sexuálne problémy. Tieto príznaky môžu interferovať s každodennými činnosťami a majú negatívny dopad na kvalitu života. Pri hodnotení stavu ochorenia lekári často ignorujú viaceré symptómy SM a nie vždy ich považujú za spojené so základným ochorením. Liečba príznakov SM sa zameriava na ich elimináciu alebo zmiernenie s cieľom zlepšenia kvality života postihnutých pacientov. V článku sa snažíme preskúmať vybranú literatúru o príznakoch SM a zhrnúť možnosti liečby na ich zmiernenie.

Príznaky a ich manažment

Obraz okolností a príznakov, ktoré môžu mať vplyv na pacientov s SM, je veľmi komplexný. Dôležité je uvedomiť si, že tieto príznaky často spolu súvisia a sú vzájomne prepojené. Napríklad problémy s močovým mechúrom môžu mať negatívny vplyv na spánok. Zlá kvalita spánku spôsobuje únavu. Únava negatívne vplyva na kognitívne funkcie. Prípadne, spasticita môže zhoršiť funkciu močového mechúra a fyzickú aktivitu.

Viac ako 50 % pacientov s SM medzi najčastejšie príznaky zaraďuje spasticitu, únavu a poruchy močového mechúra. Pritom asi u polovice z týchto pacientov väčšina zo spomínaných

príznakov zostala bez liečby. Ukázalo sa to hlavne pri únave a kognitívnych poruchách, pri ktorých bola miera liečby len 20 %. Z toho vyplýva, že príznaky pri SM je potrebné zvládnuť integrovane, komplexnejším prístupom starostlivosti, spolu s manažmentom akútnych relapsov a súčasne s použitím terapie modifikujúcej ochorenie (DMT) na oddialenie progresie ochorenia (Ziemssen, 2011).

Príchod nových DMT liekov radikálne zmenil manažment pacientov s SM, čo malo za následok dlhšie prežívanie pacientov bez výrazného zhoršovania funkčného zneschopnenia. Správny manažment príznakov SM zvyšuje pohodu pacienta rovnako ako účinná DMT liečba.

Únava

Únava sa definuje ako „pocit fyzickej únavy a nedostatok energie odlišný od smútku alebo slabosti“ alebo, v širšom ponímaní, ako „subjektívny nedostatok vnímanej fyzickej a/alebo duševnej energie, ktorý jednotlivec vníma ako zasahovanie do obvyklých alebo želaných aktivít“ (Lapierre a Hum, 2007; Krupp et al., 1988).

Únava je veľmi častým symptómom SM a vyskytuje sa u 65 % až 97 % pacientov. Takmer tretina pacientov udáva únavu ako najviac zneschopňujúci príznak. Symptómy únavy sú výraznejšie popoludní, zhoršujú sa teplotom (*Uthoffov fenomén*) a majú negatívny dopad na kvalitu života. Na zisťovanie únavy u pacientov sa používa niekoľko škál, napr.: *Fatigue Severity Scale* (FSS) alebo *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS).

Patofyziológia únavy pri SM

Primárna únava

Príčina nie je známa, predpokladá sa vplyv pro-zápalových cytokínov (vrátane INF- γ , TNF- α a IL-1, IL-6, IL-10), porucha v hypotalamo-hypofyzárnom systéme, porucha axónov, atrofia mozgovovej kôry, lézie v mozgu, ktoré zahŕňajú sivú hmotu, a zvýšená aktivácia nervových obvodov so zvýšenou nervovou excitabilitou.

Únava ako sekundárny symptóm

Z tohto pohľadu rozlišujeme únavu spôsobenú komorbiditami (napr. anémia, porucha štítnej žľazy), depresiami, nedostatočným spánkom, motorickým postihnutím alebo nežiaducim účinkom liekov (Toosy, 2014).

Farmakologická liečba únavy

Pozri tabuľku 1.

Nefarmakologická liečba únavy

- Pravidelné cvičenie – pacienti vo veku 18 až 64 rokov s miernym alebo stredným postihnutím by mali cvičiť minimálne 30 minút 2-krát týždenne
- Fyzioterapia
- Chladiace techniky – konzumácie studených nápojov alebo chladiaca vesta na zníženie telesnej teploty
- Konzervácia energie (zjednodušenie práce, ergonomické pomôcky)
- Psychologická liečba
- Liečba príčin únavy

Poruchy kognície

Kognitívne poruchy sa vyskytujú u 43 až 70 % pacientov s SM. Poruchy kognície sa môžu prejaviť kedykoľvek

počas trvania ochorenia, pričom a ne-korelujú s fyzickým postihnutím. Nálezy MRI pri kognitívnom deficite zahŕňajú kortikálne plaky a redukciiu objemu sivej hmoty. Plaky bielej hmoty nekorelujú dobre s kognitívnym deficitom (Rocca et al., 2015).

Rizikové faktory kognitívnych porúch zahrnujú:

- mužské pohlavie,
- progresívnu formu ochorenia,
- nízku úroveň vzdelania,
- atrofia sivej kôry,
- skorý vek pri nástupe SM,
- vyšší vek.

Farmakoterapia kognitívnych porúch

- Účinná DMT liečba ako prevencia kognitívnych porúch
- Látky stimulujúce pozornosť a redukujúce kognitívnu únavu
 - amantadín, metylfenidát, amfetamín, modafinil
- Inhibitory acetylcholinesterázy (používané v liečbe Alzheimerovej choroby)
 - donepezil – zlepšuje pamäťové funkcie, najmä verbálne učenie a pamäť, ale aj bdelosť a výkonné funkcie
 - rivastigmin
- Antagonista NMDA receptora
 - memantín
- Liečba ostatných príznakov, ktoré ovplyvňujú kogníciu, napr. depresia, úzkosť, bolesť, únava a poruchy spánku

Kognitívna rehabilitácia

- Individuálny liečebný plán zameraný na pacienta, ktorý aktívne zapája lekárske tímy a pacienta
- Tréning zachovaných funkcií, vypracovanie stratégií na kompenzáciu deficitu a intenzívny tréning porušených kognitívnych funkcií
- Cieľom kognitívnej rehabilitácie je predovšetkým (Henze, Rieckman, Toyka, 2006):
 - zvýšenie pamäti
 - zlepšenie pracovnej pamäti
 - zlepšenie pozornosti
 - zlepšenie okamžitej verbálnej pamäti

Tab. 1. Farmakologická liečba únavy*

Látka	Možný účinok	Odporúčaná dávka	Nežiaduce účinky
Amantadín	antagonista N-methyl-D-aspartátu (NMDA) monoamínergický, cholinergický a glutamátový účinok na CNS	200 mg denne rozdelená do dvoch dávok (100 mg ráno a 100 mg na obed), aby sa zabránilo rušeniu spánku	poruchy spánku, motorický a duševný nepokoj (rozrušenie), zadržanie moču u pacientov so zväčšenou prostatou
Modafinil	stimulácia CNS	100 – 300 mg (max. 400 mg)	nepokoj, strata chuti do jedla, nespavosť, úzkosť, tachykardia, GIT ťažkosti
Pemolín	stimulácia CNS	20 mg (max. 60 mg)	nespavosť, podráždenosť, anorexia, úbytok váhy, tremor
Aminopyridín	blokuje K-kanály, predlžuje akčný potenciál a tým zvyšuje uvoľňovanie neurotransmiterov v neuromuskulárnych spojoch	5 mg jedenkrát denne až 10 – 20 mg TID (max. 60 mg)	parestézia, závraty, epileptické záchvaty, úzkosť, nespavosť, nauzea

*Žiadne lieky nemajú indikáciu na liečbu únavy pri SM, off-label použitie vychádza z klinických skúseností (Crayton, 2004; Toosy, 2014).

Spasticita a poruchy pohybu

Spasticita je zvýšenie svalového tonusu. Závisí od rýchlosti prenosu signálu. Môže byť generalizovaná alebo lokalizovaná. Spasticitu pri SM spôsobuje axonálna degradácia s poškodením funkcie, prípadne kombinácia s demyelinizačnými plakmi v špecifických zostupných dráhach. Následne dochádza k narušeniu inhibičných dráh interneurónnej miechovej oblasti, čo má za následok predovšetkým slabosť fyziologických flexorových svalov, zvyčajne so zvýšeným („spastickým“) svalovým tonusom a zníženou obratnosťou zapojených svalov. Stuhnutosť a kŕče sú časté v kvadricepse, hamstringoch a svaloch lýtok. Môže sa zhoršiť vplyvom exacerbácie SM, pridruženej infekcie alebo iných dráždivých stimulov. Mierna spasticita nevyžaduje liečbu a môže byť prospešná (Fernández, et al., 2020).

Farmakoterapia spasticity

Baklofén

- Baklofén je látka chemicky podobná inhibičnému neurotransmiteru kyseliny gamma-aminomaslovej (GABA)
- Potláča prenos reflexu v mieche stimuláciou GABA receptorov
- Štartovacia dávka 5 mg 3-krát denne, maximálne 100 mg denne, pri intratekálnom podaní sa užívajú dávky stokrát menšie ako pri perorálnom podaní

Gabapentín

- Znižuje hladinu glutamátu uvoľneného z presynaptických zakončení
- Bežne sa predpisuje na liečbu neuropatickej bolesti
- Dávka od 300 mg denne do 300 – 400 mg 3-krát denne (max. 1,2 g 3-krát denne)

Tizanidín

- Imidazolinový derivát, agonista centrálnych α_2 -adrenoreceptorov miechy
- Znižuje uvoľňovanie excitačných aminokyselín ako glutamát a aspartát z miechových interneurónov
- Štartovacia dávka 2 mg, maximálna dávka 36 mg rozdelená do 3 až 4 denných dávok

Dantrolén

- Účinkuje priamo na kontrakčný mechanizmus kostrových svalov
- Znižuje silu kontrakcie kostrových svalov bez vplyvu na nervové dráhy a neuromuskulárne spojenie
- Dávka 75 mg 3-krát denne, maximálna dávka 100 mg 4-krát denne

Benzodiazepíny (diazepam/klonazepam)

- Zvyšujú cestu spinálneho inhibítora pomocou GABA sprostredkovaného otvárania chloridového kanála
- Potláčajú senzorické impulzy zo svalových a kožných receptorov

a tým inhibujú dráhy závislé od excitácie

- Diazepam – 5 až 60 mg denne rozdelený do viacerých dávok
- Klonazepam – 0,25 mg až 2 mg denne (Toosy et al., 2014)

Poruchy chôdze

58 % pacientov udáva problém v niektorom aspekte pohyblivosti už v prvom roku po diagnóze SM. Až 93 % pacientov udáva problém s pohyblivosťou počas 10 rokov od zistenia diagnózy SM. 70 % pacientov s poruchou chôdze uvádza, že je to najnáročnejšia stránka SM (Soyuer et al., 2006; van Asch, 2011; LaRocca, 2011).

Liečba porúch chôdze fampridínom

Fampridín je jediným liekom schváleným na liečbu porúch chôdze pri SM, ktorá sa môže súbežne podávať s ostatnými DMT liekmi. Možno ho použiť aj pri fyzioterapii a inej symptomatickej liečbe u pacientov s každým typom SM.

Fampridín je indikovaný pre:

- **dospelých pacientov s EDSS 4 až 7**
 - a) Pacienti s poruchou chôdze – fampridín môže zlepšiť schopnosť chôdze, prekonanú vzdialenosť alebo rýchlosť chôdze.
 - b) Pacienti so závažnou poruchou funkcie horných končatín – fampridín môže výrazne zlepšiť funkciu horných končatín.
- **dospelých pacientov so závažnejším zneschopnením**

Pacienti na invalidnom vozíku – zlepšením funkcie neurónu sa môže zjednodušiť a zefektívniť používanie invalidného vozíka.

Jasná komunikácia medzi pacientom a ošetrovateľom nastaví reálne očakávanie pacienta. Počas klinických štúdií ~38 % pacientov zaznamenalo pretrvávajúce zvýšenie rýchlosti chôdze (Albrecht et al., 2018).

Poruchy močového mechúra

U pacientov s SM sa často vyskytujú dysfunkcie močového mechúra. Predpokladá sa, že príznaky močového mechúra sú následkom hlavne miechovej patológie pri prerušení spo-

Tab. 2. Manažment pacienta s poruchami močového mechúra

Odporúčaná úprava životného štýlu	
Príjem tekutín	1,5 až 2 l denne, individuálne, aby sa vyhol zápche vyhnúť sa kofeínu, alkoholu, perlivým nápojom a veľkým objemom citrusových nápojov, ktoré alkalizujú moč a spôsobujú predispozíciu zápalov obmedziť prísun tekutín 2 hodiny pred spaním
Plánovanie vyprázdňovania	napr. každé 1,5 až 2 hodiny
Zníženie hmotnosti	chirurgické zníženie hmotnosti alebo iné konzervatívne prístupy znižujú problémy močovej inkontinencie
Zväziť individuálne potreby	pohyblivosť, použitie vozíka atď.
Fyzická aktivita	ponúknuť vhodnú fyzickú aktivitu (napr. posilňovanie panvového dna) pacientom s miernym zneschopnením tréning ovládania močového mechúra, u pacientov s hyperaktívnym močovým mechúrom postupné zadržiavanie moču počas narastajúceho času najlepšie naplánovaná a pod dozorom fyzioterapeuta

Tab. 3. Farmakoterapia pri poruchách močového mechúra (Fowler et al., 2009)

Liek	
Anticholinergiká • tolterodín • oxybutynín • propiverín	oxybutynín: 2,5 mg 3-krát denne, max. 20 mg denne v rozdelených dávkach tolterodín: 2 mg 3-krát denne propiverín: max. 15 mg 4-krát denne vhodné sledovať nežiaduce účinky liečba anticholinergikami môže zvýšiť riziko rozvoja demencie
Tricyklické antidepresíva • imipramín, amitriptylín, nortriptylín	doplnková liečba k anticholinergickej liečbe pomáha zlepšovať účinok u pacientov, ktorí neodpovedajú na monoterapiu anticholinergikami
Dezmopresín analóg antidiuretického hormónu	používa sa u pacientov s SM pri častom dennom močení a nočnej polyúrii používať opatrne u starších pacientov pre riziko edému nôh, hyponatriémie a kongestívneho zlyhania srdca
Injekcia botulotoxínu A	vysokou účinná a dobre tolerovaná liečba, môže spôsobiť infekcie močových ciest, krvácanie, dyzúriu, generalizovanú slabosť rúk a nôh, riziko retencie moču inhibuje presynaptické uvoľňovanie acetylcholínu z parasympatických nervov

jenia medzi pontínnymi a sakrálnymi centrami močenia. V dôsledku toho koexistujú ďalšie príznaky súvisiace s porušením miechy, napr. pyramídové príznaky ako spasticita a parézy, senzorické príznaky, myelopatická bolesť alebo sexuálna a črevná dysfunkcia. Príznaky močového mechúra môžu nastať ako výsledok kombinácie nadmernej aktivity močového mechúra (urgentnosť, frekvencia, urgentná inkontinencia) a neúčinnosti močového mechúra (neúplné vyprázdnenie, zvyškový moč, frekvencia). Tieto sa môžu komplikovať detruzor-sfinkterovou dyssynergiou, čo vedie k prerušeniu prúdu moču a neúplnému vyprázdňovaniu (Fowler et al., 2009).

Manažment pacienta s poruchami močového mechúra

Uvádzame v tabuľke 2.

Farmakoterapia pri poruchách močového mechúra

Pozri tabuľku 3.

Poruchy sexuálnych funkcií

Ide o častý symptóm SM. Postihuje častejšie mužov ako ženy (75 % verzus 50 %). Príčinou môžu byť rôzne faktory vrátane SM lézií motorických a senzorických dráh v mieche, psychologické faktory, ako sú sebavedomie, strach z odmietnutia atď. Pacienti sami nemusia spomenúť poruchu sexuálnej funkcie,

preto sú potrebné ciele otázky na jej odhalenie.

Sexuálne poruchy môžu byť:

- primárne – priamo spôsobené demyelinizáciou v CNS vplyvom SM,
- sekundárne – spôsobené fyzickými zmenami v dôsledku SM (spasticita, únava, porucha močového mechúra) alebo liečbou, ktorá môže ovplyvniť sexuálnu funkčnosť,
- terciárne – súvisia s psychologickými, sociálnymi a kultúrnymi problémami, ktoré ovplyvňujú sexuálnu odpoveď.

Farmakologická liečba erektilnej dysfunkcie u mužov

- **Sildenafil** 25 mg, 50 mg, 100 mg – inhibuje rozpad cGMP pomocou inhibície 5-fosfodiesterázy, čím zvyšuje erekciu
- **Vardenafil, tadalafil** – novší inhibitor 5-fosfodiesterázy s rozdielnou rýchlosťou nástupu a trvaním účinku
- **Sublinguálny apomorfín hydrochlorid** – agonista dopamínových D_1/D_2 receptorov s účinkom na CNS, štartovacia dávka 2 mg, pri dobrej tolerancii zvýšená na 3 mg
- **Injekčná/intrauretrálna liečba**
 - **Alprostadil** (prostaglandín PGE_1) – aplikovaný ako intrakavernózna injekcia alebo intrauretrálne

Farmakologická liečba ženských sexuálnych dysfunkcií

Hormonálna liečba

- Nahradenie estrogénu – topické krémy s obsahom estrogénu na zvýšenie citlivosti klitorisu a zníženie bolesti u žien po menopauze
- Metyltesterón – v kombinácii s estrogénom zvyšuje libido a vaginálnu lubrikáciu

Farmakologická liečba

- Fentolamín – nešpecifický antagonist α_1 a α_2 receptorov, spôsobuje relaxáciu hladkého svalstva ciev
- Sildenafil – inhibuje rozpad cyklického guanozín monofosfátu (cGMP) pomocou inhibície 5-fosfodiesterázy a spôsobuje relaxáciu hladkého svalstva klitorisu a vagíny (DasGupta a Fowler, 2003; Newsome, 2017)

Senzorické poruchy

V skorých štádiách SM senzorické poruchy postihujú 21 až 55 % pacientov a nakoniec sa vyskytnú u 52 až 86 % všetkých pacientov s SM.

Senzorické poruchy môžu byť:

- negatívne – necitlivosť,
- pozitívne – parestézia, bolesť.

Bolesť sa vyskytuje približne u 29 až 86 % pacientov s SM. Rozlišuje sa neuropatická, somatická a psychogénna bolesť. Podľa trvania rozlišujeme *akútnu* a *chronickú* bolesť.

Liečba bolesti pri SM

Neuropatická bolesť

Chronickú bolesť sprevádza nepríjemná „pálivá“ dyzestézia rúk, nôh alebo trupu. Súvisí priamo s ochorením SM.

- *Tricycklické antidepresíva*
 - Amitriptylín – 25 – 150 mg denne
- *Antiepileptiká*
 - Karbamazepín – 200 – 1 600 mg denne
 - Gabapentín – 300 – 2 400 mg denne
 - Lamotrigín – 200 – 400 mg denne
 - Pregabalin – 150 – 600 mg denne
 - Topiramát – 200 – 300 mg denne

Paroxyzmálne symptómy

Ide o veľmi krátke symptómy trvajúce od niekoľkých sekúnd až po niekoľko minút. Vzniknú spontánne alebo vplyvom senzorickej stimulácie, pohybom, zmenou polohy tela alebo hyperventiláciou.

Odporúčiť vyhýbanie sa spúšťáčom – špecifické pohyby, teplo, senzorická stimulácia. Vo väčšine prípadov je účinnou liečbou karbamazepín.

Neuralgia trigeminu

Bolesť vychádza z trigeminálneho nervu. Môže ju spôsobiť demyelinizačný plak v zóne vstupu nervových koreňov alebo v dráhe tegmentálneho pontu.

Odporúča sa antikonvulzívna liečba karbamazepínom. Odpoveď na karbamazepín postupom času klesá a vzniká potreba vyšších dávok, čo zvyšuje výskyt nežiaducich účinkov. Pri znížení odpovede na karbamazepín možno pridať doplnkovú liečbu baklofénom, gabapentínom (do

1 600 mg denne), lamotrigínom (do 400 mg denne), topiramátom (do 300 mg denne) alebo misoprostolom (600 mcg denne).

Pri neúspechu farmakologickej liečby v indikovaných prípadoch zvažíť chirurgickú liečbu, ako je termokoagulácia, inštalácia glycerolu do cavum Meckeli, mikrovaskulárna dekompresia.

Lhermitov príznak

Ide o elektrizujúci pocit postupujúci dole chrbticou k nohám pri ohnutí krku. 94 % pacientov s Lhermitovým príznakom malo nález na MRI v oblasti cervikálnej miechy. Odporúča sa perorálna liečba mexiletínom (derivát lidokaínu) v dávke 300 až 400 mg denne.

Liečba elektromagnetickým poľom znižuje axonálnu excitabilitu a redukuje bolesť (Henze, Rieckmann, Toyoka, 2006; Toosy, 2014; Crayton, 2004).

Záver

Sclerosis multiplex je ochorenie, ktoré sa prejavuje rôznymi symptómami. Tieto príznaky je potrebné identifikovať a manažovať takým spôsobom, aby sa zabezpečilo dosiahnutie čo najlepšej možnej kvality života pacienta. Množstvo príznakov SM, ako je únava, depresia a problémy s pohyblivosťou, možno účinne liečiť vhodnými farmakologickými alebo nefarmakologickými postupmi.

Nevyhnutné je včas a správne stanoviť diagnózu, zároveň zvoliť liečbu, ktorá v indikovaných prípadoch predpísaním liekov, ale aj primeraným využitím stratégií iných typov liečebných postupov umožní významne prispieť k pohode a zlepšeniu kvality života ľudí s SM. Cieľom tohto prehľadného článku je zvýšenie povedomia o príznakoch SM, zdôraznenie ich dôležitosti a v konečnom dôsledku pripomenutie možností na dosiahnutie zlepšenia života pacientov s SM.

Literatúra

1. Albrecht P, Bjørnå IK, Brassat D, et al. Prolonged-release fampridine in multiple sclerosis: clinical data and real-world experience. Report of an expert meeting. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11: 1756286418803248.
2. Crayton H, et al. A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis. *NEUROLOGY* 2004; 63(Suppl 5): S12–S18.
3. DasGupta R, Fowler CJ, Bladder, Bowel and Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Drugs*. 2003; 63(2): 153–166
4. Fernández Ó, et al. The Broad Concept of "Spasticity-Plus Syndrome" in Multiple Sclerosis: A Possible New Concept

- in the Management of Multiple Sclerosis Symptoms. *Front. Neurol.* 2020;11: 152.
5. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2009; 80: 470–477.
6. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. *Eur Neurol.* 2006; 56: 78–105.
7. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, et al. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1988; 45: 435–437.
8. Lapierre Y, Hum S. Treating fatigue. *IntMSJ.* 2007; 14: 64–71.
9. LaRocca NG. *Patient* 2011;4(3):189–201. Published online 2018 Oct 5. doi: 10.1177/1756286418803248.
10. Newsome S, et al. A Framework of care in MS, *Int J MS Care.* 2017; 19: 42–56.
11. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015; 14(3): 302Y317. doi:10.1016/S1474-4422(14)70250-9.
12. Soyuer F, et al. Balance performance in three forms of multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2006; 28(5): 555–562.
13. Toosy A, et al. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. *Handbook of Clin. Neur. MS and related disorders.* 2014; 122(3rd series).
14. Van Asch P. Impact of mobility impairment in multiple sclerosis 2-patients' perspectives. *Eur Neurol Rev* 2011; 6(2): 115–120.
15. Ziemssen T. Symptom management in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 2011; 311(S1): S48–S52.

doc. MUDr. Vladimír Donáth, CSc.

II. neurologická klinika SZU,
FNsP F. D. Roosevelta
Nám L. Svobodu 1, 975 17
Banská Bystrica
vdonath@nspbb.sk

