

# SYMPTOMATICKÁ LÉČBA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

MUDr. Marta Vachová<sup>1</sup>, Mgr. Jana Dušánková<sup>2</sup>, MUDr. Libor Zámečník<sup>3</sup>

<sup>1</sup>MS centrum, Neurologické oddělení, Krajská zdravotní a. s., Nemocnice Teplice o. z.

<sup>2</sup>MS centrum, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>3</sup>Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Práce shrnuje možnosti terapeutického ovlivnění jednotlivých symptomů RS. V poslední době bylo provedeno mnoho klinických studií, které umožňují lepší orientaci v možnostech farmakologických i jiných druhů terapeutických postupů, k ovlivnění nejvíce obtěžujících symptomů RS. Jde zejména o léčbu spasticity, únavy a bolesti. Velmi dobře je propracováno komplexní řešení sfinkterových a sexuálních potíží, které upravujeme ve spolupráci s urologem. Stejně tak lze dobře ovlivnit depresi, méně již poruchy kognice, nejlépe ve spolupráci s psychologem.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, symptomatická léčba, spasticita, únava, bolest, deprese, sfinkterové potíže, režimová opatření u RS.

Neurol. prax, 2008; 4: 210–215

## Seznam zkratk

KBT – kognitivně behaviorální terapie

ON – optická neuritida

PBA – pseudobulbární afekt

RLLS – rest less leg syndrom

RS – roztroušená skleróza

UFM – screeningová uroflowmetrie

## Úvod

RS je chronické autoimunitní onemocnění, od jehož počátku dochází jak k demyelinizaci, tak i k porušení axonů. Začíná nejčastěji mezi 20.–40. rokem života, jehož průměrnou délku zkracuje přibližně o 10 let proti době předpokládaného dožití (22). Postupně s délkou trvání nemoci narůstá neurologický deficit. Rychlost progresu dokážeme současnou moderní imunomodulační a imunosupresivní léčbou výrazně zpomalit, ale nedokážeme ji zastavit. U nemocných se mohou objevit veškeré příznaky odpovídající postižení centrálního nervového systému. Jejich udávaná frekvence je odlišná u různých autorů (20, 22) (tabulka 1). Kvalitu života nejvíce snižují bolestivé projevy, únava, spasticita, sfinkterové poruchy a psychické změny. Léčbu zahajujeme, až pokud projevy obtěžují nemocného. Vedlejší účinky léčby mohou jiné symptomy naopak zvýraznit. Např. některá antidepresiva mohou zhoršit sexuální dysfunkci. Nebezpečné je i riziko polypragmatie u chronicky nemocného. Přesto není možné jednotlivé symptomy bagatelizovat a nutit pacienta, aby se s nimi prostě smířil. Nesmíme zapomínat, že určité příznaky podmiňují další. Například spasticita akcentuje bolest, únava zhoršuje kognitivní funkce a naopak.

Jakékoliv nové neurologické příznaky či zhoršení stávajících, které trvají více než 24 hodin, odpovídají atace onemocnění. Každou ataku je nutno zaléčit 3–5 g metylprednisonu. Pochopitelně i při atace

poskytneme nemocnému úlevu symptomatickou léčbou, je-li to třeba.

Pro jednotlivé symptomy existují různé terapeutické postupy. Nejlépe jsou propracovány způsoby ovlivnění spasticity, deprese, močových obtíží, únavy a bolesti. Právě jim je v tomto článku věnován největší prostor. Ne všechny postupy symptomatické léčby jsou ověřeny jako evidence-based a jejich standardizace se stále hledá. Jde zejména o možnosti ovlivnění ataxie a třesu, kognitivních potíží, zrakových symptomů, dysfagie a střevních problémů. Nejčastěji je předepisována medikace k ovlivnění bolesti (28 %), spasticity (27 %) a deprese (16 %) (4).

## 1. Spasticita

Spasticita narušuje hybnost i denní aktivity nemocných s RS. Svalový tonus může být zvýšen trvale (tonická spasticita) nebo přechodně jako bolestivé křeče (fázická spasticita). Nemocného tak obtěžuje nejen omezením hybnosti, ale i bolestmi. Zvýšený tonus na dolních končetinách může však umožnit zachování stoje a chůze u nemocných s těžší parézou, kteří by jinak nebyli tohoto schopni. Proto musí být léčba spasticity vždy individuální podle potřeb a kolísání obtíží jednotlivých pacientů. Nemocného musíme v tomto směru poučit, a informovat ho o maximálních doporučených dávkách.

Nejprve je nutné odstranit všechny stavy, které svalový tonus zvyšují. Jde zejména o urogenitální infekce, zácpu, horečky, bolest a proleženiny.

Významnou roli v léčbě spasticity má fyzioterapie. Důležité je aktivní i pasivní cvičení, správné polohování (vyvarování se pozic spouštějících klonus a spazmy) a rehabilitace na neurofyziologickém podkladě (např. Vojta). Vhodné je též využití termoterapie (aplikace tepla nebo chladu).

Z léků nasazujeme nejčastěji baclofen (5–120 mg/d) a tizanidin (2–36 mg/d). Protože působí na různých místech, lze je dobře kombinovat. Kombinace umožní dosažení terapeutického efektu s nižšími dávkami a s minimálními vedlejší účinky (centrální útlum a slabost). Méně časté je užití benzodiazepinu (tetrazepam 25–150 mg/d, tolperisonu (150–450 mg/d) či thiokolchikosidu (8–16 mg/d). V některých zemích je užíván i perorální dantrolen, který má však velké množství vedlejších účinků (omámenost, nevolnost a diarhoe). Fázický typ spasticity lze ovlivnit i antiepileptiky (gabapentin 300–3600 mg/d a levetiracetam 1000–3000 mg/d). V některých studiích byl částečně prokázán i efekt canabinoidu (ve formě mucorálního spreje) (12).

Tabulka 1. Symptomy RS (upraveno dle 20, 22)

| Symptomy                                     | Procentuální výskyt v průběhu nemoci |        |
|--|--------------------------------------|--------|
| parézy                                       | 89%                                  | 78–90% |
| senzitivní příznaky (parestezie, dysestezie) | 87%                                  | 50–75% |
| ataxie                                       | 82%                                  | 40–50% |
| močová dysfunkce                             | 71%                                  | 78%    |
| únava  | 57%                                  | 76–87% |
| spasticita                                   | 52%                                  | 55%    |
| diplopie                                     | 51%                                  |        |
| výpadky zorného pole                         | 49%                                  |        |
| střevní dysfunkce                            | 42%                                  |        |
| dysartrie                                    | 37%                                  |        |
| vertigo                                      | 36%                                  |        |
| obličejová bolest                            | 35%                                  |        |
| kognitivní dysfunkce                         | 32%                                  | 40–60% |
| bolesti hlavy                                | 30%                                  |        |
| neuropsychiatrické obtíže                    | 23%                                  | 50%    |
| paroxysmální symptomy                        |                                      | 5–15%  |
| dysfagie                                     | 13%                                  |        |
| dyskineze (RLLS, hemibalizmy, dystonie)      | 10%                                  |        |
|  | (22)                                 | (20)   |

Fokální adduktorovou spasticitu lze upravit lokální aplikací botulotoxinu A. U pacientů s těžkou spastickou paraparézou, kdy hrozí rozvoj kontraktur, je vhodné zvážit zavedení intratekální baclofenové pumpy k zajištění hygienických a jiných denních činností. U některých nemocných se spasticitou převážně míšního původu bylo úspěšné intratekální podávání triamcinolonu acetonidu v dávce 40 mg (celkem 6x během 3 týdnů) (14). V nejtěžších případech, které nejsou ovlivnitelné předchozími metodami, lze zvážit specifické neurochirurgické či korekční ortopedické výkony.

## 2. Neuropsychiatrické symptomy

**Deprese** – bezesporu nejčastějším psychiatrickým symptomem RS je deprese. Uváděno je celoživotní riziko 50,3 %, přičemž přes 75 % pacientů s RS má v průběhu svého života zkušenost nejméně s jednou depresivní epizodou (8). Deprese u RS může být nejen přímým důsledkem chorobného procesu či vedlejším důsledkem farmakoterapie, ale i subjektivní reakcí na vznik a rozvoj nemoci nebo samostatným koincidujícím onemocněním. Ve většině případů je však její výskyt podmíněn multifaktoriálně a nejvíce koreluje se sociálním stresem.

V popředí bývá kromě klasického „depresivního základu“ (tabulka 2) hlavně iritabilita a pocit frustrace, oproti pocitům viny, které lze typicky nalézt u depresivních osob bez RS. Na „depresivní základ“ nasedají individuálně a dle tíže deprese další depresivní symptomy (tabulka 2). Vždy je dobré se dostatečně ujistit, zda somatické stesky pacienta související s RS nejsou chybně připisovány depresi – jde zejména o únavu, bolesti a insomnii. Pacienti s RS mají signifikantně zvýšené riziko suicidálního chování v porovnání s ostatními neurologickými nemocemi, při porovnání s obecnou populací je zvýšeno dokonce 7,5x (22). Sebevražedné myšlenky bývají spojeny s abúzem návykových látek (hlavně alkoholu, hypnotik a benzodiazepinů).

Nejlepším nástrojem k detekci deprese u RS je BDI (Beck Depression Inventory). V zahraničí je pak k dispozici i jeho verze uzpůsobená pro somaticky nemocné osoby B-FS (Beck Depression Inventory – Fast Screen for Medically Ill Patients), která lépe zohledňuje již zmíněná specifika pacientů s RS.

Zřejmě je spojení mezi depresivní epizodou a fronto-temporální patologií (zejména hypo- a hyperintenzními lézemi a atrofií). Častěji lze nalézt i léze v levé oblasti fasciculus arcuatus. Nicméně tímto způsobem je možné vysvětlit nanejvýše 50 % depresivních změn. I literatura týkající se funkčních zobrazovacích metod je limitovaná, každopádně data prozatím podporují zásadní roli limbických struktur (zvláště temporálních laloků) pro udržení euthymické nálady u RS pacientů (7). Opomí-

Tabulka 2. Depresivní symptomatika (upraveno dle MKN-10)

|  |   |
|--|---|
| <b>„Depresivní základ“ (společný u všech tíží depresivní fáze)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• skleslá nálada</li> <li>• snížení energie a aktivity</li> <li>• zhoršení schopnosti radovat se</li> <li>• pokles zájmů</li> <li>• zhoršení koncentrace</li> <li>• značná unavitelnost (i při nepatrné námaze)</li> </ul>   |
| <b>Jiné obvyklé příznaky</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zhoršené soustředění a pozornost</li> <li>• snížené sebevědomí a sebedůvěra</li> <li>• pocit viny a bezcennosti a beznaděje</li> <li>• smutný a pesimistický pohled do budoucnosti</li> <li>• myšlenky na sebepoškození či sebevraždu</li> <li>• poruchy spánku (insomnie či hypersomnie)</li> <li>• snížená chuť k jídlu, významná změna hmotnosti</li> <li>• psychomotorická agitovanost či inhibice</li> <li>• somatické příznaky (bolest, pocit tíže apod.)</li> </ul> |

Tabulka 3. Nejčastěji používaná antidepresiva v léčbě deprese u RS (upraveno dle Höschl, Libiger, Švestka, 2004) (14)

| ATD  | Počáteční dávka mg/den | Obvyklá terap. dávka mg/den | Kardiovaskulární nežádoucí účinky | Anticholinergní působení | Indukce sexuálních dysfunkcí | Nauzea | Sedace |
|--|------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------|--------|
| <b>SSRI</b>  |                        |                             |                                   |                          |                              |        |        |
| citalopram   | 20                     | 20–60                       | 0                                 | 0                        | XX                           | XXX    | 0      |
| escitalopram   | 10                     | 10–20                       | 0                                 | 0                        | XX                           | XX     | 0      |
| fluoxetin  | 20                     | 20–80                       | 0                                 | 0                        | XX                           | XX     | 0      |
| sertralin  | 50 ráno                | 50–200                      | 0                                 | 0                        | XX                           | XX     | 0      |
| paroxetin  | 12,5                   | 12,5–62,5                   | 0                                 | 0                        | XXX                          | XX     | 0      |
| <b>SNRI</b>  |                        |                             |                                   |                          |                              |        |        |
| venlafaxin   | 75                     | 75–225                      | XX                                | 0                        | XX                           | XX     | X      |
| <b>NaSSA</b>   |                        |                             |                                   |                          |                              |        |        |
| mirtazapin   | 15 na noc              | 15–45                       | 0                                 | 0                        | XX                           | 0      | XX     |
| 0 – účinky žádné či jen minimální intenzity, X – účinky mírné intenzity, XX – účinky střední intenzity, XXX – účinky závažné intenzity |                        |                             |                                   |                          |                              |        |        |

nat nelze ani neuroimmunologické a neuroendokrinní aspekty deprese.

V léčbě deprese u RS by měla být volena antidepresiva s minimálními sedativními, hypotenzivními a anticholinergními vedlejšími účinky. V této oblasti máme bohužel k dispozici jen málo výstupů z dobře designovaných klinických studií, nicméně současná data i empirie svědčí pro to, že lékem volby jsou především SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) – citalopram, escitalopram, fluoxetin, sertralin, paroxetin. Důvodem je hlavně menší množství nepříjemných vedlejších účinků a žádné či minimální riziko předávkování. Při chronické únavě a hypersomnii jsou indikována i duální antidepresiva SNRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) – zejména venlafaxin a při poruchách spánku NaSSA (duální antidepresiva působící na noradrenalinové a serotoninové receptory) – např. mirtazapin, u kterého je však potřeba přihlídnout k tomu, že pravděpodobně zvyšuje hmotnost. Pro lepší přehled uvádíme v tabulce počáteční a terapeutickou dávku a vedlejší účinky jednotlivých antidepresiv (tabulka 3).

Pro terapeutické ovlivnění deprese u RS je účinná i psychoterapie, ať už individuální či skupinová. Nejlepší výsledky má u méně závažných

depresivních poruch, v těžších případech může být vhodným doplňkem farmakoterapie. Ze skrovného množství studií vychází nejlépe KBT – např. 16denní KBT byla v léčbě RS pacientů se středně těžkou depresivní poruchou shledána stejně účinná jako sertralin v dávce 50 mg denně.

U pacientů, kteří neodpovídají na léčbu antidepresivy, se ukázala být efektivní augmentace s litiem. V těžkých případech farmakorezistentní deprese je možné využít elektrokonvulzivní terapie, hrozí zde ovšem 20% riziko vyvolání relapsu RS. Potenciálním rizikem je přítomnost aktivních lézí (8).

Je potřeba zdůraznit, že deprese představuje významný zdroj morbidit a mortality u RS a opomenutí její diagnózy může pacienta vážně poškodit. V případě jakýchkoliv pochyb je na místě konzultace s psychiatrem obeznámeným s problematikou RS.

**Anxieta** – v neuropsychiatrické literatuře zaujímá úzkost pozici jakési chudé příbuzné deprese – často přehlížená a opomíjená. Z této kritiky nelze bohužel vyjmut ani literaturu o RS. Předběžná data naznačují, že úzkostnou symptomatikou trpí zhruba 25 % pacientů, kteří se dlouhodobě léčí ve specializovaných centrech, přičemž nepoměrně více jimi trpí ženy. Zastoupena je jak úzkost v časté komorbiditě s depresí, tak úzkostné poruchy (tabulka 4).

Tabulka 4. Prevalence úzkostných poruch u RS (Korostil, Feinstein 2007) (8)

| Úzkostná porucha                | RS     | Obecná populace |
|---------------------------------|--------|-----------------|
| generalizovaná úzkostná porucha | 18,6 % | 5,1 %           |
| panická porucha                 | 10,0 % | 3,5 %           |
| obsedantně-kompulzivní porucha  | 8,6 %  | 2,5 %           |
| sociální fobie                  | 7,8 %  | 13,3 %          |

Zvýšená komorbidita depresivních a úzkostných poruch u RS je spojena se zvýšeným výskytem myšlenek na sebepoškození, s větším množstvím somatických stesků a o poznání většími obtížemi v sociální oblasti. Kromě toho bylo prokázáno, že úzkost, a nikoli deprese, je nejsilnějším nezávislým prediktorem nárůstu konzumace alkoholu u pacientů s RS (9).

V léčbě mohou být zpočátku účinná anxiolytika, která sice krátkodobě pomohou, ale jejich dlouhodobý efekt je problematický. Daleko vhodnější variantou jsou antidepresiva – podle typu poruchy buďto klasická IMAO (inhibitory monoaminoidázy), nebo SSRI, SNRI. Během 6-8 týdnů snižují hladinu úzkosti natolik, že je možná expoziční léčba. Jejich indikace je ovšem záležitostí zkušeného psychiatra znalého problematiky RS. Za velmi účinnou léčbu volby je rovněž považována strukturovaná KBT.

**Kognitivní poruchy** – prevalence kognitivní dysfunkce u pacientů s RS je udávána v rozmezí 40–60 % (20). I zde je pozorována značná variabilita co do tíže a typů. Celkové snížení intelektu se sice může objevit, nicméně jako skupina skórují pacienti s RS v pásmu normálních hodnot.

Asi nejcharakterističtější znakem kognitivní dysfunkce u RS je zpomalení rychlosti zpracovávání informací.

**Paměť** je pravděpodobně nejlépe prozkoumanou doménou u RS a deficit byl nejčastěji odhalen u verbální i neverbální pracovní paměti, která je ve vztahu ke strukturám frontálního laloku (jež se podílejí především na exekutivních funkcích). Signifikantně zhoršená bývá především výbavnost (recall) – hlavně bez pomocného podnětu.

Dále je často narušena **komplexní pozornost a vizuálně prostorové schopnosti**. Dobře popsané jsou i poruchy **exekutivních funkcí** – mezi něž se řadí poruchy abstraktního a pojmového uvažování, resp. řešení problémů (3). Hlavním problémem je zde ulpívání, které postiženým pacientům znesnadňuje vystřídání v potřebné chvíli základní princip, pravidlo či myšlenku, a to i přes negativní zpětnou vazbu. Tento typ poruchy komplikuje především pracovní zařazení.

Korelace mezi kognitivní poruchou a fyzickou disability (EDSS), délkou trvání a průběhem choroby jsou buď slabé nebo zcela chybí. Vztah mezi kognitivními změnami a depresí je komplikovaný. Pacienti, kteří si stěžují na kognitivní deficit, mají častěji depresi, než objektivní známky kognitivních obtíží.

Detekce kognitivních poruch u nás není doposud standardizována. V zahraničí je metodou volby např.

testová baterie BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in MS) či baterie MAC-FIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS), užívaná od roku 2002.

Kognitivní dysfunkce u RS byla spojována s mnoha MRI ukazateli cerebrální patologie, zahrnující regionální a celkové lesion load detekované na T1 a T2 vážených obrazech, juxtakortikální léze, regionální a celkovou atrofii. Predilekčně jsou postiženy oblasti corpus callosum, extenzivní demyelinizace postihuje rovněž okruhy spojující prefrontální a subkortikální oblasti. Typické pro kognitivní poruchy u RS jsou také velké, splývající periventriculární léze.

Rehabilitace kognitivních funkcí sleduje hlavně kompenzaci deficitu. Cílem je zvýšit pacientovo pracovní či psychosociální fungování využitím zachovaných kompetencí. Kognitivní trénink je důležitý zejména u nepracujících pacientů. Rozvoj kognitivního deficitu má dopad na sociální status a kvalitu života postiženého a může problematizovat i péči o něj. Je nejvýraznějším prediktorem zaměstnanosti pacientů s RS. Jeho zvládnutí zvláště důležité i s ohledem na ekonomické nároky, které s postupem choroby rostou.

Předběžná data naznačují i možnosti farmakoterapie kognitivních poruch. Příznivé výsledky přinesly pokusy s inhibitory acetylcholinesterázy (jako je donepezil) a psychostimulancii (jako je amantadine i metylfenidat). Zbývá však ještě určit ekologickou validitu těchto studií.

**Emoční labilita** – různý stupeň narušení regulace emocí je přítomen zhruba u 30 % pacientů s RS (8). Emoční labilita je charakterizována velkou polaritou emocí, které však odrážejí skutečné emoční ladění pacienta. Lékem volby jsou opět SSRI, obzvláště pak fluoxetin. Další možnostmi jsou stabilizátory nálady – např. karbamazepin, valproát či gabapentin (8).

**Euforie** – obdobná farmaka je možné použít i v léčbě euforie, kterou je zapotřebí diagnostikovat jako samostatný symptom, nikoli jako součást bipolární afektivní poruchy. Euforii vidáme asi u 2 % pacientů s RS a obvykle ve spojení s neléčenou základní nemocí či s jejími pozdními stadii (8). Byl prokázán vztah euforie a periventriculární atrofie, lézí frontálních laloků, bazálních ganglií a částí limbického systému. V její patogenезi hraje pravděpodobně roli přerušování fronto-limbických a temporo-limbických spojů. Díky časnější diagnostice i terapii RS je výskyt euforie nižší, než je popisováno ve starší literatuře.

Tabulka 5. Symptomatická léčba vedoucí ke zlepšení klinického nálezu, kontinence a kvality života pacientů (17)

|  |  |
|--|--|
| 1. pacienti s hyperreflexií detruzoru – iritačními příznaky – bez klinicky významného postmikčního rezidua | a. medikace: perorálně anticholinergika – útlum iritačních příznaků  |
| 2. pacienti s evakuačními (obstrukčními) obtížemi, ale bez klinicky významného rezidua                     | a. medikace: perorálně alfa-lytika – ovlivnění hrdla močového měchýře<br>b. bio-feedback – nácvik relaxace pánevního svalstva  |
| 3. pacienti s kombinací iritačních a evakuačních obtíží, ale bez klinicky významného rezidua               | a. medikace: kombinace alfa-lytik + anticholinergik  |
| 4. pacienti s kombinací obtíží a významným postmikčním reziduem  | a. medikace: perorálně alfa-lytika<br>b. perorálně anticholinergika<br>c. Credého hmat – manuální vymačkávání postmikčního rezidua tlakem na podbřišek<br>d. intermitentní auto/katetrizace – sterilní cévky pro jednorázové použití |
| 5. pacienti s reziduem po předchozí anticholinergní medikaci   | a. medikace: perorálně alfa-lytika<br>b. Credého hmat<br>c. intermitentní auto/katetrizace   |

**Pseudobulbární afekt** – další poruchou zdánlivě spojenou s emocemi je PBA, který v různých stupních tíže postihuje asi 10 % pacientů s RS. Ačkoli se PBA může v některých aspektech překrývat s emoční labilitou, tyto dva termíny není možné považovat za synonyma. PBA byl nazýván i jako patologický smích a pláč či emoční inkontinence. Přesněji řečeno by na PBA mělo být pohlíženo jako na syndrom nekontrolovaných projevů štěstí či smutku, který se projevuje bez jakéhokoliv zřejmého podnětu a jeho projevy jsou typické svou inkongruencí.

PBA je považován za více neurologicky podmíněnou poruchu, u níž se předpokládá přímá souvislost s demyelinizací – s lézemi kortikobulbárních traktů. Obecně je PBA spojen s delším trváním nemoci, s chronicko-progresivním průběhem a středně těžkou či těžkou fyzickou disability. Kognitivní dysfunkce jsou častější u pacientů s PBA než u těch bez něj. Pacienti s PBA mají obtíže uspat v kognitivních úlohách při nichž je zásadní funkční integrita prefrontálního kortexu.

Syndrom obvykle rychle odpovídá na malé dávky amitriptylinu, fluoxetinu či levodopy. Léčbou volby se v budoucnu možná ukáže být nejnovější léčba PBA, která kombinuje dextromethorpan a quinidine (8).

Psychologická péče by měla být nedílnou součástí komplexní rehabilitace a léčby pacientů s RS. Vzhledem ke složitosti ovlivnění všech uvedených neuropsychiatrických symptomů RS a jejich progresi spolu s progresí nemoci, je zde další významný důvod, k časné imunomodulační terapii zaměřené na ovlivnění dlouhodobého průběhu RS.



**Tabulka 6. Terapie sexuální dysfunkce u pacientů s RS (18)**

| Muži   | Ženy   |
|--|--|
| inhibitory fosfodiesterázy 5 v monoterapii   | rehabilitace pánevního svalstva – bio-feedback |
| intrakavernózní aplikace alprostadilu (prostaglandin E1)   | lubrikancia                                    |
| kombinovaná terapie (vazodilatancia)   | vazodilatancia                                 |
| suplementace testosteronu (p. o., i. m.) při klinických a biochemických známkách hypotestosteronemie | lokální estrogenové preparáty                  |

### 3. Sfinkterové a sexuální dysfunkce Dysfunkce močových cest

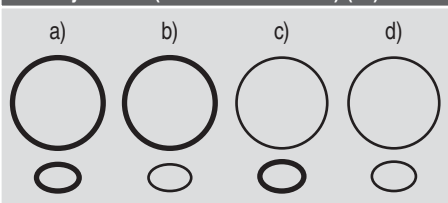
U normálně fungujícího močového měchýře intra-retrální tlak převyšuje tlak intravezikální, stoupá při vzestupu tlaku intravezikálního a zabezpečuje pozitivní tlakový gradient při plnění močového měchýře, a tím i kontinenci. Několik sekund před začátkem mikce – kontrakcí detruzoru – začne intrauretrální tlak v důsledku kontrakce detruzoru klesat. Normální vezikouretrální koordinace je ozřejmitelná elektromyograficky nebo při video/urodynamickém vyšetření. Vezikouretrální koordinace vyžaduje dokonalou souhru sympatické, parasympatické i somatické inervace. Vezikouretrální koordinace zůstává zachována při poruchách CNS nad mozkovým kmenem, její těžší poruchy se naopak vyskytují při lézích míšních, poranění plexů a poškození ganglií.

Mikční poruchy jsou jediným symptomem na začátku onemocnění u 2%, při plně rozvinuté RS se vyskytují u 50–97% nemocných (1). Projevují se častým nucením na močení, urgencí, inkontinencí, retardací mikce až retencí, přičemž jejich intenzita je proměnlivá. Urgentní inkontinence se vyskytuje u 34–72% pacientů (1). Až v polovině případů (častěji u mužů) se setkáváme s klinickými projevy detruzoro-sfinkterické dyssynergie, jako jsou retardace startu, pocit močení proti odporu a pocit postmikčního rezidua. Jestli je něco charakteristické pro mikční symptomy u roztroušené sklerózy, pak je to velká inter- a intraindividuální variabilita, změny symptomů v čase a tendence ke zhoršování. Nebyla nalezena korelace mezi lokalizací léze centrálního nervového systému a klinickým nálezem, ani mezi neurologickým nálezem a vezikosfinkterickou dyssynergií, dokonce ani mezi místem léze a vezikosfinkterickou dysfunkcí.

#### Klasifikace poruch dolních močových cest u RS

Přestože univerzální klasifikace chybí, pro použití v praxi (diagnostiku a následnou terapii) se prosazuje tzv. Madersbacherova klasifikace (18) (obrázek 1). Ta popisuje funkční stav svalu měchýře – detruzoru v kombinaci se stavem funkce příčné pru-

**Obrázek 1. Rozdělení neurogenní poruchy dolních močových cest (dle Madersbachera) (19)**



hovaného sfinkteru, resp. pánevního dna. Nezhledňuje **etiologii** a ani **místo poškození nervové kontroly** těchto struktur, ale podle urodynamicko-klinického nálezu dovoluje rozhodnout o strategii vhodné terapie s předpokládaným efektem.

#### Horní močové cesty u RS

Monitorování funkce dolních močových cest je zásadní u všech neurogenních dysfunkcí, neboť každá dysfunkce může vést k dilataci horních močových cest, intersticiální nefritidě a event. renální insuficienci, i když toto postižení se popisuje, oproti historickým údajům, dnes jen raritně.

#### Urologické vyšetření s RS

Urologické vyšetření pacienta s RS by mělo být složeno ze dvou částí: obecné urologické vyšetření a v další fázi, i když pacienti s RS bývají neurologem vyšetřeni, by mělo následovat speciální vyšetření neuro-urologické. Tato vyšetření hodnotí kožní cití, anální reflex, anální tonus, volní kontrakce análního svěrače a bulbokavernózní reflex. Zcela jistě nás zajímají anamnestické údaje zaměřené zvláště na základní onemocnění, tzn. anamnéza mikce, defekace, sexuálních funkcí. Laboratorní hodnoty přináší informace o renálních funkcích, ev. močové infekci. Nutno trvat na pravidelném vyšetřování moči kultivačně (i cytologicky) – onemocnění RS vyžaduje minimalizaci zánětlivých fokusů v organismu, nelze se proto spokojit se závěrem, že lze antibiotiky řešit pouze symptomatickou bakteriurii. Cytologické vyšetření moči indikujeme při asymptomatické mikroskopické hematurii. Sonografické vyšetření nám podává informaci o morfologii horních a dolních močových cest, o postmikčním residuu. Rentgenologická vyšetření (vyučovací urografie, event. uretrocystografie) většinou neindikujeme. V případě potřeby provádíme cysto/uretroskopii (podezření na tumor močového měchýře, screening v rámci dlouhodobé léčby cyklofosfamidem).

Zvláště potřebnou a mnohdy opomíjenou pomůckou je tzv. mikční karta, kterou může pacient vyplňovat v libovolných stádiích choroby, zjišťujeme poměry příjmu a výdeje tekutin, což jsou informace důležité k další terapii či sledování.

#### Urodynamické vyšetření u pacientů s RS

Hlavním úkolem urologické péče je udržet intra-vezikální tlak pod prahem kontinence, tedy s tlakem

nižším než je únikový tlak (tzv. „leak point pressure“) a zajistit pravidelné a dokonalé vyprazdňování měchýře. Klíčový význam v diagnostice mělo a doposud má urodynamické vyšetření, sestávající se ze UFM se synchronním záznamem EMG análního svěrače a plnicí cystometrie. Při patologickém nálezu na UFM a/nebo relevantních anamnestických údajích budících podezření na možnou přítomnost subvezikální obstrukce doplňujeme průtokově manometrickou studii rovněž souběžně s elektromyografií análního sfinkteru. Nejvýhodnějším způsobem vyšetření se jeví tzv. video-urodynamika, při které se urodynamické nálezy doplňují o souběžné kontrastní zobrazení dolních močových cest.

Některé práce zdůrazňují stanovení diagnózy vezikouretrální dysfunkce na základě urodynamického nálezu a změnu podle nálezu zjištěným pravidelným a dlouhodobým monitorováním. Udává se, že bez provedení tohoto vyšetření lze správnou diagnózu s léčebnými závěry stanovit jen ve 27% případů (2). Avšak, jak bylo zmíněno výše, práce poukazující na minimální procento poškození horních močových cest (16) toto tvrzení vyvracejí a přicházejí se schémata, které význam urodynamického vyšetření u pacientů s RS minimalizují (17). Pravděpodobně nejčastějším urodynamickým nálezem je obraz kombinace hyperreflexie detruzoru/s nebo bez detruzoro-sfinkterické dyssynergie.

#### Algoritmus terapie

##### mikčních obtíží pacientů s RS

Pacienty lze rozdělit do pěti základních terapeutických skupin. Zařazení je možné i bez provedení urodynamického vyšetření. Vycházíme z anamnézy, analýzy mikční karty a stanovení postmikčního rezidua. K tomu užíváme sonografie a katetrizace. Je nutné stanovit, jaký objem funkční kapacity močového měchýře je již významné residuum.

#### Sexuální dysfunkce u RS

Roztroušená skleróza postihuje pacienty v produktivním věku, a symptomy se proto objevují i v oblasti sexuálního zdraví. Jedná se příznaky jak u žen – až u třetiny pacientek (ženská sexuální dysfunkce: porucha orgazmu, snížení libida a vzrušivosti, poruchy lubrikace v oblasti genitálu), tak u mužů (porucha erekce, porucha či chybění orgazmu, snížení libida, sekundární hypotestosteronemie) (18). Příčinou je hlavně neurogenní postižení složek zodpovídajících za správnou sexuální funkci. Stejně jako v případě obtíží mikčních se jedná o **symptomy**, takže i terapie je pouze **symptomatická**. Na to je potřeba pacienty upozornit.

Vyšetření u obou pohlaví spočívá ve vyloučení jiné organické příčiny (u mužů jde hlavně o aterosklerózu, hypertenzi, diabetes mellitus, karcinom prostaty, u žen o nádorové postižení genitálu). Terapie se řídí hlavně podstatným symptomem (tabulka 6).

Tabulka 7. Farmakoterapie únavy (zpracováno podle 4)

| Účinná látka   | Firemní název        | Dávkování    | Vážné vedlejší účinky |
|----------------|----------------------|--------------|-----------------------|
| amantadin      | Viregyt K®, PK-Merz® | 100–300 mg/d | zrakové halucinace    |
| modafinil      | Vigil®               | 100–200 mg/d | nervozita, neklid     |
| bupropion      | Welbutrin SR®        | 150–300 mg/d | EPI, anorexie         |
| 4-aminopyridin | Fampridin®           | 30 mg/d      | poruchy vědomí        |
| pemoline       | Cylert®              | 40–60 mg/d   | hepatotoxicita        |
| metylphenidat  | Ritalin®             | 20–30 mg/d   | abúzus                |

#### 4. Únava

Únava postihuje v průměru 75 % (12) nemocných s RS. Je definována jako subjektivní nedostatek fyzické a/nebo psychické energie, který narušuje běžné denní aktivity. Může být trvalá nebo přechodná a je akcentována teplem. Téměř 1/3 nemocných ji považuje za nejvíce obtěžující symptom. Její příčiny lze rozdělit na primární, dané vlastní nemocí, a sekundární, způsobené vedlejšími účinky léčiv, depresí, častou hypotyreózou, chronickou infekcí (IMC) nebo špatnou kvalitou spánku. Únava zhoršuje celkový stav nemocného, což vede k prohloubení spasticity a akcentaci sfinkterových potíží. Tyto mohou narušovat kvalitu spánku, vedoucí k poklesu kognice, rozvoji deprese a dalšímu prohloubení únavy. Jde tedy o klasický circulus vitiosus, který je nutno řešit zásahem na několika místech.

Nejprve je nutno upravit spánkový režim, ať již odstraněním časté nykturie, spasticity či neuropatické bolesti, řešit depresi, vyloučit tyreoidální poruchu a jiné metabolické dysbalance či poruchy krvetvorby (anemie, makrocytóza). Eliminace všech infekčních ložisek je samozřejmostí. Stejně jako kontrola vedlejších účinků všech užívaných léčiv.

Dále je nutné trvale pečovat o fyzickou kondici a mobilitu. Důležité je zejména aerobní cvičení. Nemocný se musí naučit tzv.: „konzervovat“ svou energii pomocí krátkých odpočinkových pauz s relaxací. Důležité je rozvržení a plánování denních činností. Studiemi byl prokázán efekt kombinace pravidelného aerobního cvičení s jógou. Na druhou stranu nebyl prokázán efekt pulzní magnetoterapie k redukci únavy.

Populární jsou chladící techniky (sprchování studenou vodou, studené zábaly, chlazené nápoje a speciální chladící části oděvů – tílko či klobouk), jejichž aplikace po dobu 30–45 minut vedla k redukci únavy i na několik hodin. Racionální je vyvarování se horku (sauna, horká sprcha či koupel) (5).

V případě těžké únavy je doporučována tato medikace: amantadin 200–400 mg/d, modafinil 100–200 mg/d (hrazen pouze u narkolepsii). Prokázán byl efekt 4-aminopyridinu 30 mg/d (blokátor kaliových kanálů, Fampridin®, Fampridin-SR®, v ČR zatím neregistrován), acetyl-L-carnitinu 2g/d (potravinový doplněk). Z antidepressiv je doporučován bupropion 150–300 mg/d. Z CNS stimulantů byl s efektem zkoušen pemoline 40–75 mg/d, ale jeho podávání bylo kom-

plikováno těžkou hepatotoxicitou, anorexií a nespavostí. Methylphenidat (20–30 mg/d) není doporučován pro vysoké riziko vzniku abúzu. V poslední době proběhla malá studie s kyselinou acetylosalicylovou 1 300 mg/d, která sice prokázala její efekt na snížení únavy, ale dlouhodobé podávání takové dávky je spojeno s vysokým rizikem GIT krvácení (12). Empiricky jsou užívány vitaminy skupiny B, nootropika a preparáty s extraktem z gingo biloba Egb 761.

#### 5. Bolest

Bolest je dalším častým fenoménem u RS, který byl dlouhá léta podceňován. V různé podobě postihuje 50–75 % nemocných, vede ke změnám nálady a může být podkladem deprese (20). Pravděpodobnost její přítomnosti se zvyšuje s rostoucím EDSS a délkou trvání nemoci. Vyskytují se zde akutní, často paroxysmální i chronické bolesti. Jejich původ je jak v poškození nervového systému (bolest oka při atace ON, bolesti hlavy včetně migrén, neuralgie trigeminu, paroxysmální dyskinézy s bolestivými spazmy, Lhermittovo znamení, chronické dysestetie, talamická bolest), tak i muskuloskeletální při změněných pohybových stereotypech a nesprávném rozložení zatížení.

Před zahájením léčby bolesti je třeba přesně specifikovat její etiologii, odlišit bolestivé křeče, rozlišit centrální a periferní neuropatickou bolest, potíže muskuloskeletální a viscerální. Podle posledních studií je až 30 % bolestivých stavů u RS centrálního neuropatického původu (12). Tak jako ostatní neuropatické bolesti reagují i tyto velmi dobře na léčbu antiepileptiky. Na prvním místě je tedy carbamazepin (300–1 600 mg/d), gabapentin (1 200–3 600 mg/d) či pregabalin (150–600 mg/d). Pokud nejsou tato úspěšná lze užít i ostatní z novějších antiepileptických medikací (valproát, lamotrigine či topiramát). Efekt antiepileptik byl prokázán i v případě paroxysmálních dyskinéz s bolestivými spazmy a parestézií. Klasická analgetika, NSA a opioidy jsou doporučována až jako léčba druhé linie. V léčbě paroxysmálních bolestivých stavů může být úspěšný i clonazepam nebo lidocain (mast či náplasti), či jeho derivát mexiletin (300–400 mg/d). V případě nepříjemných palčivých chronických dysetezií má stále své místo i amitriptylin (50–75 mg/d). Z ostatních antidepressiv byl částečně prokázán i efekt SSRI a bupropionu. Z nových léčiv

jsou v této indikaci zkoušeny canabinoidy. Orální sprej na této bázi byl akceptován v indikaci léčby bolesti u RS v Kanadě (4, 12).

V léčbě bolestí muskuloskeletálního původu (radikulární či pseudoradikulární iritace, kloubní bolesti, svalové spazmy) je třeba v první řadě řešit špatné pohybové návyky a zahájit cílenou fyzioterapii. Účinná je akupunktura, farmakoterapii užíváme stejně jako při léčbě klasických vertebralgií.

#### 6. Paroxysmální fenomény

Kromě paroxysmálních bolestivých fenoménů se u RS mohou objevit **epileptické záchvaty**. Vyskytují se přibližně u 4 % nemocných s RS (4x častěji než v běžné populaci), ale ve 27 % případů se objeví jen jeden záchvat, nejčastěji ve spojení s atakou a subkortikálně uloženou plakou. Může jít i o první příznak RS. Téměř ve 2/3 případů se rozvine generalizovaný záchvat tonicko-klonických křečí. Léčba je stejná jako u jiných epileptických záchvatů, téměř 2/3 nemocných je dlouhodobě kompenzována i bez medikace (6).

Paroxysmální charakter mají i **vestibulární dysfunkce** (vertigo a nystagmus), jejich léčba je obtížná, klasická antivertiginóza jsou úspěšná spíše při koincidenci s jinou etiologií vertiginózních potíží. Stabilizující efekt v případě vertiga může mít carbamazepin či acetazolamid. V případě obtěžujícího nystagmu jsou doporučovány GABA agonisté (baclofen, clonazepam) (10).

V případě obtěžujícího **tinitu** je vhodné vyzkoušet hyperbarickou oxygenoterapii.

#### 7. Méně časté autonomní dysfunkce

Na rozdíl od sfinkterových a sexuálních obtíží jsou ostatní dysautonomie zcela opomíjeny. **Dysfagie**, které obtěžují v subklinické formě až 1/3 nemocných, je možné řešit změnou diety, speciální rehabilitací s nácivkem polykacího aktu, použitím tzv. Mendelsohna manévru a posturálních změn (předklon hlavy při polykání). Z medikace jsou vhodná v případě hypersalivace anticholinergika (skopolamin, amitriptylin), při sekrečním nedostatku N-acetylcystein. Při škytavce je doporučována kombinace baclofenu, domperidonu a blokátorů protonové pumpy (omeprazol) (21).

Z poruch vyprazdňování střev, je častější **obstipace**, které je nutné předcházet dodržováním pitného režimu, dietou s dostatečným množstvím vlákniny a tělesnou aktivitou. Důležité je posilování svalů stěny břišní, jejich častá ochablost se spolupodílí na obtížném vyprazdňování. Doporučovaná jsou změkčující a objemová laxativa, v případě těžké zácpy pak kontaktní, osmoticky aktivní a střevní motilitu stimulující léčiva. V případě poruch **kontinence stolice** jsou opět na prvním místě režimová a dietní opatření, častá je intolerance sorbitolu, laktózy a fruktózy, které je nutno vyloučit. Účinné je posilování svalů pánevního

dna, při kterém je možné využít i techniky bio-feed-backu. Z medikace pak podáváme opioidní anticholinergika loperamid nebo diphenoxylat (4).

Časté jsou i **kardiovaskulární symptomy** (10–50%) (22) ortostatické hypotenze, poruchy srdečního rytmu, které je nutno řešit ve spolupráci s internistou. Byl popsán i případ fatální dysautonomie při kmenové atace. Léčba je svízelná i vzhledem k útlumu hypotalamo-hypofyzární osy v důsledku chronické kortikoterapie (11).

### 8. Třes a jiné dyskineze

**Třes** je u RS převážně mozečkového původu. Může jej ovlivnit clonazepam, metipranolol, primidon či ondansetron, eventuálně oblíbená antiepileptika (carbamazepin) (5). Ke zvážení je hluboká stimulace jader talamu. Z ostatních dyskinetických poruch se u RS častěji vyskytuje **RLLS** (až 2x častěji než v běžné populaci), dobře reaguje na klasickou léčbu L-DOPA či jejími agonisty (15).

### 9. Režimová a dietní opatření, prevence infekcí

Udržování dostatečné fyzické kondice je samozřejmostí, stejně jako zdravá životospráva obsahující vitaminy v přirozené podobě (ovoce, zelenina). Některé internetové zdroje udávají různé druhy diet od bezlepkové až po tzv. paleolitickou dietu. Jejich dodržování však nemůžeme obecně doporučit. Ve velké oblíbenosti jsou potravinové doplňky například nenasycené mastné kyseliny (omega 3 a 6). Jejich účinek na ovlivnění průběhu nemoci nebyl prokázán, ale jejich užívání je relativně bezpečné. Opatření je třeba u nemocných s poruchou srážlivosti či při užívání antiagregační a antikoagulační medikace, jejíž účinek mastné kyseliny zvyšují.

Prevence infekcí rozumným chováním v rizikovém období je základním opatřením, dále virózám

předcházíme preventivním užíváním antivirotik. Nejrozšířenější je amantadin 100–300 mg/d, který doporučujeme v rizikovém období od října do dubna.

Bohužel na něj po čase vzniká rezistence. V tomto případě či při jeho intoleranci přímo při epidemii chřipky podáváme (maximálně 1 měsíc) preventivně oseltamivir (75 mg 1x d) či zanamivir (2 vdechy/d). Očkování není obecně doporučováno pro riziko aktivace imunitního systému a vzniku ataky. V případě infekčního onemocnění je nutný klidový režim, důsledné snižování teploty a včasné nasazení antibiotik k zabránění bakteriální superinfekce na oslabených sliznicích. Při opakovaných infekcích ve spolupráci s imunologem podáváme intramuskulární imunoglobuliny, většinou po 2–3 týdnech.

Eventuálně nasazujeme intravenózní imunoglobuliny (IVIG) 15 g á 1 měsíc, jako druhou linii DMD.

### Závěr

Symptomatická léčba širokého spektra potíží u roztroušené sklerózy nemůže být v takto krátkém sdělení zcela vyčerpána. Neměli bychom na ni zapomínat, ale také musíme pečlivě vážit přínos a rizika vedlejších účinků léků. Rozhodnutí o léčbě a jejím typu je nutné konzultovat s nemocným a jeho volbu respektovat.

### MUDr. Marta Vachová

MS centrum Nemocnice Teplice, Neurologické oddělení  
Krajská zdravotní a. s. – Nemocnice Teplice o. z.  
Duchcovská 53, 415 29 Teplice  
e-mail: martava@email.cz

### Literatura

1. Araki I, Matni M, Ozawa K, et al. Relationship between urinary symptoms and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 1010–1015.
2. Blaivas JG. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology* 1980; 30: 12–18.
3. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 283–288.
4. Crayton HJ, Rossman HS. Managing the Symptoms of Multiple Sclerosis: A Multimodal Approach. *Clin Therap* 2006; 4: 445–460.
5. Coyle PK, Hammad MA. Atlas of Multiple Sclerosis. London: Science Press Ltd. 2003. 86 s.
6. Durmus H, Kurtuncu M. Epileptic seizures in multiple sclerosis. *ECTRIMS Praha*. 2007
7. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, et al. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004; 62: 586–590.
8. Feinstein A. The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis. Second Edition, Cambridge University Press 2007.
9. Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. The effect of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999, 5: 323–326.
10. Frohman E, Solomon D, Zee DS. Vestibular dysfunction and nystagmus in Multiple Sclerosis. *Int MSJ* 1997; 3: 87–99.
11. Frontoni M, Guibilei F. Autonomic dysfunction in MS. *Int MSJ* 2000; 3: 79–87.
12. Henze T. What Is New in Symptom Management? *Int MSJ* 2007; 14: 22–27.
13. Hoffmann V, Kuhn W, Schimrigk S, et al. Repeat intrathecal triamcinolone acetonide application is beneficial in progressive MS patients. *Eur J Neurol* 2006; 13: 72–76.
14. Höschl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie (2. doplněné a opravené vydání). Praha: Tigris, 2004.
15. Hutton G, Suarez G, et al. Is rest legs syndrom more frequent and severe in the multiple sclerosis population? Praha: ECTRIMS 2007.
16. Krhut J, Hradílek P, Mainer K, Zapletalová O. Funkce horních močových cest u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Urolog. pro Praxi* 2006: 27–31.
17. Krhut J, Hradílek P, Mainer K, Zapletalová O. Nové schéma v diagnostice a terapii dysfunkcí dolních močových cest u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Urolog. pro Praxi* 2005: 209–212.
18. Landtblom AM. Treatment of erectile dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 931–935.
19. Madersbacher H. Blasenentleerung ohne Hilfsmittel. In: Stöhrer MPH, Maderbacher H (eds.). Blasenlahmung. Stuttgart: Thieme, 1984.
20. Miller A, Bourdette D, et al. Multiple Sclerosis. *Continuum* 1999; 5: 7–185.
21. Prosiel M, Schelling A, Wagner-Sonntag E. Dysphagia and Multiple Sclerosis. *Int MSJ* 2004; 11: 22–31.
22. Richards RG, Sampson FC, et al. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Asses* 2002; 6: 1–73.

## 2. ročník

# SYMPÓZIUM PRAKTICKEJ NEUROLOGIE

## Neurologia pre prax

23. – 25. október 2008

Hotel Sitno, Vyhne