

# DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ

# DEFINICE RS

- **ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA (RS)** je **CHRONICKÉ ZÁNĚTLIVÉ DEMYELINIZAČNÍ** onemocnění **CENTRÁLNÍHO** nervového systému.
- V patogenezi se v počátečních stádiích uplatňuje především **AUTOIMUNITNÍ ZÁNĚT**
- v pozdějších stádiích jde spíše o děje **NEURODEGENERATIVNÍ** (a to zčásti i nezávisle na zánětu).

# EPIDEMIOLOGIE RS

- PREVALENCE v ČR = 1/1000
- Jedna **Z NEJČASTĚJŠÍCH PŘÍČIN INVALIDITY MLADÝCH** osob v produktivním věku
- Mírný **NÁRŮST INCIDENCE** v posledních letech:
  - Kvůli lepším a dostupnějším dg. Metodám (zejm. MRI)
  - Obecně v rámci nárůstu incidence autoimunitních onemocnění ve vyspělých státech
- Většinou mezi **20-40 ROKEM** věku
- V malém procentu v dětství x naopak později
- **ŽENY** : mužům = **2:1** (jako ostatní autoimunitní onemocnění)

# EPIDEMIOLOGIE RS

- Výskyt závisí na **ETNICKÉM** původu a **GEOGRAFICKÉ** oblasti
- Nejčastější u **INDOEVROPSKÉ RASY**, zejména u osob skandinávského původu a **MÍRNÉHO PÁSMA**
- V Asii – častější neuromyelitis optica (Devicova choroba)
- U Afričanů velmi zřídka (nejsou ale přesné údaje)
- Minimální výskyt kolem rovníku
- **NÁRŮST VÝSKYTU SE ZEMĚPISNOU ŠÍŘKOU** (zřejmě souvisí se slunečním svitem a vlivem vitamínu D na imunitní systém – podobně jako u DM I, Crohna, některých typů rakoviny).
- Jasný je ale **I VLIV ETNIKA**: rozdíl v prevalenci na Sicílii (evropské obyvatelstvo) a Maltě (Maurové – 10x méně RS), přičemž oba ostrovy jsou ve stejné zeměpisné šířce

# RIZIKOVÉ FAKTORY

- **ETNIKUM + ZEMĚPISNÁ ŠÍŘKA**
- **POHLAVÍ**
- **GENETICKÉ FAKTORY** (nastavení imunitního systému k vychýlení rovnováhy zánětlivých a protizánětlivých mechanismů směrem k zánětlivé složce)
- **ZEVNÍ PROSTŘEDÍ** (vliv **INFEKČÍ** – nadměrně aktivují imunitní systém + zdroj antigenních mimikri= podobné vlastním antigenům jedince)
- **KOUŘENÍ** (↑ rizika vzniku RS i progresu mozku. atrofie při RS)
  
- **RIZIKA PRO VZNIK ATAKY:**
  - **INFEKCE X nadměrná AKTIVACE IMUNITNÍHO SYSTÉMU** (očkování)
  - **HORMONÁLNÍ VLIVY** (porod, menopauza)
  - **STRESS** obecně

# ETIOPATOGENEZE

- **MNOHOČETNÉ ZÁNĚTLIVÉ INFILTRÁTY** v CNS, zejména v bílé hmotě, obsahující autoagresivní lymfocyty (jejich iničiální aktivace proběhne zřejmě v rámci nějaké banální, spíše virové infekce v předchorobí na základě antigenních mimikri)
- V těchto ložiscích dochází k **ROZPADU MYELINU** (vč. části oligodendrocytů) + současně ke **ZTRÁTĚ AXONŮ**
- Při snížení zánětlivé aktivity v ložisku (např. vlivem terapie) **MŮŽE DOJÍT K REPARACI MYELINU** (činností zbylých oligodendrocytů)
- **NEJZÁVAŽNĚJŠÍ JE NIČENÍ VLASTNÍCH NERVOVÝCH VLÁKEN**  
několika mechanismy:
  - Obnažená vlákna vykazují změny, díky nim přitahují T-lymfocyty
  - Dalším mechanismem je vysoká energetická náročnost vedení vzruchu demyelinizovanými vlákny (které si musí vytvořit nové iontové kanály a přenos vzruchu tímto úsekem je velmi náročný, což vlákno vyčerpává).
  - Dále na vlákna excitotoxicky působí nadbytek glutamátu, který není v místě zánětu efektivně odklizen

# ETIOPATOGENEZE

- **ZÁNĚTLIVÁ AKTIVITA** je **NEJVÝRAZNĚJŠÍ V POČÁTEČNÍCH** stádiích vývoje onemocnění, kdy obvykle dominují demyelinizační změny
- Dříve se předpokládalo, že k postižení axonů dochází až později ve vývoji choroby (ve stadiu chronické progresse) a zpoč. jsou změny jen demyelinizační
- Aktuální studie (MR spektroskopie) prokazují, že k **AXONÁLNÍ ZTRÁTĚ DOCHÁZÍ JIŽ VE VELMI ČASNÝCH FÁZÍCH** vývoje onemocnění (nejvýraznější úbytek mozkové tkáně v rámci atrofie probíhá v prvních 5 letech, kdy je invalidita ještě minimální – zřejmě na úkor rezerv). Úbytek postihuje nejen bílou hmotu, ale dokonce více šedou.
- Ztráta axonů koreluje s kognitivním deficitem a rozhoduje o trvalé invaliditě nemocného
- K té přispívá i fakt, že po opakovaném poškození již **MYELIN NENÍ SCHOPEN OBNOVY**
- Trvalá ztráta myelinu, resp. jeho nedokonalá reparace a současné axonální postižení v zánětlivém ložisku jsou podkladem **NEKOMPLETNÍCH ÚZDRAV Z ATAK** u pacientů s RS

# KLINICKÝ OBRAZ

- **AKUTNÍ VZNIK** neurologických příznaků je způsoben **ZÁNĚTLIVOU DEMYELINIZACÍ CENTRÁLNÍCH DRAH** a s ní souvisejícím blokem vedení, které způsobí výpadek příslušné funkce
- O typu příznaků **ROZHODUJE ZEJMÉNA MÍSTO**, které je zánětem postižené:
  - tam, kde prochází více významných drah – např. v kmeni -dojde k rozvoji **POLYSYMPTOMATICKÉ** ataky
  - naopak např. u ložisek v okolí komor, kde nevedou důležité dráhy, se ataka klinicky **NEMUSÍ PROJEVIT VŮBEC**, nebo jen velmi nespecificky
- Vzhledem k tomuto faktu je klinická symptomatologie RS **VELMI VARIABILNÍ**



# OPTICKÁ NEURITIDA

= akutní zánět zrak. nervu, vede k poruše zrak. ostrosti, obv. reverzibilní

- většinou **AUTOIMUNITNÍ**, obvykle při RS, **KDE JE JEDNÍM Z NEJČASTĚJŠÍCH POČÁTEČNÍCH PŘÍZNAKŮ!!!**
  - riziko násl. Rozvoje RS po ojedinělé atace ON: 10-75%
- event. při Devicově chorobě, v rámci postinfekční nebo postvakcinační reakce, při vzdálenějších zánětech (tbc, syfilis...)
- obvykle **RETROBULBÁRNÍ**, event. intraokulární, příp. retrochiasmatická
- při recidiv.průběhu často oboustranná
- Prognóza: krátkodobě velmi dobrá (alespoň částečně reverzibilní), dlouhodobě dle event. rozvoje SM, při opak. průběhu vede k **ATROFII N. II. S TRVALOU PORUCHOU VIZU.**

# N. OPTICUS (N. II.) –OPT.NEURITIDA II

## Klinicky

- během hodin až dnů **PROGREDUJÍCÍ PORUCHA VIZU**: mlhavé vidění x výpadky zorného pole (nejč. centrální skotom) x až slepota
- Případně poruchy barevného vidění
- iniciálně často **bolesti za bulbem** při jeho pohybech.

## Diagnoza:

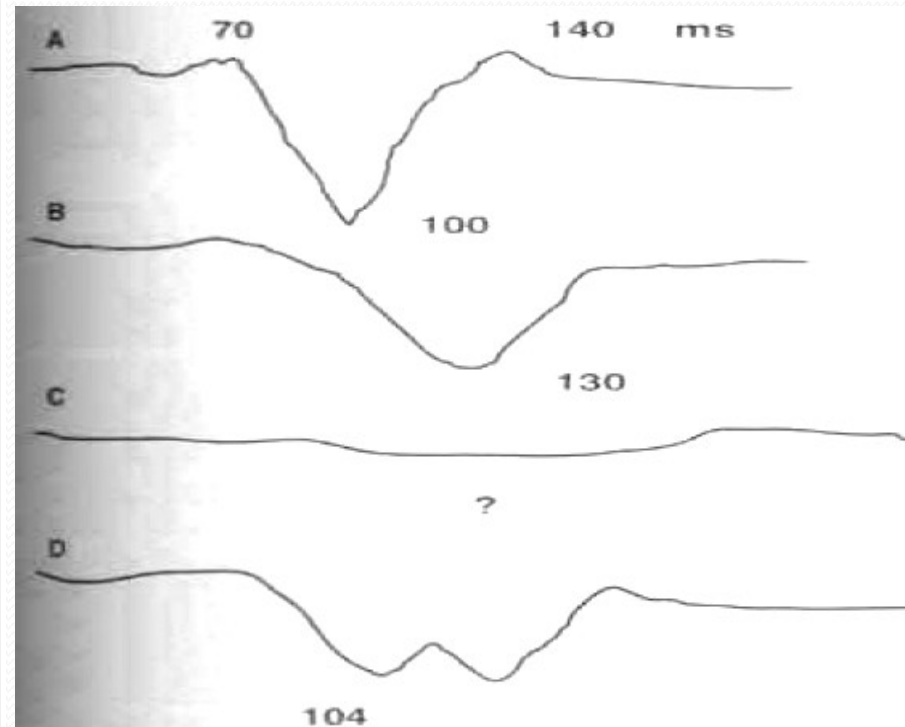
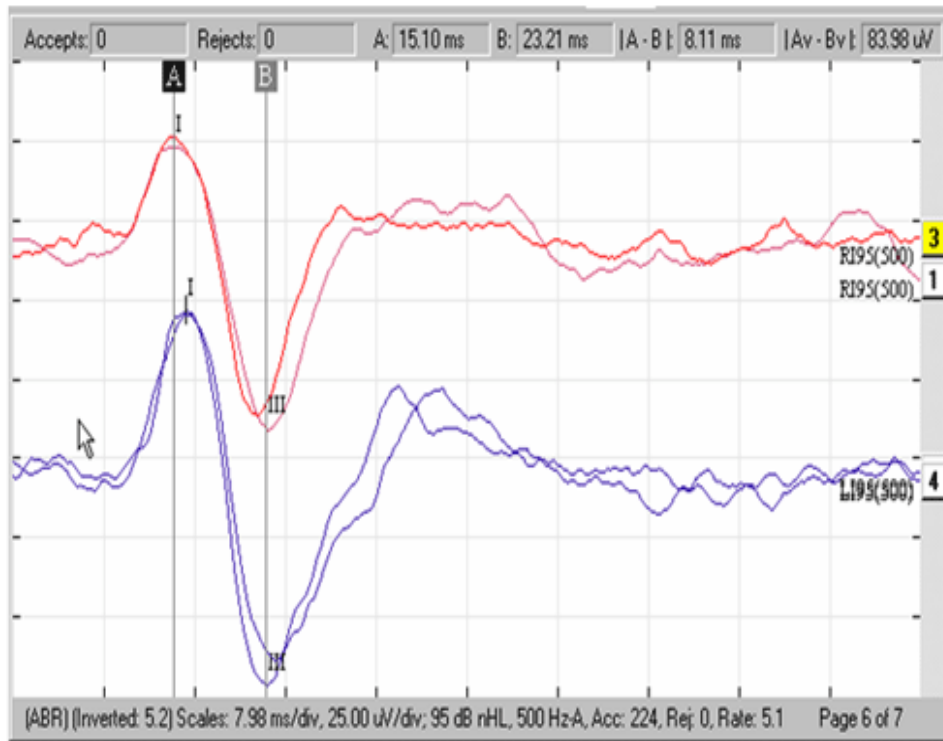
- klinika, VEP, MRI

## Terapie

- methylprednisolon

# N. OPTICUS (N. II.) - VEP

- Visual evoked potentials = zrkové evokované potenciály



# PORUCHY CÍTIVOSTI

- **VEDLE OPTICKÉ NEURITIDY NEJČASTĚJŠÍ POČÁTEČNÍ PŘÍZNAK**
  - Parestézie –brnění
  - Hypestézie
  - hyperestézie
- Distribuce neodpovídá případnému postižení 1 periferního nervu
- Často měnlivé
- **ČASTO BAGATELIZOVÁNY**, vysvětlovány irelevantně např. vertebrogenní etiologií i u mladých!!!!

# DALŠÍ MOŽNÉ KLINICKÉ PROJEVY RS

- **PORUCHY HYBNOSTI** (centrální parézy)
- **KONČETINY** = spasticita, vyšší RŠO, pozitivní py.irit. Jevy
- ev. paréza **N.FACIÁLIS** (i periferní u ložisek při povrchu kmene)
- V průběhu onem. se sumují a vedou k závažné **HYBNÉ INVALIDITĚ**
  
- **PORUCHY OKULOMOTORIKY** (obvyklé u kmenových lézí)
- Nystagmus, často internukleární oftalmoplegie
  
- **NEURALGIE TRIGEMINU** (postižení odstupů nervu z mozku kmene – v místě odstupů je ještě centrální myelin)
  
- **VESTIBULOCEREBELÁRNÍ PORUCHY** (intenční tremor, poruchy koordinace pohybů, dysartrie, mozečková skandovaná řeč, poruchy rovnováhy, nystagmus) –**opět přispívají k invaliditě**, mozečkové příznaky zpočátku choroby jsou známkou nepříznivé prognózy.

# SFINKTEROVÉ obtíže

- Velmi obtěžující!
- **MIKČNÍ PORUCHY**
  - jediný symptom zpočátku onemocnění u 2% pacientů
  - u rozvinuté RS u 50-97% nemocných.
- Časté nucení na močení, urgencí, inkontinencí, retardací mikce až retencí
- Častější u mužů, kde často charakter detruzorovo-sfinkterové dyssynergie = retardace startu mikce, pocit močení proti odporu, pocit postmikčního rezidua
- **CHARAKTERISTICKY VELMI PROMĚNLIVÉ V ČASE**, velmi intra- a interindividuálně **VARIABILNÍ** s tendencí ke zhoršování
- Zajímavost: Nebyla nalezena korelace mezi lokalizací léze CNS a klinickými sfinkterovými obtížemi, mezi neurologickým nálezem a sfinkterovo-detrusorovou dyssynergií a dokonce ani mezi místem léze CNS a touto dyssynergií.

# SEXUÁLNÍ OBTÍŽE, VEGETATIVNÍ PORUCHY

- SEXUÁLNÍ OBTÍŽE jsou **VELMI ČASTÉ**
- Je třeba je aktivně vyhledávat a dotazovat se na ně
- U ŽEN: AŽ 1/3 udává poruchy libida, vzrušivosti, poruchy lubrikace genitálu a orgastické dysfunkce
- U MUŽŮ: AŽ 60% udává poruchy erekce, poruchu či chybění orgasmu, snížení libida.
- Popisována je i sekundární hypotestosteronémie
- VEGETATIVNÍ PORUCHY také poměrně časté: zácpa, inkontinence stolice, ortostatická hypotenze, poruchy srdečního rytmu

# PAROXYSMÁLNÍ FENOMÉNY

- **BOLEST** – v relaci se senzitivními obtížemi či v rámci neuralgie trigeminu
- **EPILEPTICKÉ ZÁCHVATY**
- cca u 4% nemocných s RS
- = **4X ČASTĚJI** než v běžné populaci
- Může jít i o 1. příznak RS
- **CCA U ¼ JDE JEN O 1 ZÁCHVAT V SOUVISLOSTI S ATAKOU** (často se subkortikálně uloženou plakou)
- nejčastěji sekundárně generalizovaný, tonicko-klonický záchvat



# NEUROPSYCHIATRICKÉ SYMPTOMY

- **DEPRESE** – NEJČASTĚJŠÍ

- **CELOŽIVOTNÍ RIZIKO ASI 50%** (v populaci je to 20%)
- 75% pacientů s RS má během života alespoň 1 depresivní epizodu

**ETIOLOGICKY:** přímý důsledek chorobného procesu (nejčastější je u fronto-temporálních lézí či u lézí limbického systému, předpokládá se negat.vliv zánětu na serotoninergní transmissi a také samotná přítomnost zánětlivých cytokinů – hlavně TNF - je depresogenní )

- X nežádoucí efekt farmakoterapie
  - X subjektivní reakce na vznik a rozvoj onemocnění
  - X jde o samostatné onemocnění jako koincidenci s RS
  - Nejčastěji multifaktoriální, nejvíce koreluje se sociál. stressem
  - Pacienti s RS mají **7,5 X ↑ RIZIKO SEBEVRAŽD** než běžná populace
- **ÚZKOST** – CCA 25% nemocných s RS
  - Úzkostní a depresivní pacienti mají ↑ výskyt somatických stesků, trpí ↑ obtížemi v sociální oblasti a ↑ výskyt myšlenek na sebepoškození

# DALŠÍ NEUROPSYCH. SYMPTOMY

- **EMOČNÍ INKONTINENCE** (dříve označovaná jako patologický či spastický pláč a smích nebo pseudobulbární afekt)
- zdánlivě spojená s emocemi, postihuje **10% PACIENTŮ** s RS
- Syndrom nekontrolovatelného štěstí nebo smutku, bez vnějšího podnětu (nebo je podnět typicky nesouhlasný s emoční „reakcí“)
- Přímá souvislost s demyelinizací kortiko-bulbárních traktů
- Spojena s delším trváním onemocnění, chronickou progresí a střední až těžší dysabilitou
- Kognitivní deficity jsou častější u pacientů s emoč.inkontinencí než bez ní (zejména postiženy úlohy, testující funkční integritu prefrontálního kortexu)
  
- **PATOLOGICKÁ EUFORIE** v kontrastu s těžkým postižením pacienta – dříve popisována jako typický příznak RS
- dle dnešních zkuš.převažuje depresivní ladění ve všech stádiích onem.
- Euforie **MAX. U 2% PACIENTŮ**, asi důsledek přerušení fronto-limbických a temporo-limbických spojů

# KOGNITIVNÍ PORUCHY

- Prevalence kognit. dysfunkce u pacientů s RS = **40-50%**
- Variabilita tíže a typů
- Typické je zejm. **ZPOMALENÍ RYCHLOSTI** zpracování informací
- Deficit verbální i neverbální pracovní paměti (vztah k F laloku -podílí se na exekutivních funkcích): zhoršená hlavně výbavnost-“recall“ bez pomoc. podnětu
- Dále je narušena komplexní **POZORNOST** a vizuálně-prostorové schopnosti
- Poruchy exekutivních funkcí, zejm. **ŘEŠENÍ PROBLÉMŮ**
- Hlavní problém = **ULPÍVÁNÍ** = neschopnost vystřídat základní pravidlo, princip či myšlenku i přes negativní zpětnou vazbu
- Jen minimálně či vůbec nekoreluje s funkční dysabilitou (EDSS)
- Strukturálně vztah k celkové atrofii, demyelinizaci corpus callosum a prefrontální + splývající ložiska kolem komor

# ÚNAVA

- Patologická únava **U 85% PACIENTŮ** s RS
- I přes vyloučení běžných příčin
  - inaparentní infekce
  - Anémie
  - Onemocnění štítné žlázy
- Způsobena **MULTIFAKTORIÁLNĚ**
- Dominuje podíl přenosu nervových vzruchů menším počtem nervových vláken (z nichž část je chronicky demyelinizovaná)
- + přítomnost zánětlivých cytokinů a PL v CNS a jejich vliv na neuronální transmisi.

- 0 – **BEZ POTÍŽÍ**, neurologický náleznormální
- 1 – **POTÍŽE MÍRNÉ** nebo jen anamnestické, výkonnost intaktní, nepatrné odchylky v neurologickém nálezu
- 2 – potíže jen **LEHKÉ**, výkonnost dotčena minimálně, malý neurologický nálezn
- 3 – **POSTIŽENÍ VÝRAZNĚJŠÍ**, hybnost a výkonnost dotčena, pracovní schopnost zachována. Neurologicky vyjádřeny základní příznaky nebo kombinace více lehčích příznaků
- 4 – **POSTIŽENÍ TĚŽŠÍ**, hybnost, výkonnost a prac. schopnost omezeny, běžný **ZPŮSOB ŽIVOTA BEZ ZÁVISLOSTI NA POMOCI DRUHÉ OSOBY** možný
- 5 – postižení značné, pracovní neschopnost, **CHŮZE MOŽNÁ SAMOSTATNĚ** na kratší vzdálenost (500 metrů)
- 6 – **HYBNOST OMEZENÁ S POMOCÍ HOLE, BERLE**, opěrného aparátu, přesuny na krátké vzdálenosti, doma s přidržováním se o předměty, schopnost výkonu drobných prací a) bez pomoci druhé osoby, b) s pomocí druhé osoby
- 7 – hybnost velmi obtížná až nemožná, neujde ani 20 m s oporou, je **ZÁVISLÁ NA INVALIDNÍM VOZÍKU**, přesuny do vozíku a jeho ovládání bez cizí pomoci, základní soběstačnost zachována
- 8 – ležící, většinu času tráví **NA INVALIDNÍM VOZÍKU, PŘESUNY S CIZÍ POMOCÍ**, částečná soběstačnost – většinou možnost užitečného použití HKK
- 9 – zcela **LEŽÍCÍ, NESOBĚSTAČNÝ**, bezmocný
- 10 – úmrtí v důsledku RS (většinou na infekty)

# TYPY PRŮBĚHU NEMOCI

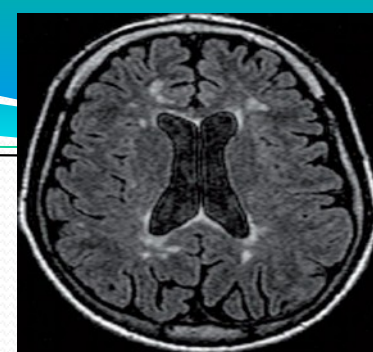
- U 85% zpočátku RELABUJÍCÍ-REMITUJÍCÍ
- po 10-15 letech obvykle přechází do stádia SEKUNDÁRNÍ CHRONICKÉ PROGRESE s již rozvinutou neurologickou invaliditou
- U 10-15% je rozvoj neurologického deficitu (většinou spastické paraparézy) pozvolný, v CSF i na MRI je méně známek zánětu a reakce na protizánětlivou terapii je nedostatečná – jedná se o PRIMÁRNÍ PROGRESI RS
- Asi 3% mají vysloveně maligní průběh s velmi rychlou invalidizací, těžkými atakami s výraznými reziduálními neurologickými deficity, progresí mezi atakami a nedostatečnou reakcí na běžnou léčbu – RELABUJÍCÍ-PROGREDUJÍCÍ

# PRŮBĚH A PROGNOZA

- Průběh je **VELMI INDIVIDUÁLNÍ**
- **POSTUPNÁ KOMBINACE PŘÍZNAKŮ** (podle míry úpravy po akutních atakách) vede postupně k invalidizaci pacienta
- **NEPŘÍZNIVÉ PROGNOSTICKÉ ZNÁMKY:**
  - Mozečkové poruchy a/nebo těžší parézy na počátku onem.
  - Rezidua neurologického nálezu po akutních atakách
  - Iniciálně velké množství zánětlivých ložisek na MRI
  - Rychlý rozvoj atrofie na MRI
- Naopak termín benigní průběh je považován za zavádějící a nepoužívá se – dosažení jen mírné invalidity (EDSS 3) během prvních 10 let trvání onem. neznamena, že za dalších 5 let nebude pac. odkázán na invalidní vozík.
- Časový interval **DO DOSAŽENÍ EDSS 4** (samost. chůze na 500 m) je interindividuálně různý a odráží asi zánětlivou aktivitu onemocnění
- **MEZI EDSS 4 A 7** probíhá onemocnění většinou uniformně a je odrazem nastartovaných degenerativních procesů
- **DÉLKA ŽIVOTA** se stále prodlužuje, t.č.je **ASI O 7 LET ZKRÁCENÁ**



# DIAGNOSTIKA



## Od r. 2010 platí **REVIDOVANÁ MCDONALDOVA DIAGNOSTICKÁ KRITERIA**

- umožňují diagnostikovat RS již po **1. klinické atace** (CIS, clinically isolated syndrom)
- a to z prvního MR vyšetření v případě, že nález na MR mozku (popř. míchy) naplňuje kritéria **diseminace procesu v prostoru a čase**.
- **ZÁKLADNÍ VYŠETŘENÍ** dg. RS, pomocí McDonaldových kritérií:
- **1. ANAMNÉZA (ATAKY?) + NEUROL. VYŠETŘENÍ** – klíčové, pokud jsou diagnostikovány 2 a více objektivních lézí při anamnéze 2 a více atak, je diagnóza jistá bez dalších vyšetření – protože však čím dříve se zahájí terapie, tím lépe, tak se již nečeká na 2. ataku, ale řeší se:
- **2. MRI MOZKU (páteře)** (hyperintenzní ložiska v bílé hmotě v T2 + Flair, velikost mm-cm, často s osou kolmou na postranní komory) (V T1 lépe patrná axonální ztráta – black holes + atrofie+ je zde lépe vidět edém, prokázaný vychytáváním GD)



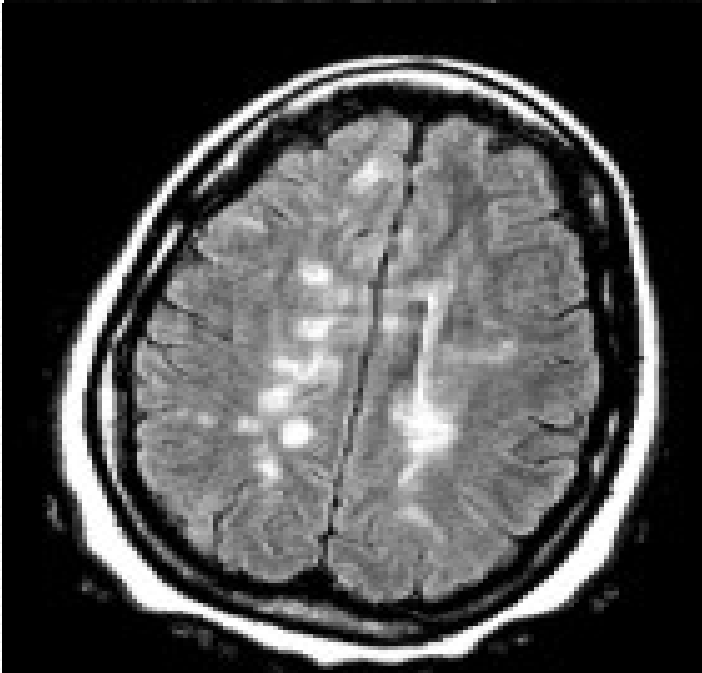
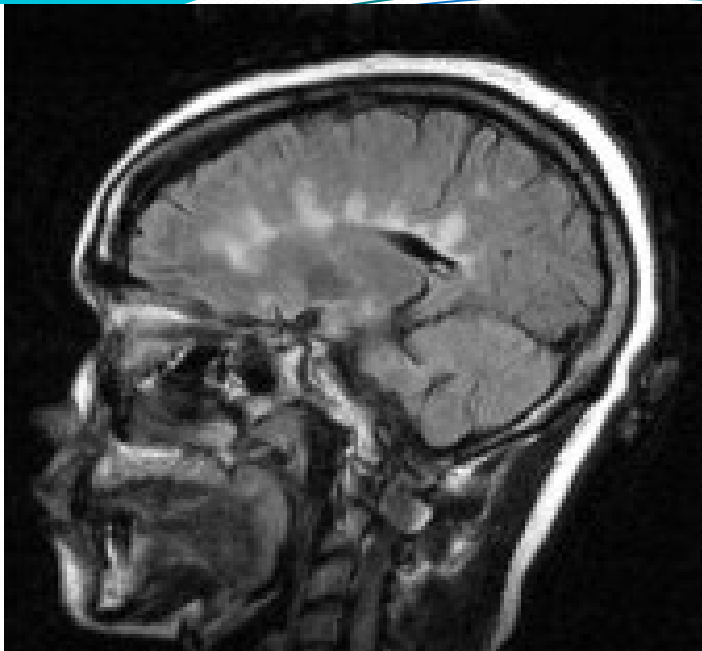


# DIAGNOSTIKA RS - DEFINICE ATAKY

- Pacientem **UVÁDĚNÉ SYMPTOMY NEBO OBJEKTIVNÍ NÁLEZ** typický pro akutní zánětlivou demyelinizační příhodu v CNS, přítomný nebo proběhlý v minulosti
  - trvající alespoň **24 HODIN**, v nepřítomnosti horečky nebo infekce
  - **OBJEKTIVIZOVÁN** neurologickým **VYŠETŘENÍM NEBO ANAMNESTICKÝMI** údaji se symptomy typickými pro RS
- Před stanovením **JISTÉ DIAGNÓZY RS MUSÍ BÝT ALESPON JEDNA ATAKA POTVRZENA:**
- objektivním neurologickým nálezem
  - zrakovými evokovanými potenciály (VEP) u pacientů uvádějících předchozí postižení zraku
  - nebo MR nálezem konzistentním s demyelinizací v oblasti anamnestických neurologických symptomů.

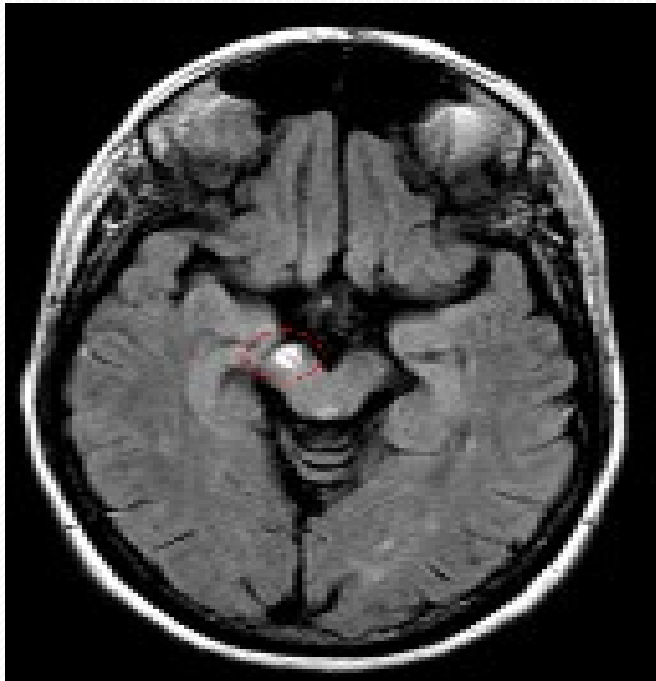
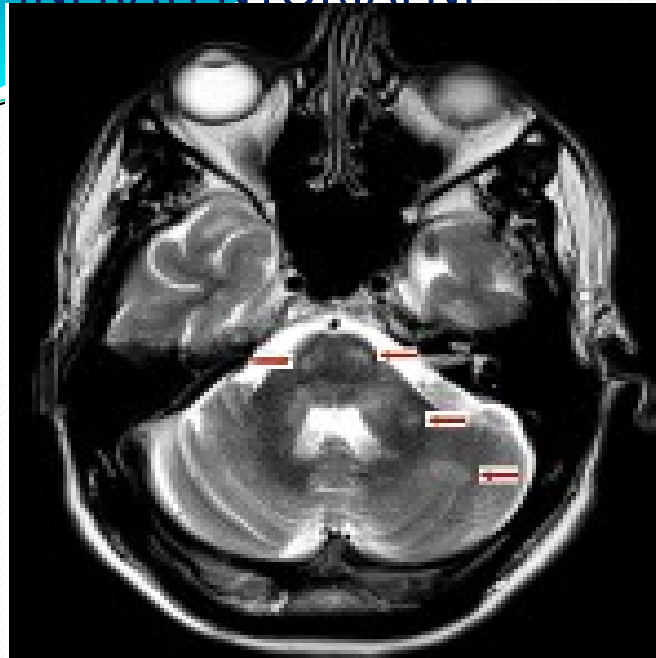
## 1. PERIVENTRIKULÁRNĚ

## 2. JUXTAKORTIKÁLNĚ

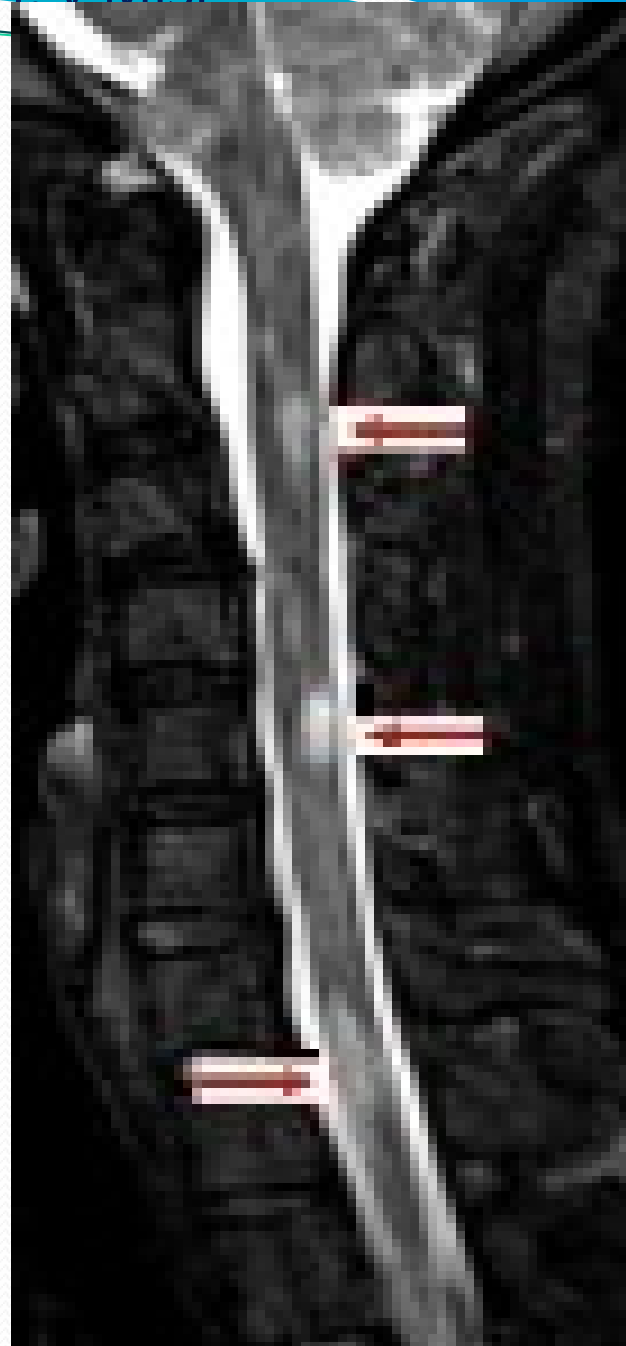


DISSEMINACE  
V PROSTORU:  
MRI NÁLEZY  
V  
TYPICKÝCH  
LOKALIZACÍCH

### 3. INFRATENTORIÁLNĚ



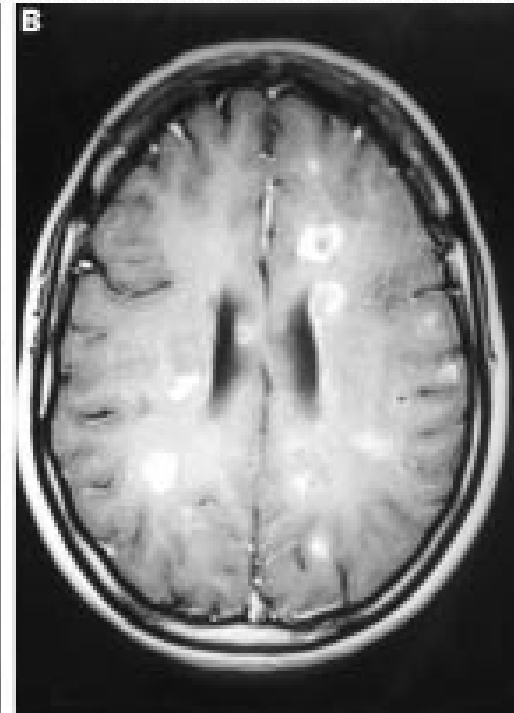
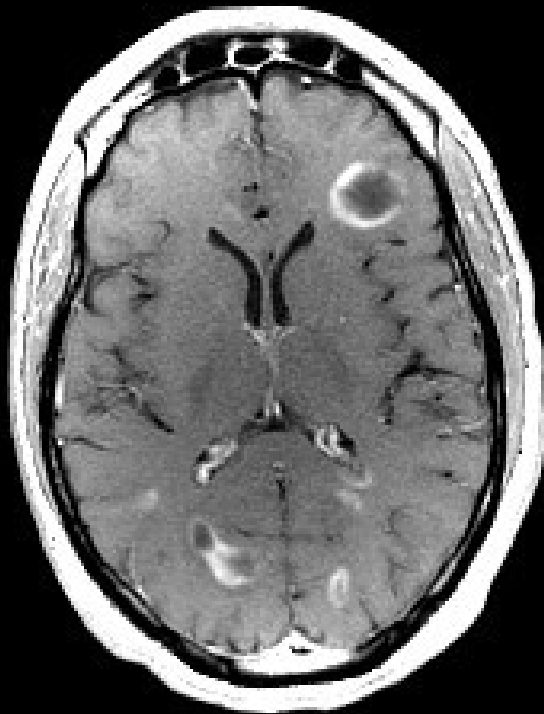
### 4. V MÍŠĚ



**DISSEMINACE  
V PROSTORU:  
MRI NÁLEZY  
V  
TYPICKÝCH  
LOKALIZACÍCH**

# DISEMINACE V ČASE (DIT)

1. Současná přítomnost enhancujících a neenhancujících ložisek na jednom scanu.



↑ A. T2 MRI: řada lézí různé velikosti kortiko-subkortikálně bilat.  
B. Gd-enhancement: všechny léze (jde o ADEM, ne SM)

2. Nová T2 a/nebo gadolinium vychytávající léze na další MRI oproti prvnímu MRI skenu bez ohledu na načasování prvního skenu

# TERAPIE RS

- optimálně by měla postihnout zánětlivé i neurodegenerativní děje – tedy obsahovat **IMUNOMODULACI I NEUROPROTEKCI**
  - I přes vývoj řady neuroprotektivních léků není žádný spolehlivě funkční zatím k dispozici v klinické praxi
  - Jedinou možností, jak co nejvíce oddálit léčebně málo obvlivnitelné fáze sekundární progrese je **POSUNUTÍ IMUNOMODULAČNÍ LÉČBY DO CO NEJČASNĚJŠÍHO STÁDIA** – ideálně (při jistotě diagnózy) na samý počátek onemocnění
- 
- 1. léčba **AKUTNÍ ATAKY**
  - 2. **DLOUHODOBÁ IMUNOMODULAČNÍ** léčba
  - 3. **ESKALACE** léčby při neefektivitě standardní terapie
  - 4. léčba **SYMPTOMATICKÁ**

# LÉČBA AKUTNÍ ATAKY

- Představuje akutní vzplanutí zánětu – vhodné **LÉČIT CO NEJDŘÍVE**
- Pacienti mají být poučeni – při trvání obtíží > 24 hodin = ataka
- Léčba je bez ohledu na ne-/přítomnost dlouhodobé terapie a její typ
  
- **I.V. METHYPREDNISOLON 3-5 G** (ev. p.o.) (po 1g nebo 500 g, ev. i několik denních dávek – hlavně u diabetiků)
- + K, blokátory proton.pumpy event.antacida či v případě opakovaných podávání opatření proti osteoporóze – vit. D, hořčík, vápník
- **POKRAČOVÁNÍ ZÁVISÍ NA TYPU DLOUHODOBÉ TERAPIE:**
  - U pacientů bez dlouhodobé léčby je nutno dávku kortikoidů postupně snižovat p.o. do vysazení – začíná se 40-100 mg prednisonu denně, každý 2.-5. den snižujeme o 5-10 mg (rychlé vysazení může vyvolat „rebound fenomén“ – tj.znovuvzplanutí aktivity zánětu)
  - Pokud je dlouhodobá DMD zavedena, lze použít pulz methylprednisolonu bez následného snižování kortikoidů

# DLOUHODOBÁ LÉČBA K PREVENCI ATAK

- **Tzv. *DISSEASE MODIFYING DRUGS***
- U RR formy, nyní již i u CIS
- **INTERFERON BETA + GLATIRAMER ACETÁT** - obdobný efekt
  - prokazatelně snižují počet i závažnost atak cca o 30-40% oproti placebu
  - Doložená schopnost ovlivnit aktivitu i vývoj onemocnění i dle MRI
  - Odlišné nežádoucí účinky i individuální odpověď (daná asi geneticky)
- **INTERFERON BETA** (Betaferon, Rebif)
  - cytokin s komplexním (nespecifickým) vlivem na autoimunitní děje u RS
  - Aplikace dle typu preparátu i.m. 1x týdně nebo 3x týdně s.c.
  - NÚ nejčastěji **FLU-LIKE SYNDROM** (po aplikaci rozvoj chřipkových příznaků – subfebrilie, zimnice, cefalea, artralgie), které lze většinou řešit podáním NSAID. U řady pacientů vymizí nebo se zmírní po měsících podávání INF a u malého % je důvodem k výměně preparátu
  - event. **LOKÁLNÍ REAKCE** v místě vpichu (zarudnutí až suchá nekróza)
  - Deprese, únava, laboratorní změny (↓ PLT x LYM, hepatopatie) – **NUTNÉ PRAVIDELNÉ LABORATORNÍ KONTROLY**

# DLOUHODOBÁ LÉČBA K PREVENCI ATAK

- **GLATIRAMER ACETÁT (GA)**

- kopolymer 4 aminokyselin (L-glutamát, L-lysin, L-alanin, L-tyrozin), které jsou v molekule ve stejném poměru jako v myelinovém bazickém proteinu, který je důležitým autoantigenem v patogenezi RS.
- → působí jako antigenní „šidítko“, předkládán T-lymfocytům, které se stávají GA-specifickými. Pak doputují do CNS, tam ale nereagují autoagresivně, ale naopak produkují protizánětlivé cytokiny
- Aplikace 1x denně s.c.
- NÚ: **LOKÁLNÍ REAKCE** (zarudnutí...)
- Při nechtěném vpichu do podkožní cévy dochází k **CELKOVÉ REAKCI** = zarudnutí, dušnost, úzkost, bolest na hrudi – do několika minut spontánně a bez následků odezní

- **INF-B + GA = LÉKY 1. VOLBY**

- **APLIKACE U VŠECH PACIENTŮ S PROKÁZANOU DG.**



# DLOUHODOBÁ LÉČBA K PREVENCI ATAK

- Vedle léků 1. volby (INF, GA) jsou u RS užívány léky 2. volby to ze 2 důvodů:
  - 1. DMD nejsou pro mnoho pacientů ekonomicky dostupné
  - 2. Existují pacienti, kteří DMD netolerují nebo u kterých je efekt DMD nedostatečný (aktivita choroby je bez významných změn, proti INF se vytvoří perzistentní neutralizační protilátky...)
- Mezi léky 2. volby patří zejm. **APLIKACE IVIG**
  - mechanismus = modulace imunitnímu systému - v případě velmi aktivního onemocnění
  - Aplikace 0,2-0,4 g/kg tělesné váhy
  - Efekt je obdobný jako DMD
- K lékům 3. volby patří **AZATHIOPRIN**
  - Opět nespecifický imunosupresivní efekt - ↓ počtu relapsů
  - 50-150 mg denně za sledování hodnot krevního obrazu a jaterních testů
  - Před zahájením léčby vhodné vyšetřit genetický polymorfismus pro jeden z metabolizujících enzymů = thiopurin-methyl-transferázu, aby se předešlo léčbě pacientů s rizikem azathioprinem indukovaného útlumu kostní dřeně

# ESKALACE LÉČBY RR RS

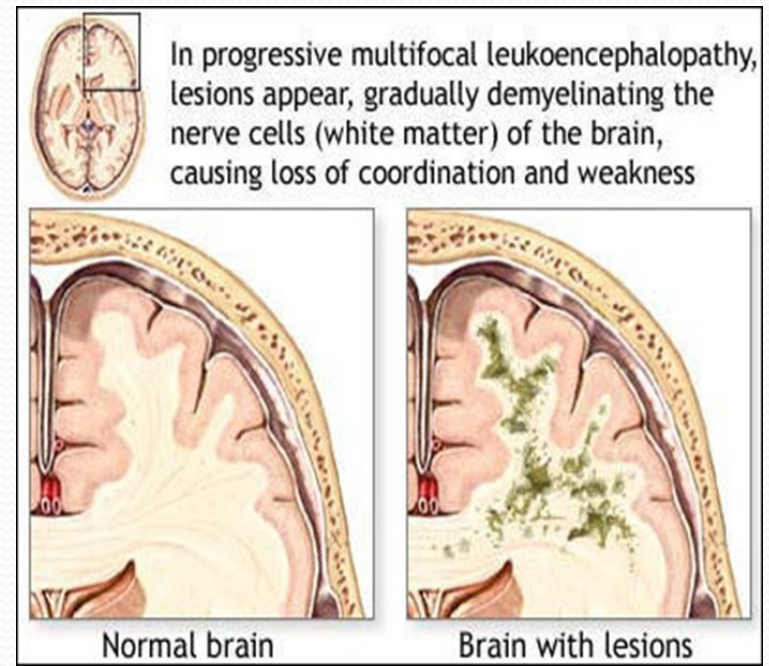
- U 1/3 pacientů nepozorujeme po DMDs žádný efekt
- u 1/3 je efekt nedostatečný
- → pak je doporučena eskalace léčby
- Nutno odlišovat:
  - nedostatečný účinek na zánětlivou aktivitu onem. (ataky + nové Gd-enhancující léze na MRI)
  - progresi onemocnění (kde už hraje roli spíše neurodegenerace a efekt nelze ani očekávat)
- Pokud jde o první z těchto případů a aktivita onemocnění trvá i po zvýšení dávky INF-beta či po změně preparátu a efekt nepřinese ani léčba 2. volby, je indikována ESKALACE LÉČBY = INTENZIVNĚJŠÍ terapeutické postupy, ale i s **VĚTŠÍMI BEZPEČNOSTNÍMI RIZIKY**

# ESKALACE LÉČBY RR RS

- **NEJÚČINNĚJŠÍ = NATALIZUMAB** (Tysabri)
  - = monoklonální protilátka proti adhezivní molekule na povrchu lymfocytů – brání vstupu aktivovaného lymfocytu do CNS a tím snižuje zánětlivou aktivitu v CNS
  - aktuálně 2. volba
  - Vynikající výsledky = **68% SNÍŽENÍ POČTU RELAPSŮ** oproti placebo
  - Klíčová komplikace (i když vzácná, ale velmi závažná) = rozvoj často fatální oportunní infekce = **PROGRESIVNÍ MULTIFOKÁLNÍ LEUKOENCEFALOPATIE (PML)**.

Jedná se o subakutní neurodegenerativní onemocnění CNS, způsobené reaktivací **JC-VIRU**

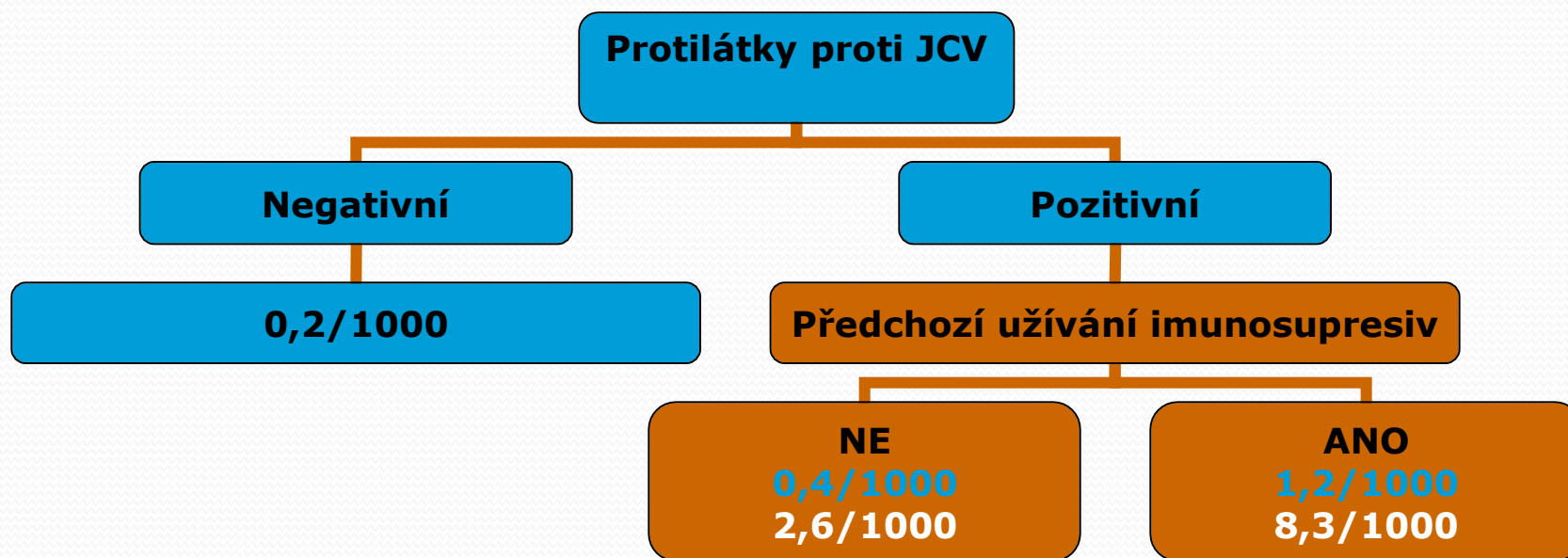
Zasahuje hlavně subkortikální bílou hmotu, kde JCV vyvolá lytickou infekci oligodendrocytů a dochází k rozsáhlé destrukci myelinu



# ESKALACE LÉČBY – PML U TYSABRI

- **RIZIKOVÉ FAKTORY !!!**

- délka terapie (nad 2 roky)
- předchozí imunosupresivní medikace
- přítomnost protilátek proti JCV (2x vyšší riziko rozvoje PML)



# PML – PD ODLIŠENÍ ATAKY

	RS	PML
<b>Nástup</b>	<b>Akutní</b>	<b>Subakutní</b>
<b>Rozvoj</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Během hodin až dnů</li><li>▪ Normálně se stabilizuje</li><li>▪ Vyřeší se spontánně i bez terapie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Během týdnů</li><li>▪ Progresivní</li></ul>
<b>Klinické nálezy</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Diplopie</li><li>▪ Parestezie</li><li>▪ Paraparéza</li><li>▪ Optická neuritida</li><li>▪ Myelopatie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Afázie</li><li>▪ Behaviorální a neuropsychologická alterace</li><li>▪ Retrochiazmatické výpadky vizu</li><li>▪ Hemiparéza</li><li>▪ Epileptické záchvaty</li></ul>

# ĚSKALACE LÉČBY RR RS

- **CYTOSTATIKA** užívána již dlouho – brání proliferaci aktivizovaných lymfocytů. Aktuálně zejména:
- **MITOXANTRON** (Refador, Onkotrone)
  - Kardiotoxický + leukopenie + možnost rozvoje malignit
  - EF musí být nad 50% před začátkem podávání
  - 10-20 mg měsíčně i.v.
  - Nutno zvažovat dávky nad 100 mg/m<sup>2</sup> – ECHO monitorace
  - pokud není efekt do 3 měsíců, vysadit
  - Velmi účinný u pacientů s vysokou aktivitou RR RS i v časném stádiu chronické progresse – lze dosáhnout mnoho měsíců trvající stabilizace a navázat netoxickou léčbou
- event. **CYKLOFOSFAMID**
  - zejm. v začátku chronické progresse
  - I.v. pulzy 800 mg/m<sup>2</sup> měsíčně v kombinaci s methylprednisolonem
  - Nutno chránit močové cesty (3,5l tekutin denně)

# LÉČBA SEKUNDÁRNĚ A PRIMÁRNĚ PROGRESIVNÍ RS

- Efekt léků, užívaných v době RR fáze nelze očekávat vzhledem k jejich protizánětlivému efektu
- V této fázi se uplatňují především neurodegenerativní děje
- Zpočátku sekundární progrese, kdy lze ještě v okrajích plak detekovat aktivní zánětlivý lem, se doporučuje **ZKUSIT ESKALACI LÉČBY RR RS** - max. půl roku
- Pokud jsou i v době sek. Progrese patrné jasné relapsy, je to známka pokračující zánětlivé aktivity a má se léčit INF-beta
- Pokud již zánětlivá aktivita chybí, je terapie **JEN SYMPTOMATICKÁ**
- Totéž platí pro primárně progresivní formu onemocnění
- **U VELMI MALIGNÍCH FOREM** (relabující-progredující RS) mají být vyzkoušeny všechny výše zmíněné postupy včetně eskalace léčby, pokud nejsou účinné, lze zvážit **VYSOKODÁVKOVANOU IMUNOABLACI A NÁSLEDNOU AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ KMENOVÝCH BUNĚK** – jde zatím o experimentální postup, ale dle studií je-li tato terapie použita v prvních 5 letech, může vést ke stabilizaci onem. Až u 60% nemocných na dobu alespoň 6 let



# SYMPTOMATICKÁ TERAPIE

- **FYZIOTERAPIE** – rehabilitace
- **SYMPTOMATICKÁ TERAPIE** – spasticita (naklofen, tizanidin, tetrazepam, antiepileptika, BTX A, intratékální baclofenová pumpa, event. Kanabinoidy).
- Deprese, úzkost, únava, bolest, psychoterapie, rehabilitace kognitivních funkcí