

# Současné možnosti léčby roztroušené sklerózy

MUDr. Eva Meluzínová

Centrum pro demyelinizační onemocnění, Neurologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Ve světle nových poznatků o patogeneze roztroušené sklerózy se v posledních 15 letech výrazně změnil přístup k terapii. Dlouhodobá imunomodulační léčba je zahajována co nejdříve – k největší axonální ztrátě dochází v prvních pěti letech onemocnění a jen včasná terapie tak může zabránit postupující invalidizaci pacienta. Od roku 2009 jsou i v ČR k dispozici preparáty z řady interferonů-beta, které je možno u pacientů ve vysokém riziku rozvoje nemoci podat již po prvním klinickém příznaku. Při přetrvávající aktivitě choroby je léčba eskalována buď převedením na monoklonální protilátku natalizumab, nebo podáním pulzní kombinované imunoprese s cystostatiky. V případech, kdy i poté přetrvává vysoká aktivita choroby, je indikována imunoablace s podporou autologních hematopoetických kmenových buněk. Zlatým standardem léčby ataky zůstává nadále intravenózně podaný metylprednisolon. Do komplexní péče o nemocné patří současně léčba symptomatická a rehabilitace.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, ataka, klinicky izolovaný syndrom, metylprednisolon, interferon-beta, glatirameracetát, natalizumab, mitoxantron.

## Current options in the treatment of multiple sclerosis

Within last 15 years the treatment approach to multiple sclerosis (MS) has been substantially changed in accordance with the recent knowledge about its etiopathogenesis. Intravenous administration of high-dose methylprednisolone still remains the first choice in the treatment of MS relapses. Between relapses immune system modifying therapy should be started early in the course of the disease as the major axonal loss appears in this period and early treatment can protect patients from subsequent disability. Since 2009, some of interferon-beta products are indicated even in cases of clinically isolated syndrome when the risk of MS development is deemed to be high. When the disease activity is not effectively suppressed by interferon-beta the treatment should be switched to either monoclonal antibody natalizumab, or to pulse-therapy with immune suppressive and cytostatic agents. When these approaches fail immune ablative autologous haemopoetic stem cell transplant is an option in some well selected cases. Symptomatic treatment and continuing physiotherapy are still an important and inevitable part of comprehensive approach.

**Key words:** multiple sclerosis, relaps, clinically isolated syndrome, methylprednisolone, interferon-beta, glatirameracetate, natalizumab, mitoxantrone.

## Seznam zkratk

BDNF – brain derived neurotrophic factor  
 CIS – clinically isolated syndrom, klinicky izolovaný syndrom  
 DMD – disease modifying drugs, imunomodulační léky  
 EDSS – Expanded Disability Status Scale, rozšířená škála stupně postižení (Kurtzkeho škála)  
 GA – glatirameracetát  
 HEB – hematoencefalická bariéra  
 IFN- $\beta$  – interferon- $\beta$   
 MBP – myelin bazický protein  
 NABs – neutralizing antibodies, neutralizační protilátky  
 OB – oligoclonal bands, oligoklonální pásy  
 PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie  
 PP-RS – primárně progresivní roztroušená skleróza  
 RR-RS – relabující-remitující roztroušená skleróza  
 RS – roztroušená skleróza  
 TPMT – tiopurinmetyltransferáza

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění mozku a míchy, při kterém

dochází zánětlivým procesem k současné destrukci myelinu i axonů. Onemocnění se obvykle manifestuje mezi 20. a 40. rokem věku a častěji postihuje ženy v poměru 2:1. Prevalence této choroby v ČR je 100–130 obyvatel na 100 000. Etiopatogeneze nemoci není stále zcela objasněna – předpokládá se účast genetické predispozice v kombinaci s vlivem zevních faktorů. Spouštěcím mechanismem autoimunitního procesu může být interkurentní infekce, vakcinace, případně dlouhotrvající stres.

Dalším z faktorů ovlivňujícím výskyt RS je zeměpisná šířka. Četnost onemocnění narůstá směrem od rovníku k pólům, například ve Skotsku a v Kanadě je prevalence onemocnění vyšší než u nás – 220/100 000 obyvatel. Významným faktorem podmiňujícím tuto geografickou závislost je patrně množství vitamínu D v organizmu, které směrem k pólům klesá (Ascherio et al., 2010).

## Patogeneze

V průběhu onemocnění se převážně v bílé hmotě centrálního nervového systému objevují zánětlivé infiltráty, tvořené T lymfocyty, makrofágy a B lymfocyty. Aktivace T lymfocytů probíhá nejspíše v krčních lymfatických uzlinách. Lymfocyty

pak pronikají do CNS za účasti adhezivních molekul. Pomocí vazby molekuly alfa-4 integrinu na povrchu lymfocytů s odpovídajícími molekulami na povrchu cévní stěny přilnou k endotelu, a tím je umožněn jejich průnik přes hematoencefalickou bariéru (HEB). V bílé hmotě CNS se pak aktivované lymfocyty podílejí na tvorbě perivaskulárních infiltrátů, ve kterých dochází jak k poškození myelinu, tak k časnému poškození axonů (Trapp et al., 1998). Ztráta myelinu a zejména nevratné poškození axonů vede k atrofii CNS, klinickým korelátem je postupující invalidizace pacienta.

## Klinické příznaky

Charakteristickým projevem onemocnění je ataka, která je definována vznikem nových nebo zhoršením stávajících příznaků, které trvají déle než 24 hodin. Za ataku nepovažujeme tyto symptomy, pokud jsou spojeny s horečnatým stavem při probíhající akutní infekci.

Zpočátku se objevují ataky, které většinou úplně odezní. V této fázi onemocnění (relabující-remitentní, RR-RS) hraje hlavní roli aktivovaný imunitní systém. Choroba postupně přechází do stadia sekundárně-progredientního (SP-RS), kde zánětlivé změny jsou již méně výrazné, pře-

Neurol. prax 2010; 11(5): 303–307

vládají mechanismy degenerativní a průběh choroby již nelze ovlivnit účinnými protizánětlivými léky. Odlišná je primárně progresivní forma (PP-RS) postihující přibližně 15 % pacientů. V její patogeneze převažuje již od počátku onemocnění neurodegenerace nad zánětem, neurologický deficit narůstá od počátku onemocnění a ataky nejsou přítomny. Na rozdíl od RR-RS postihuje tato forma rovnoměrně obě pohlaví a začíná obvykle ve vyšším věku.

V roce 2001 byla skupinou odborníků vedenou W. I. McDonaldem definována a následně v roce 2005 revidována diagnostická kritéria RS (McDonald WI et al., 2001; Polman Ch et al., 2005). Definitivní diagnóza RS je podle těchto kritérií určena průkazem diseminace zánětu v prostoru a v čase. Pokud je diagnóza stanovena z klinického obrazu, musí nemocný prodělat aspoň dvě ataky v odstupu nejméně jednoho měsíce s projevem postižení dvou různých oblastí CNS. Diagnózu RR-RS lze stanovit již po prvním klinickém příznaku (CIS, clinically isolated syndrom), a to dle vývoje nálezů na MRI mozku a míchy. Objeví-li se v odstupu aspoň 30 dnů od předchozího vyšetření nové ložisko, jsou dle revidovaných diagnostických kritérií splněny podmínky pro stanovení diagnózy RS. Tento postup vychází z publikovaných prací prokazujících, že MRI ozřejmí 3–10× více nových ložisek, než kolik proběhne klinických atak (Filippi M, Grossman R, 2002).

Nedílnou součástí diagnostického procesu je vyšetření mozkomíšního moku. Počet buněk může být v mezích normy. Pokud nacházíme zmnožené lymfocyty, pak jejich hodnota nepřesahuje 50/mm<sup>3</sup>. V diferenciálním obrazu je typická příměs plazmocytů a aktivovaných lymfocytů. Hodnota celkové bílkoviny nebývá zvýšena. Nejdůležitější je vyšetření oligoklonálních páسů (OB) metodou izoelektrické fokuzace. Jedná se o imunoglobuliny třídy IgG, které jsou produkovány klonovými aktivovanými lymfocyty. Jejich přítomnost není specifická jen pro RS, na druhé straně negativní výsledek nutí k diferenciálně diagnostické úvaze. Vyšetření se provádí současně v séru a v likvoru. U pacientů s RS na rozdíl od systémových autoimunit jsou přítomny jen v likvoru. Vyšetření protilátek proti některým patogenům v likvoru může nepřímo prokázat přítomnost infekčního agens, které by v některých případech mohlo být příčinou podobných klinických příznaků.

## Terapie

V posledních letech došlo k zásadní změně v přístupu k terapii RS. Léčba musí být podávána trvale, souběžně jsou léčeny akutní exacerbace – ataky (Paty DW et al., 1999; Karussis D et al.,

2006). Je kladen vysoký důraz na časné zahájení léčby. Díky tomu je možno u některých pacientů zpomalit rozvoj atrofie CNS.

## Léčba ataky

Při atace je indikované intravenózní podání metylprednisolonu – obvykle v dávce 1 g denně do celkové dávky 3–5 g. Léčbu ataky zahajujeme co nejdříve. Metylprednisolon je možno podávat ve většině případů ambulantně. Za hospitalizace jej podáváme u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, hypertenzí, léčeným diabetem a také u nemocných s anamnézou psychiatrického onemocnění. Zároveň s metylprednisolonem by měly být podávány blokátory H<sub>2</sub> receptorů nebo protonové pumpy k ochraně žaludeční sliznice.

## Dlouhodobá léčba

Dlouhodobá léčba vede k omezení zánětlivé aktivity. Tím dochází k omezení počtu a intenzity relapsů a ke zpomalení progresu choroby. Pokud po stanovení diagnózy RR-RS pacient nespĺňuje indikační kritéria k léčbě léky první volby zahajujeme kombinovanou perorální imunosupresi. Většinou podáváme azathioprin v dávce 50–100 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou steroidů (ekvivalent 5–10 mg Prednisonu). Před zahájením terapie azathioprinem vyšetřujeme genomovou DNA na přítomnost alelických variant enzymu tiopurinmetyltransferázy (TPMT). Pacienti, kteří mají nefunkční variantu enzymu, mohou být díky hromadění toxického metabolitu ohroženi vzácnou komplikací léčby azathioprinem – útlumem kostní dřeně. U nemocných se stanovenou diagnózou RR-RS a vysokou aktivitou choroby podáváme léky první volby. Patří mezi ně interferony-β (IFN-β) a glatirameracetát (GA). Skupina těchto imunomodulačních léků je nazývána DMD (Disease Modifying Drugs). Ačkoli se v mechanismu účinku tyto léky navzájem liší, výsledky klinických studií prováděné u pacientů léčených IFN-β i GA jsou obdobné a ve 30 % snižují počet relapsů ve srovnání s placebem.

IFN-β je přirozený cytokin, který je produkován fibroblasty. Jeho hlavní úlohou je blokovat interferon-γ. Má zároveň antiproliferativní efekt na lymfocyty, snižuje působení tumor nekrotizujícího faktoru. Často jsou tyto léky podávány souběžně v kombinaci s perorální imunosupresi.

IFN-β používané k léčbě RR-RS jsou IFN-β 1a (Avonex<sup>®</sup>, Rebif 22<sup>®</sup> nebo Rebif 44<sup>®</sup>) a IFN-β 1b (Betaferon<sup>®</sup>). Jsou autoaplikovány pacienty většinou subkutánně krom Avonexu<sup>®</sup>, který je určen k intramuskulárnímu podání. K typickým nežádoucím účinkům léčby IFN-β patří tzv. flu-like syndrom, kdy po vpichu IFN-β dochází k rozvoji

chřipkových příznaků. Ty lze většinou úspěšně zvládnout podáním nesteroidních antiflogistik. Další nežádoucí účinky představují lokální reakce v místě vpichu vzácně až s rozvojem nekrózy, deprese, lymfopenie nebo trombocytopenie. Někdy může dojít k rozvoji autoimunitní hepatitidy či autoimunitní tyreoiditidy, proto jsou nutné pravidelné laboratorní kontroly. Interferony jsou látky bílkovinné povahy a jejich antigenní působení může v závislosti na podávaném preparátu u 2–20 % pacientů vyvolat tvorbu neutralizačních protilátek (NABs). Ty mohou snížit biologickou účinnost IFN-β, a tím mohou vést k úplné ztrátě jeho léčebného účinku. Další podávání takového léku je za této situace dle výsledků některých studií shodné s podáváním placeba (Bertolotto, 2009). Tvorba NABs nastupuje obvykle za 6–18 měsíců po zahájení léčby. Zřetelný pokles léčebného působení IFN-β podmíněný tvorbou NABs se klinicky projeví v průměru po 18–24 měsících léčby. Vzhledem k těmto skutečnostem doporučila skupina expertů Evropské neurologické společnosti (ENS) v roce 2005 a 2009 formou guidelines týkajících se léčby RS vyšetření NABs jako nezbytnou podmínku léčby přípravky ze skupiny IFN-β (Hartung et al., 2007). Panuje shoda v tom, že je velmi důležité vyšetřit NABs u pacientů léčených IFN-β za 6 měsíců a při negativitě opakovat za 12 měsíců po jejich nasazení.

Z předběžných výsledků studie prováděné u pacientů léčených IFN-β v ČR se zdá, že v naší populaci je tvorba NABs nižší ve srovnání s údaji v literatuře (Bertolotto 2009; Bojar et al., 2010). Dalším lékem první volby je glatirameracetát (Copaxone<sup>®</sup>), který má zcela odlišný mechanismus účinku. Sekvence aminokyselin tvořících GA je podobná myelinbazickému proteinu (MBP). Dochází k vazbě GA na MHC molekulu antigenprezentující buňky a GA pak působí jako falešný antigen. Touto vazbou jsou stimulovány Th2 subpopulace lymfocytů, které produkují protizánětlivé cytokiny (zejména IL-10) a růstový faktor BDNF (brain derived neurotrophic factor), který přispívá k ochraně axonů (Aharoni R et al., 2003).

V České republice jsou pro DMD přesně stanovená indikační kritéria k zahájení i k ukončení terapie. Tato nákladná léčba je zahájena u pacientů s RR-RS, u kterých došlo buď ke vzniku dvou atak v posledním roce, nebo tří atak v posledních dvou letech. Další podmínkou pro zahájení této terapie je malá invalidita nemocného, kdy v Kurtzkeho škále EDSS nepřesahuje stupeň 4,5 (nemocný je schopen ujít bez opory do prvního odpočinku alespoň 300 m). Léčba DMD je většinou kombinována s výše uvedenou perorální imunosupresi.

Během roku 2009 byla rozšířena indikace k zahájení dlouhodobé léčby IFN- $\beta$  pro pacienty po klinicky izolovaném syndromu (CIS). Tuto důležitou změnu v přístupu k terapii podporují nové poznatky o patogenезi RS, které lze shrnout parafrází oblíbeného výroku „Time is brain“ – v tomto případě „Time is axon.“ Klinickými studiemi bylo zjištěno, že včasná léčba podaná nemocným ve vysokém riziku dalšího rozvoje RS, může oddálit vznik další ataky v následujících pěti letech až o 60 % a významně oddálí i přechod do stadia sekundární progresse (Comi et al., 2001; Kappos et al., 2006).

Podmínkou pro zahájení této terapie po CIS je vysoké riziko dalšího rozvoje RS, t. j. klinický příznak doprovázený současným nálezem nejméně dvou (typických) lézí na MRI mozku a míchy a alespoň dvou oligoklonálních pásů v mozkomíšním moku.

Pokud nemocný s RR-RS již léčený DMD na léčbu neodpovídá a/nebo trpí velmi rychle progresující formou je nutno léčbu eskalovat (Kappos et al., 2007). V roce 2006 byl uveden na trh v USA a v zemích EU natalizumab (Tysabri®), od roku 2007 je tento lék k dispozici v České republice. Natalizumab je humánní monoklonální protilátka, která se váže na alfa-4 podjednotku VLA integrinu. Ten je exprimován na povrchu aktivovaných lymfocytů a má zásadní úlohu při průniku lymfocytů cévní stěnou do cílového orgánu. V případě RS tak umožňuje přechod aktivovaných lymfocytů přes hematoencefalickou bariéru do CNS. Navázáním natalizumabu je tato migrace blokována. Zároveň dochází k inaktivaci lymfocytu a často i k jeho apoptóze. Data z předregistračních studií prokázala vyšší účinnost natalizumabu ve srovnání s dosavadními léky první volby. Došlo k 68% poklesu relapsů, k 54% redukci progresse disability, k 92% redukci počtu Gd enhancujících lézí na MRI (Kapos et al., 2007). Natalizumab se podává 1x měsíčně v intravenózní infúzi v dávce 300 mg.

Léčba je dobře snášena, mezi nežádoucí účinky se řadí alergická reakce, která se vyvinula u 4 % pacientů vždy do dvou hodin po podání většinou již 2. infuze.

Z dat předregistračních studií vyvinulo 6 % pacientů během prvních šest měsíců neutralizační protilátky (NAbs). Jejich vazbou na receptor natalizumabu dochází k trvalé ztrátě účinnosti, a proto je nutné léčbu při zjištění NAbs pozitivitě ukončit.

Závažný nežádoucí účinek je našťastí pozorován jen u velmi malého počtu léčených pacientů.

Vzácně může totiž dojít k rozvoji progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) způsobené oportunním patogenem JC virem. Tento virus

se množí v oligodendrocytech a astrocytech a způsobuje rozsáhlé demyelinizace bílé hmoty CNS. Klinicky může být počátek onemocnění, který se projevuje poruchou zraku, centrální hemiparézou a/nebo poruchou psychiky, zaměněn za ataku RS. Má ale odlišný nálezný splyňujících rozsáhlých demyelinizačních změn na MRI, nedochází k enhancementu po podání gadolinia. Onemocnění vede během několika měsíců k fatálnímu konci. Příčina vzniku PML u nemocných léčených natalizumabem není zcela jasná, uvažuje se o zablokování imunitního dohledu lymfocytů v CNS blokadou jejich přestupu přes hematoencefalickou bariéru. Dle posledních poznatků se uvádí, že PML se vyskytla u pacientů léčených natalizumabem alespoň 24 měsíců. Ke dni 2. 7. 2010 je natalizumab podáván celkem 67 700 pacientům, z toho PML vyvinulo 58 nemocných, tedy < 1/1 000. V současné době je výskyt PML předmětem intenzivního výzkumu, hledají se cesty jak předem odhalit pacienty, u nichž je potenciální riziko rozvoje tohoto velmi závažného onemocnění.

U pacientů s maligní formou onemocnění, kde selhala ostatní léčebná schémata, může být indikována intenzivní imunoablace s podporou autologních hematopoetických kmenových buněk. Principem této metody je vyplavení kmenových CD34+ buněk z kostní dřeně do periferní krve pomocí růstových faktorů. Kmenové buňky se poté sesbírají leukaferézou z periferní krve. Následně se podanou chemoterapií odstraní veškeré buňky bílé krevní řady a pacientovi se vrátí jeho původní kmenové buňky. Krevní obraz se obnovuje do 14 dnů od vrácení kmenových buněk. Po dobu chemoterapie až do obnovy krevního obrazu je pacient hospitalizován na transplantační jednotce. Nezbytnou součástí této metody je intenzivní rehabilitace. Výsledky multicentrické studie na souboru cca 300 pacientů v Evropě jsou příznivé: 60 % pacientů zůstalo po dobu 6 let bez progresse. Mortalita v tomto souboru byla 2,3 % (Krasulová, Havrdová, 2008).

Mezi léky druhé volby u velmi aktivní formy RR-RS a na samém počátku sekundární progresse patří pulzní kombinovaná imunosuprese s cytotatiky. Mezinárodně uznávaným lékem volby, který schválila FDA, je mitoxantron (Refador®). Podává se dle stanovených schémat v kombinaci s metylprednisolonem. Vzhledem k jeho potencionální kardiotoxicitě je zapotřebí v průběhu léčby monitorovat pomocí echokardiografie srdeční ejekční frakci. Dalším závažným nežádoucím vedlejším účinkem je riziko indukce akutní promyelocytární leukémie. Proto je dle posledních poznatků doporučována maximální kumulativní dávka jen

100 mg/m<sup>2</sup> (Hartung et al., 2002; Tichá et al., 2003; Fox, 2006; Rieckmann, 2009).

Dalším dříve často podávaným cytostatikem k léčbě RS v ČR je cyklofosfamid (Endoxan®). V dávkování cyklofosfamidu tradičně vycházíme z tzv. Harvardského schématu. Nicméně studie prováděné s tímto lékem nebyly dostatečně rozsáhlé. Kumulativní dávka by neměla přesáhnout 80–100 g (Weiner HL, Cohen JA, 2002). V současné době je aplikace cyklofosfamidu omezena buď na krátkodobé podávání v případě předléčení u nemocných s vysoce aktivní formou RS ke stabilizaci před zahájením terapie DMD, nebo na samém počátku sekundární progresse, kde je přítomná zánětlivá aktivita vyjádřená atakami. Pacienta je nutno poučit o vedlejších účincích léčby. Lék podáváme intravenózně v úvodní dávce 800 mg/m<sup>2</sup> společně s 1 g metylprednisolonu. Další dávky se řídí dle kontrol krevního obrazu.

Při nedostatečném efektu této terapie ve stadiu chronické progresse imunosupresivní léčbu postupně ukončujeme a nahrazujeme ji jen terapií symptomatickou.

## Léčba primární progresse

Klasická protizánětlivá terapie je vzhledem k převládající degeneraci nad zánětem jen velmi málo účinná. Přestože terapie není podložena výsledky klinických studií, je vhodné vyzkoušet léčbu používanou v počátečním stadiu sekundární progresse.

## Terapie symptomatická

### Deprese

Deprese bývá pozorována velmi často u pacientů s RS. Nejčastěji bývá reaktivní v rámci reakce na rozvoj onemocnění. Může být rovněž přímým důsledkem probíhajícího chorobného procesu nebo jako projev nežádoucích účinků podávané léčby (steroidy, interferony). K léčbě se většinou používají antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Nezbytnou součástí léčby je psychoterapie se snahou o aktivizaci nemocného.

### Spasticita

Pro léčbu spasticity je zásadní dlouhodobá dobře vedená fyzioterapie. Z léků se používají myorelaxancia. Nejčastěji baclofen v denní dávce 5–80 mg, někdy v kombinaci s tizanidinem dávce 2–24 mg denně dle tolerance. Protože tyto dva léky působí na různých místech, lze je kombinovat, což umožní dosažení terapeutického efektu s nižší dávkou. Ve stadiu klinických studií je lihový extrakt



z konopí. U těžké spasticity zejména adduktorů stehen lze v určitých případech použít lokální aplikace botulotoxinu. U extrémně vystupňované spasticity dolních končetin je možné zvažovat implantaci baclofenové pumpy (Štětkařová et al., 2007).

### Sfinkterové potíže

Projevují se častým nucením na močení, urgencí, inkontinencí na jedné straně a retencí na straně druhé. Léčba je vedena urologem na základě výsledku urodynamického vyšetření. Užívají se různé kombinace spasmolytik, myorelaxancií, anticholinergik. Při postmikčním reziduu nad 100 ml je doporučována čistá intermitentní autokatetrizace.

### Erektivní dysfunkce

K léčbě se používají se inhibitory fosfodiesterázy (sildenafil, tadalafil, vardenafil).

### Neuralgie

Příznaky mohou příznivě ovlivnit některá antiepileptika (gabapentin, pregabalin nebo karbamazepin), někdy v kombinaci s antidepresivy. Při farmakorezistentní neuralgii trigeminu lze indikovat stereotaktické ozáření kořene nervu gama nožem.

### Fyzioterapie

Fyzioterapie je nezbytnou součástí komplexní léčby pacientů s RS. Pozitivně ovlivňuje jednotlivé symptomy onemocnění, fyzickou zdatnost pacienta, jeho psychiku, kognitivní a další funkce. U nemocných s minimálním motorickým deficitem je důležité udržení dobré fyzické kondice pravidelným samostatným cvičením, procházkami, jízdou na rotopedu, na kole. Tam, kde došlo k rozvoji motorického deficitu, je indikovaná cílená rehabilitace se zaměřením na posílení postižených svalových skupin.

### RS a gravidita

Těhotenství je obdobím imunotolerance. Rozsáhlá evropská multicentrická prospektivní studie (PRIMS) na 227 těhotných s RR-RS prokázala, že dva roky po porodu byly relapsy stejně četné jako v období dvou let před porodem. Jejich počet byl nejvyšší v prvních třech měsících po porodu a pravděpodobnost jejich vzniku v tomto období závisela na aktivitě choroby před otěhotněním (Vukusic et al., 2004).

Studiemi bylo zjištěno, že zejména během 2. a 3. trimestru se uplatní příznivý protizánětlivý efekt stoupající hladiny estriolu. Rizikové může být období během porodu a šestinedělí, kdy dochází k prudkým výkyvům hladin hormonů. V důsledku

laktace navíc stoupá hladina prozánětlivě působícího prolaktinu. Pokud je ale těhotenství plánované, nemocná je ve stabilizovaném stavu a léky, které mohou ovlivnit nitroděložní vývoj plodu byly vysazeny včas, probíhá gravidita bez větších potíží. Ke snížení peripartálního rizika se podávají intravenózní imunoglobuliny v dávce 150 mg/kg do 24 hodin po porodu. U stabilizovaných pacientek se během prvních šesti měsíců po porodu intravenózní imunoglobuliny podávají v měsíčních pulzech ve stejné dávce. Tato léčba je velmi dobře tolerována a na přechodnou dobu umožňuje kojenní. Po ukončení laktace nemocná přechází na původní terapii, kterou dostávala před graviditou.

### Závěr

Přestože se v posledních 15 letech výrazně změnily terapeutické možnosti v léčbě RS, kauzální terapie není stále k dispozici. Využitím moderní léčby lze příznivě ovlivnit časné stadium onemocnění, kdy hraje největší roli v patogeneze zánětlivá komponenta. Proto je zapotřebí zvažovat první projev RS v diferenciálně diagnostické úvaze a při splnění indikačních kritérií zahájit podávání adekvátní terapie. Tím lze příznivě ovlivnit průběh onemocnění a předejít nevratné axonální ztrátě a narůstající invalidizaci pacienta.

### Poznámka

Při přípravě podkladů k článku jsem vycházela z požadavku redakce poskytnout neurologům působícím v běžné terénní praxi informaci o současných možnostech a indikacích moderní léčby RS dostupné v ČR. Neuváděla jsem proto léky, které zatím nejsou v ČR dostupné, navíc v tomto periodiku byl obsáhlý článek o nových možnostech léčby RS publikován v loňském roce (Váchová, 2009).

### Literatura

- Aharoni R, Kayhan B, Eilam R, Sela M, Arnon R. Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(24): 14157–14162.
- Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010; 9(6): 599–612.
- Bertolotto A. Implications of neutralising antibodies on therapeutic efficacy. *J Neurol Sci*. 2009; 277(Suppl 1): S29–32.
- Bojar M, Meluzínová E, Libertínová J, Zajac M, Mináriková M. Závěrečná zpráva o řešení programového projektu IGA Ministerstva zdravotnictví České republiky „Detekce neutralizačních protilátek proti interferonům beta u pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšni léčených interferony beta I-a a beta I-b. Klinický a farmakoekonomický význam.“ 2010.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seelndrayers P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR. Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001; 357(9268): 1576–1582.
- Filippi M, Grossman RI. MRI techniques to monitor MS evolution: the present and the future. *Neurology* 2002; 58(8): 1147–1153.

7. Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther*. 2006; 28(4): 461–474.

8. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002; 360(9350): 2018–2025.

9. Hartung HP, Polman C, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Havrdova E, Hemmer B, Hillert J, Kappos L, Kieseier B, Killestein J, Malcus C, Comabella M, Pachner A, Schellekens H, Sellebjerg F, Selmaj K, Sorensen PS. Neutralising antibodies to interferon beta in multiple sclerosis: expert panel report. *J Neurol*. 2007; 254(7): 827–837.

10. Havrdová. Možnosti farmakologické léčby klinicky izolovaného syndromu, *Farmakoterapie* 2009; 6: 629–635.

11. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–1249.

12. Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, Miller D, Polman CH, Ravnborg M, Hauser SL, Rudick RA, Weiner HL, O'Connor PW, King J, Radue EW, Yousry T, Major EO. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6: 431–441.

13. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, Boiko A, Chofflon M, Fazekas F, Freedman M, Gebeily S, Gouider R, Havrdova E, Jakab G, Karabudak R, Miller A. International Working Group for Treatment Optimization in MS. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol*. 2006; 13(1): 61–71.

14. Krasulová E, Havrdová E. Současná léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy a perspektivy do budoucna, *Klin Farmakol* 2008; 22(1): 23–29.

15. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinschenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50: 121–127.

16. Paty DW, Hartung HP, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. *Eur J Neurol* 1999; 6(suppl 1): S1–S35.

17. Rieckmann P. Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009; 277(Suppl 1): S42–45.

18. Štětkařová I, Šroubek J, Vrba I, Peregrin J, Havrdová E. Jednorázové intratékální podání baklofenu a následně zavedení pumpového systému v léčbě těžké spasticity u osob s roztroušenou sklerózou. *Čes Slov Neurol Neurochir*. 1210–7859. 2007; 70(103(2)): 190–195.

19. Tichá V, Havrdová E, Nováková I, Horáková D. Mitoxantron v léčbě aktivní RS. *Čes Slov Neurol Neurochir*. 2003; 66/99(1): 31–37.

20. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278–285.

21. Váchová M. Era nových léků v terapii RS: *Neurol. pro praxi*. 2009; 10(5): 305–308.

22. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004; 127(Pt 6): 1353–1360.

22. Weiner HL, Cohen JA, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, Confavreux C. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Mult Scler*. 2002; 8(2): 142–154.

### MUDr. Eva Meluzínová

Centrum pro demyelinizační onemocnění, Neurologická klinika UK 2. LF a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
eva.meluzinova@fnmotol.cz

