

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biologických a lékařských věd



LÉČBA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Diplomová práce

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně a použila jen literaturu a prameny uvedené v seznamu literatury.

V Plané u Mariánských Lázní 20.8.2009

.....

podpis

Děkuji svému školiteli PharmDr. Petru Jílkovi, CSc. za cenné připomínky, podporu a umožnění vzniku této práce. Dále děkuji MUDr. Radomíru Talábovi, CSc. a ostatním pracovníkům MS centra při Neurologické klinice FN v Hradci Králové za odborné vedení a umožnění spolupráce a Doc. MUDr. Evě Havrdové, CSc. a MUDr. Ondřeji Doležalovi, PhD. z MS centra Neurologické kliniky 1. LF a VFN v Praze za cenné připomínky a ochotu spolupracovat na této práci.

Souhrn

Léčba roztroušené sklerózy

Roztroušená skleróza je autoimunitní zánětlivé a neurodegenerativní onemocnění, které postihuje CNS a tím postupně invalidizuje postižené jedince. Kauzální léčba zatím neexistuje, nemoc se dá pouze ovlivňovat imunomodulací, imunosupresí a cytostatickou léčbou. V počátcích nemoci nejčastěji převažují zánětlivé procesy, které se projevují atakovitě zhoršením neurologického deficitu. Tyto se léčí pulsním podáním methylprednisolonu v intravenózní infuzi. Protože tento typ léčby je finančně náročný a pro pacienty nepříjemný, v některých centrech se používá léčba perorálním methylprednisolonem v ekvivalentních dávkách a podle stejného schématu. Cílem této práce bylo zjistit, zda je perorální léčba opravdu stejně účinná jako intravenózní. Podle prostudovaných prací je tato léčba stejně účinná, avšak jsou třeba ještě další studie, aby byla účinnost spolehlivě prokázána.

Summary

Multiple sclerosis treatment

Multiple sclerosis is an autoimmune inflammatory and neurodegenerative disease that affects central nervous system and continuously worsen physical and cognitive abilities of the patients. The causal therapy has not been found yet; the disease could be influenced by immunomodulation, immunosuppression and cytostatic treatment. In the first phase of the disease mainly the inflammatory processes are present. The manifestation of these is the attack of increased neurological deficit. The attack of multiple sclerosis is usually treated by the intravenous infusion of high-dose methylprednisolone. This type of treatment is expensive and unpleasant for the patient. That is the reason why the use of oral treatment by high-dose methylprednisolone in the same scheme of application has started in some centres. The aim of this paper is to prove if the effect of oral therapy is the same as of the intravenous one. According to the papers studied the therapy is equally effective as the intravenous one, however more studies are needed to prove the effect reliably.

Obsah

1	Úvod a cíl práce	3
2	Obecná část	4
2.1	Roztroušená skleróza mozkomíšní	4
2.1.1	Typy RS.....	4
2.1.1.1	Klinicky izolovaný syndrom (CIS)	4
2.1.1.2	Relaps-remitentní forma (R/R).....	4
2.1.1.3	Sekundárně-progresivní forma (S/P).....	4
2.1.1.4	Relabující-progredující forma (R/P).....	5
2.1.1.5	Primárně progresivní forma (P/P)	5
2.1.2	Prevalence	5
2.1.3	Etiopatogeneze	7
2.1.4	Klinické projevy	9
2.1.5	Progrese choroby.....	10
2.1.6	Diagnostika.....	13
2.2	Možnosti léčby RS	15
2.2.1	Cíl léčby	15
2.2.2	Léčba relaps-remitentní RS.....	15
2.2.3	Léčba progresivní RS	17
2.2.3.1	Léčba sekundárně-progresivní RS.....	17
2.2.3.2	Léčba primárně progresivní RS.....	19
2.2.3.3	Léčba relaps-progredující RS	19
2.2.4	Léčivé látky používané při léčbě RS a jejich vlastnosti.....	21
2.2.4.1	Methylprednisolon.....	21
2.2.4.2	Interferon beta.....	22
2.2.4.3	Glatiramer acetát.....	22
2.2.4.4	Intravenózní imunoglobuliny	22
2.2.4.5	Natalizumab.....	23
2.2.4.6	Azathioprin	23
2.2.4.7	Methotrexat.....	24
2.2.4.8	Mycophenolat mofetil	25
2.2.4.9	Cyclosporin A.....	26
2.2.4.10	Cyclophosphamid	27

2.2.4.11	Mitoxantron	28
2.2.5	Symptomatická léčba nejčastějších projevů RS.....	29
2.2.5.1	Spasticita.....	29
2.2.5.2	Psychiatrické symptomy.....	29
2.2.5.3	Dysfunkce močových cest.....	31
2.2.5.4	Sexuální dysfunkce.....	32
2.2.5.5	Únava.....	32
2.2.5.6	Bolest.....	33
3	Speciální část	34
3.1	Léčba akutní ataky RS pulsy methylprednisolonu: perorální versus intravenózní podání.....	34
3.1.1	Farmakokinetické vlastnosti methylprednisolonu.....	35
3.1.2	Dávkovací schéma: jedna či dvě denní dávky?.....	35
3.1.3	Farmakokinetické vlastnosti methylprednisolonu po podání s grepfruitovým džusem.....	39
3.1.4	Klinické hodnocení účinku jednotlivých druhů podání methylprednisolonu	41
3.2	Diskuse.....	43
4	Závěr	46
5	Seznam použité literatury	47

Seznam zkratek

Ab	protilátka
APC	antigen prezentující buňka
AUC	plocha pod křivkou
AUETC	plocha pod křivkou závislosti účinku na čase
CIS	klinicky izolovaný syndrom
CNS	centrální nervový systém
CPA	cyclophosphamid
CYP	cytochrom P450
DMD	lék modifikující onemocnění
EBV	virus Epstein-Baarové
EDSS	Kurtzkeho škála klinického postižení
EP	evokované potenciály
GA	glatiramer acetát
HBV	virus hepatitidy B
HEB	hemato-encefalická bariéra
HLA	lidský leukocytární antigen
HSV	virus herpes simplex
i.m.	intramuskulární
i.v.	intravenózní
IFN	interferon
IFN- β	interferon beta
IL	interleukin
IMAO	inhibitor monoaminoxidázy
IVIG	intravenózní imunoglobulin
mAb	monoklonální protilátka
MAG	myelinu asociovaný protein
MBP	myelinový alkalický protein
MHC	hlavní histokompatibilitní komplex
MM	mozkomíšní mok
MOG	myelinový oligodendrocytární protein
MP	methylprednisolon

MR	magnetická rezonance
NaSSA	noradrenergní a specificky serotoninergní antidepresivum
p.o.	perorální
P/P	primárně progredující forma RS
PLP	proteolipid-protein
R/P	relabující progredující forma RS
R/R	relaps-remitentní forma RS
RS, MS	roztroušená skleróza mozkomíšní
s.c.	subktánní
S/P	sekundárně progresivní forma RS
SNRI	inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
SSRI	selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
TCR	receptor T-lymfocytu
TGF	transformující růstový faktor
Th	pomocný lymfocyt
TNF	tumor nekrotizující faktor
VCAM	adhesivní molekuly cévních buněk
VEP	zrakové evokované potenciály
VLA4	velmi pozdě aktivující antigen – 4

1 Úvod a cíl práce

Roztroušená skleróza je vážné autoimunitní onemocnění, které napadá převážně osoby mladého věku cca mezi 15 – 30 lety. Jedná se o neurodegenerativní onemocnění, které je možné ve většině případů na počátku ovlivnit systematickou imunosupresí či imunomodulací, dokud převažuje zánětlivá složka onemocnění. V průběhu nemoci se postupně začíná obracet poměr zánětlivé a neurodegenerativní složky ve prospěch neurodegenerace, která je mnohem hůře ovlivnitelná. Bohužel, stále není dostupná kauzální terapie, zejména z důvodu stále ještě nedostatečně probádané etiologie onemocnění.

Na počátku se onemocnění obvykle projevuje atakami, které se běžně léčí pulsy intravenózního methylprednisolonu. Z hlediska ekonomického i adherence pacienta se v některých MS centrech začíná uplatňovat i terapie perorální v ekvivalentním dávkovacím schématu.

Cílem této práce je ověřit v literatuře, zda je tato terapie opravdu stejně účinná a oprávněná, jako léty ověřený standard pulzní léčby i.v. methylprednisolonem.

2 Obecná část

2.1 Roztroušená skleróza mozkomíšní

RS je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění CNS, které vyvolává demyelinizaci nervových vláken, až jejich úplné přerušení.¹ Klinická manifestace prvních neurologických příznaků se objevuje nejčastěji mezi 20. – 40. rokem života přibližně u 70% pacientů. Vznik před 15. a po 50. roce života je méně častý, ne však vzácný.³

2.1.1 Typy RS

2.1.1.1 Klinicky izolovaný syndrom (CIS)

První neurologické obtíže, po provedení správné diferenciální diagnózy pro vyloučení jiného onemocnění CNS, podezřelé z možnosti budoucího rozvoje klinicky definované RS jsou označovány jako klinicky izolovaný syndrom.²

2.1.1.2 Relaps-remitentní forma (R/R)

Relaps-remitentní forma je charakterizovaná atakami střídanými obdobími remise bez, nebo s minimálními neurologickými příznaky. Ataka (relaps) je definována jako minimálně 24 hodin trvající příznaky. Další atakou nazýváme tu, která se manifestuje nejméně 30 dnů od předešlé.³

2.1.1.3 Sekundárně-progresivní forma (S/P)

Sekundárně progresivní forma je charakterizovaná pozvolným nárůstem nevratného neurologického deficitu.³

2.1.1.4 Relabující-progredující forma (R/P)

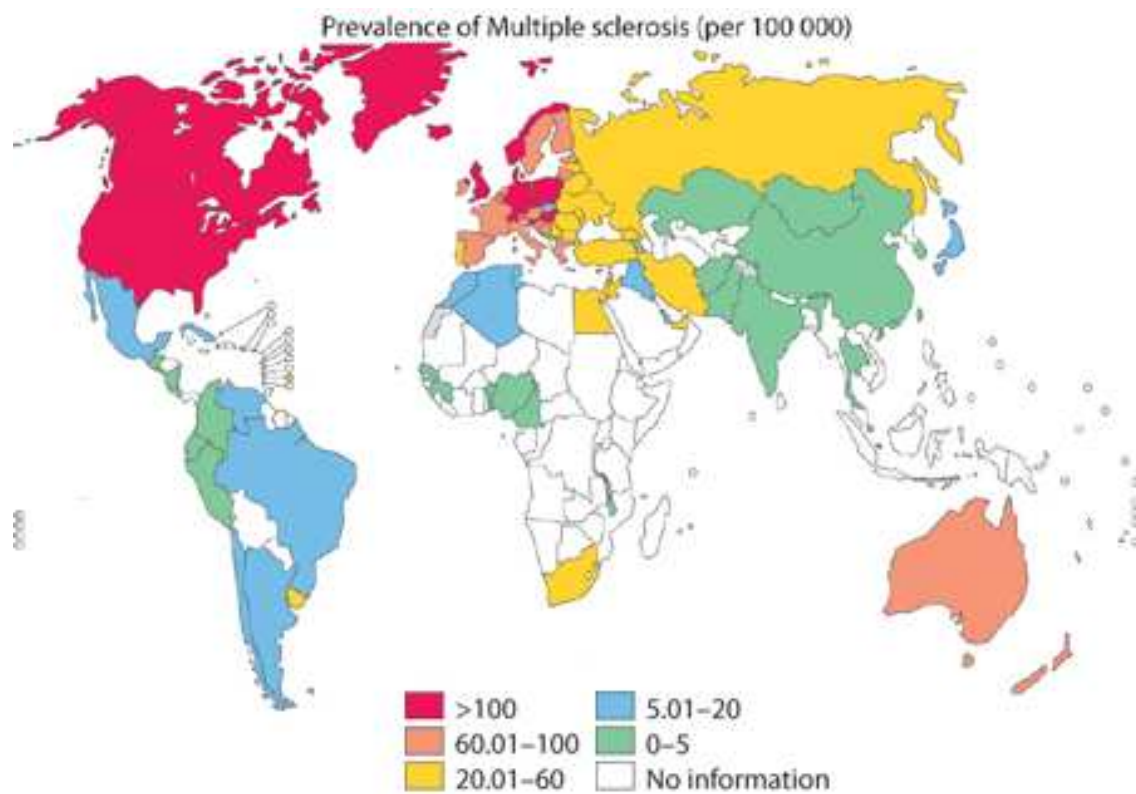
Relabující progredující forma je charakterizovaná progresí neurologického deficitu i v období remise. Jedná se o tzv. maligní formu RS.³

2.1.1.5 Primárně progresivní forma (P/P)

Primárně progresivní forma je charakterizovaná postupným zvyšováním neurologického deficitu již od prvních symptomů.³

2.1.2 Prevalence

Prevalence RS se liší v různých geografických oblastech od 1 do 100 a více na 100 000 a je velmi nestejněměrná. Nejvíce se vyskytuje v mírném pásmu, kolem 50° severní šířky a 40° jižní šířky. Postižení bývají nejčastěji příslušníci indoevropské rasy. Celosvětově lze pozorovat větší výskyt onemocnění v severnějších oblastech na severní polokouli a jižnějších na jižní polokouli s ústupem prevalence směrem k rovníku (Obrázek 1). Nejvíce predisponovaná je populace s vysokým výskytem antigenu HLA D2, DR4 a DQ, což odpovídá genetickému profilu indoevropské rasy. Onemocnění se ve všech populacích vyskytuje více u žen a to v poměru 4 : 3 až 3 : 2 proti mužské populaci. Toto se vysvětluje genetickou predispozicí. Prevalence onemocnění v ČR je 70 případů onemocnění RS na 100 000 obyvatel. Na počátku onemocnění se nejčastěji vyskytuje R/R forma asi u 80 – 85% pacientů, která během 10 let u 50% z nich přechází do S/P formy nemoci. Asi 10 – 15% pacientů trpí od počátku P/P formou nemoci.^{3,4}



Obrázek 1: Prevalence roztroušené sklerózy (na 100.000 obyvatel)⁵

2.1.3 Etiopatogeneze

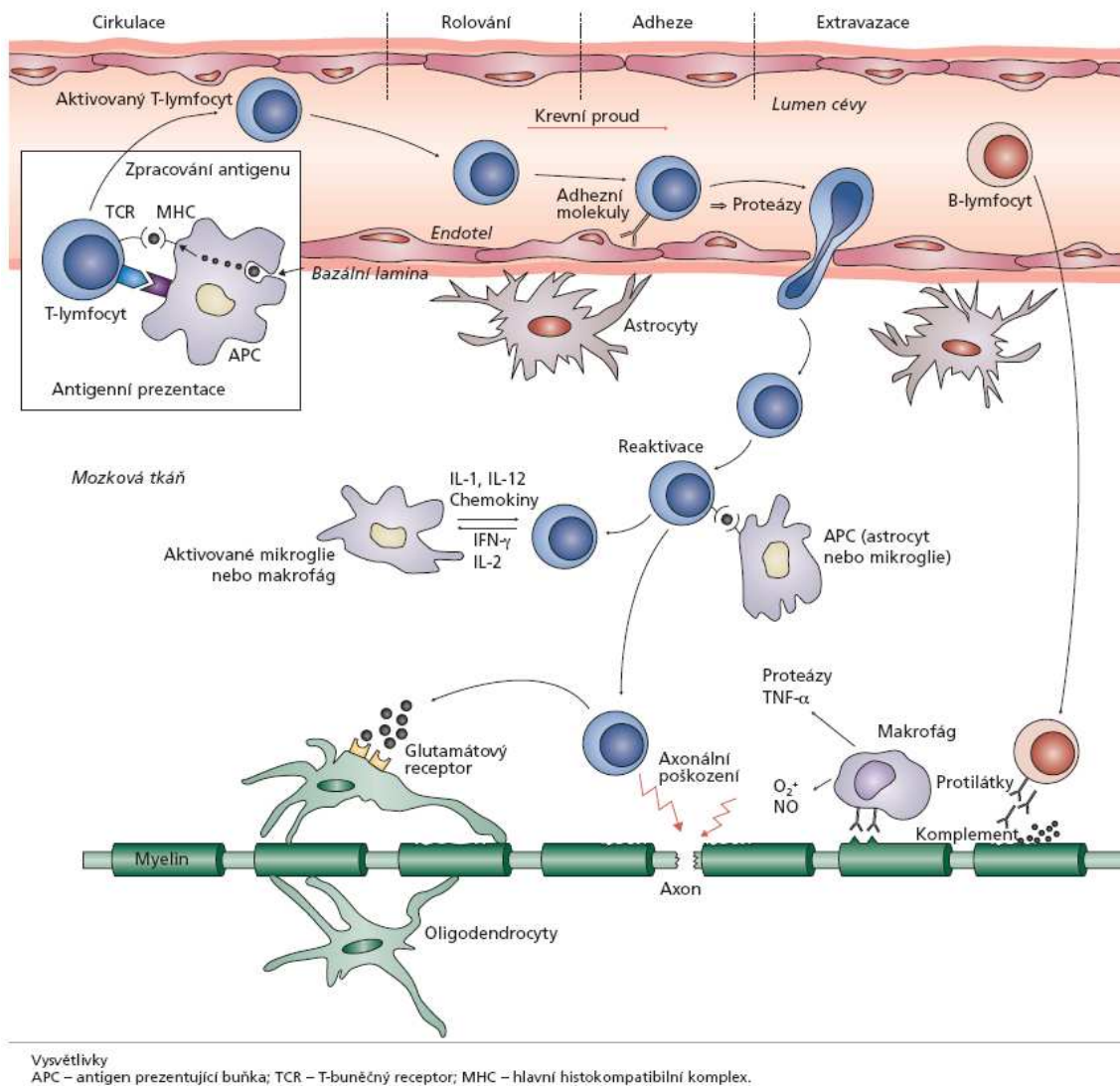
Přestože poslední dvě desítky let přinesly mnoho poznatků o patogenezi onemocnění RS, etiologie zůstává stále neznámá. Hypotetickými etiologickými faktory, spouštějícími kaskádu reakcí vedoucí k vývoji onemocnění, jsou genetická predispozice a virová, popřípadě bakteriální infekce. Podezřelými jsou viry typu paramyxovirů (např. spalniček), influenzy, parainfluenzy, pertuse, cytomegaloviru, viru Epstein-Baarové, u kterého bylo v poslední době nalezeno mnoho dokladů o možném etiologickém působení u nemocných s permanentní infekcí B-lymfocytů tímto virem. Vnímavost populace k tomuto onemocnění je dána jejich schopností vytvářet antigeny MHC II. třídy typu DR a DQ a je dále zvyšována současnou produkcí antigenů B7 a A3.⁴

V patogenezi sehrává klíčovou roli autoimunitní imunopatologická reaktivita.⁶ Prvním krokem ke vzniku autoimunitní reakce je předpokládaná prezentace antigenu bílé hmoty mozkové pomocí molekul MHC II. třídy T lymfocytům, které jsou schopné svým receptorem (TCR) rozeznat daný polypeptid.⁴ Toto je možné z důvodu nedokonalé selekce nízkoafinitních autoreaktivních klonů T-lymfocytů při zrání v thymu. Tyto autoreaktivní klony pro svoji aktivaci potřebují nejen I. signál zprostředkovaný TCR, ale i II. signál v dostatečné míře. Pokud by se tak nestalo, tyto klony by nastartovaly svoji apoptotickou autodestrukci nebo inaktivaci. Proto k zánětlivé reakci může dojít pouze za určitých okolností, kdy je autoreaktivním T-lymfocytům v CNS poskytnut kontext rozpoznávání pomocí antigen prezentujících buněk (APC) jako jsou makrofágy a dendritické buňky. Těmito okolnostmi jsou pravděpodobně infekční procesy postihující CNS. Taktéž se ukázalo, že hematoencefalická bariéra (HEB) není tak neprostupná pro buňky imunitního systému, jak se dříve soudilo. Naopak, vstup lymfoidních elementů je zcela běžný i za fyziologických podmínek. Porušení HEB je důsledkem až aktivace APC produkujících prozánětlivé cytokiny (IL-1, IL-6, TNF α), zvyšujících expresi molekul HLA II. i I. třídy a tvořících kostimulační, adhezivní a akcesorní molekuly.⁶ Možnými antigeny mohou být např. myelinový alkalický protein (MBP), proteolipid-protein (PLP), myelinový oligodendrocytární protein (MOG), myelinu asociovaný glykoprotein (MAG).⁴ U MBP, pokládaného za nejdůležitější autoantigen v patogenezi MS, byly prokázány shody v aminokyselinových sekvencích tohoto proteinu v pozicích 84 – 101 se sekvencemi

hemaglutininu viru chřipky, dřevným proteinem adenovirů, polymerázou HBV, proteiny virů spalniček, HSV a EBV.⁶ Toto naznačuje možnost virové etiologie onemocnění

Dalším krokem je klonální expanze T-lymfocytů typu CD4 rozpoznávajících antigen bílé hmoty a zároveň produkujících prozánětlivé cytokiny jako IL-1, IL-2 a jejich receptory i IFN γ . IFN γ aktivuje glii, makrofágy a zvýšení produkce adhezivních molekul na endoteliích kapilár pro zlepšení masivního průniku buněk imunitního systému skrze HEB do CNS a její porušení.⁴

Příčinou poškození nervové tkáně není jen autoimunitní zánětlivý proces. T-lymfocyty jsou v místě zánětu významným zdrojem glutamátu, který se váže na své receptory na povrchu oligodendrocytů a neuronů. Abnormální metabolismus glutamátu je považován za příčinu poškození, či přímo odumření uvedených buněčných typů.⁶



Obrázek 2: Schéma imunopatogeneze roztroušené sklerózy⁷

2.1.4 Klinické projevy

Žádný z projevů vyskytujících se u RS není pro tuto nemoc specifický.³ Symptomy jsou způsobeny poškozením bílé hmoty zrakových fascikulů, kmenových struktur zejména vestibulárního aparátu, mozečkových struktur a jeho drah v mozkovém kmeni, senzitivních a motorických drah na všech úrovních, v centru semiovale, v kapsule, v mozkovém kmeni a míše. Dále se projevují autonomní poruchy a změny v psychické oblasti.⁴

Postižení zrakové dráhy se projevuje retrobulbární neuritidou. Je to náhle vzniklá porucha zraku od zamlženého vidění až k zešednutí zrakového pole, která bývá

spojena s bolestí za okem, zejména při pohybu bulbu. K úpravě dochází i spontánně a bez znatelného deficitu. Při těžké formě vzniká edém papily a těžká porucha visu až téměř ztáta visu, která vede k ireverzibilním změnám na očním nervu. Tento stav se nazývá intraokulární neuritida.^{3,4}

Kmenová symptomatika se nejčasteji projevuje jako centrální vestibulární syndrom. Většinou lze pozorovat oboustranný horizontální nystagmus, titubaci ve stoje a úchylku při chůzi. Dále můžeme zmínit diplopii, skandovanou řeč, vzácně jednostrannou hluchotu, dyfagii a dysartrii.⁴

Nejvýznamějším klinickým projevem RS je postižení pyramidové dráhy. Projevuje se zvýšenými reflexy, pyramidovými iritačními jevy, spasticitou a parézami.⁴

Z autonomních poruch jsou na prvním místě poruchy sfinkterů. Jedná se zejména o poruchy mikce jako jsou imperativní mikce, retence a inkontinence moči. Asi polovina pacientů s RS trpí zácpou, inkontinence stolice je vzácná. V korelaci se sfinkterovými poruchami jsou i poruchy sexuálních funkcí jako erektilní dysfunkce, snížená citlivost, snížené libido a vzrušivost. Dalšími autonomními poruchami jsou hypotermie, ortostatická hypotenze, chlad a cyanóza aker paretických končetin a abnormní odpověď potních žláz.³

V psychické sféře se nejčastěji objevují deprese s pocity beznaděje. Dále se mohou vyskytovat poruchy afektivity jako střídání nálad od euforie k záchvatům pláče. Druhým symptomem může být kognitivní porucha doprovázená snížením intelektu.⁴

Nespecifickými symptomy mohou být únava a bolest, které mohou pacienta s RS až invalidizovat.³

2.1.5 Progrese choroby

Průběh choroby může být velmi variabilní v závislosti na typu onemocnění. Počátek onemocnění bývá charakterizován nejčastěji očními příznaky, poruchami rovnováhy, závratěmi, brněním končetin nebo jen zvýšenou únavností. První příznaky onemocnění mohou spontánně a bez následků pominout – tím nastává remise choroby.

Je to stav relativního pocitu zdraví, při kterém je i neurologický nález dlouhodoběji stabilizován. Avšak nová ataka (relaps) může pacienta postihnout kdykoliv. V pokročilejším stádiu nemoci již remise po atace nemusí být úplná, v nálezu bývá patrný reziduální neurologický deficit. Tento průběh je charakteristický pro R/R formu RS. Tato forma se může rozvinout do S/P RS, kde i v období remise probíhá mírné zhoršování neurologického nálezu. R/P RS probíhá mírným zvyšováním neurologického deficitu od počátku choroby střídaným náhlým zhoršením příznaků – atakou – následovanou alespoň částečnou remisí. P/P RS je charakterizována postupným nárůstem neurologického deficitu již od prvních příznaků onemocnění bez vyznačených atak a remisí. Dále se rozlišuje podle rychlosti vývoje varianta benigní, kdy po 20 letech od počátku onemocnění nepřekročí hodnota EDSS 3,5 a varianta maligní, kdy je po pěti letech od počátku onemocnění pacient paraplegický a zcela odkázaný na invalidní vozík.^{4,8}

Hodnocení progresu choroby se provádí na základě Kurtzkeho škály klinického postižení (Expanded Disability Status Scale – EDSS) (Tabulka 1). Tato stupnice hodnotí změny schopnosti nemocného vykonávat běžné úkoly, vzdálenost, kterou je schopen ujít bez, nebo s oporou, vykonávat běžné domácí práce, schopnost obsloužit se atd.⁴

Tabulka 1: Kurtzkeho škála klinického postižení (EDSS)⁴

Stupeň	Neurologický nález
0	Žádný neurologický nález
1,0	Žádná porucha hybnosti, nepatrný neurologický nález v jednom systému
1,5	Žádná porucha hybnosti, nepatrný neurologický nález ve více systémech
2,0	Nepatrné omezení hybnosti, neurologický nález postihuje jeden systém
2,5	Minimální omezení hybnosti ve více systémech
3,0	Mírná porucha hybnosti v jednom systému, nebo lehká ve více systémech, pohyblivost plně zachována
3,5	Pohyblivost plně zachována s výraznějším nálezem v jednom nebo lehkým ve dvou i více systémech
4,0	Schopen pohybu bez opory, činný až 12 h denně i při relativně větším omezení hybnosti z většího postižení jednoho nebo menšího postižení více systémů
4,5	Schopen pohybu bez opory většinu dne, ale někdy vyžaduje mírnou pomoc, postižení vyššího stupně jednoho systému nebo nižšího stupně více systémů
5,0	Schopen chůze bez opory na vzdálenost 500 m, neschopen celodenní činnosti; těžké postižení jednoho nebo mírnější postižení více systémů
5,5	Schopný chůze bez opory nejméně 50 m
6,0	Schopný chůze nejméně 50 m s jednostrannou oporou
6,5	Schopný chůze nejméně 50 m s oboustrannou oporou
7,0	Neschopen chůze ani 50 m, většinu dne užívá invalidní vozík, na který se posadí a sestoupí z něj bez cizí pomoci; dostane se sám na WC
7,5	Schopen chůze jen několik málo kroků, omezen pohyb na vozíku, na který nasedne a sestoupí jen s pomocí; není schopen sám dojít na WC
8,0	Zcela odkázán na pohyb na vozíku, ale většinu dne tráví na lůžku; v osobní obsluze je soběstačný, hybnost horních končetin zachována
8,5	Prakticky odkázán na lůžko, omezena i samostatná osobní obsluha
9,0	Bezmocný nemocný upoutaný na lůžko, je schopen komunikovat a jíst
9,5	Zcela bezmocný nemocný, neschopný komunikovat ani polykat
10	Smrt následkem roztroušené sklerózy

2.1.6 Diagnostika

Diagnostika RS se provádí na základě McDonaldových kritérií z roku 2001⁹, revidovaných v roce 2005¹⁰, která byla vyvinuta z dříve publikovaných a všeobecně uznávaných kritérií Schumacherových, Poserových, Patyho, Barkhoffových atd. Tato kritéria definují další podmínky, na základě kterých lze RS diagnostikovat již po první atace onemocnění. McDonaldova kritéria potvrdila základní tři vyšetřovací metody a vyhodnocení výsledků nezbytných pro správnou a časnou diagnostiku RS i pro případy, kdy je nutné diagnózu revidovat. Těmito metodami jsou vyšetření mozkomíšního moku (MM), magnetická rezonance (MR) a vyšetření evokovaných potenciálů (EP), zejména zrakových (VEP).⁸

Základním principem těchto kritérií je diseminace lézí v prostoru a čase. Klinický obraz je doplněn paraklinickými vyšetřeními ke zvýšení pravděpodobnosti správné diagnózy. Ve zkratce vypadá diagnostický algoritmus podle McDonalda takhle:

Tabulka 2: McDonaldova kritéria pro diagnostiku roztroušené sklerózy¹⁰

Klinické ataky	Objektivní léze	Paraklinické vyšetření
2 a více atak (R/R)	2 a více lézí	Klinická diagnóza
2 a více atak (R/R)	1 léze	Diseminace v prostoru na MR nebo 2 a více lézí MR + pozit. MM nebo další ataka ukazující na jiné místo
1 ataka	2 a více lézí	Diseminace v čase na MR nebo další ataka
1 ataka (CIS)	1 léze	Diseminace v prostoru na MR nebo 2 a více lézí na MR + pozitivní MM a diseminace v čase na MR nebo další ataka
Progrese od vzniku (P/P)	1 léze	Jednoletá progrese choroby a dvě z následujících: a) pozitivní MR (9 T2 lézí nebo 4 a více + pozit. VEP) b) pozitivní MR míchy (2 fokální T2 léze) c) pozit. MM

- Magnetická rezonance zobrazuje opalescentně demyelinizovaná místa bílé hmoty. Po přidání kontrastní látky – gadolinia, se aktivní plaky zvýrazní z důvodu vychytávání gadolinia v místech s porušenou HEB.⁴ Specifické pro RS jsou léze umístěné juxtakortikálně, infratentoriálně a periventrikulárně o velikosti průřezu nejméně 3 mm.⁹
- Vyšetření mozkomíšního moku je založeno na stanovení oligoklonálních IgG pásů isoelektrickou fokusací s následným imunoblotem a enzymovým barvením v porovnání se sérem. Oligoklonální IgG pásy se obvykle nacházejí v alkalické oblasti elektroforetického pole. Pokud se v MM nachází oligoklonální IgG pásy, je to důkaz intrathekální syntézy imunoglobulinů. U 98% pacientů s RS je nález pozitivní, přestože není RS specifický.¹¹
- Specifickým nálezem u vyšetření zrakových evokovaných potenciálů je prodloužení latence, ale jinak celkové zachování vlastností vlny P100.¹²

2.2 Možnosti léčby RS

2.2.1 Cíl léčby

Cílem léčby roztroušené sklerózy je zpomalit až zastavit nárůst neurologického deficitu a progresi neurodegenerativních procesů. Taktéž je snaha omezit vznik a frekvenci akutních atak a s nimi souvisejících zánětlivých ložisek v CNS.

2.2.2 Léčba relaps-remitentní RS

Léčba R/R RS v první fázi zahrnuje zejména léčbu akutní ataky. Standardním postupem je intravenózní aplikace methylprednisolonu v dávce 3 – 5 g během 3 – 5 dnů.¹³ Stejnou dávku lze podat i perorální cestou při zachování účinnosti.¹⁴ V případě nesnášenlivosti MP lze podat dexamethazon. Jiné kortikoidy nejsou vhodné pro odlišný poločas a nežádoucí mineralokortikoidní účinky. Pokud není dosaženo požadovaného efektu, dále se již dávka kortikoidu nezvyšuje. Může být přidáno jednorázově cytostatikum cyklofosfamid v dávce 1 g. K prevenci rebound fenoménu se dále může nasadit sestupný p.o. taper MP. V případě velice těžkého průběhu ataky, kdy nezabírá dosavadní léčba může být efektivní léčebná výměnná plazmaferéza. V případě kontraindikace systémového MP lze použít intrathekální aplikaci 80 mg depotního MP.¹⁴

Dlouhodobá léčba slouží především k omezení relapsů a zpomalení progresu choroby. Léčba by měla být zahájena co nejdříve, nejlépe již po první atace a/nebo diagnostice CIS. Jelikož je tato léčba drahá, v naší republice jsou přísná indikační omezení. Léčba je indikována v případě dvou klinických atak v průběhu 12 měsíců, nebo tří za posledních 24 měsíců. Léky první volby pro dlouhodobou terapii RS jsou takzvané DMD's (disease modifying drugs) – léky modifikující onemocnění. Jsou to interferon β (IFN- β) a glatiramer acetát (GA), které mají prokázanou schopnost snížit počet i závažnost atak i progresi choroby na MR.¹⁵ IFN- β je cytokin s komplexním vlivem na autoimunitní děje u RS. Všechny dostupné interferony jsou vyráběné rekombinantně, IFN- β 1a v savčích buňkách a IFN- β 1b bakteriálním kmenem

Escherchia Coli. Aplikace je parenterální s dávkou a frekvencí aplikace v závislosti na typu přípravku. GA je kopolymer čtyř aminokyselin (Glutamát, Lysin, Alanin, Tyrosin) obsažených ve stejném poměru jako v MBP, čímž se předkládá jako antigen místo MBP. GA se aplikuje s.c. jednou denně. Léky druhé volby jsou intravenózní imunoglobuliny (IVIG), přestože byla prokázána srovnatelná účinnost s DMD. IVIG jsou aplikovány v dávce 0,15 – 0,20 g/kg jedenkrát měsíčně. Mezi léky druhé volby patří také imunosupresiva azathioprin, methotrexat, mycophenolat mofetil a cyclosporin A.

Pokud není dosaženo dostatečné stabilizace stavu podáváním DMD, podle dosavadních doporučení je možno u pacienta na nižší dávce IFN- β dávku zvýšit. Pokud i nadále přetrvává aktivita choroby, je možno stabilizace dosáhnout za pomoci cytostatických režimů. Jediným mezinárodně uznávaným cytostatikem s dostatečným množstvím vědeckých podkladů je v takovém případě mitoxantron, u kterého je ovšem pro kardiotoxicitu stanovena kumulativní dávka 140 mg/m², a ani riziko vyvolání malignity (zejména akutní promyelocytární leukemie) není zanedbatelné. V případě agresivního průběhu RS se volí po pečlivém screeningu (echokardiografie, rentgen plic, vyloučení infekce včetně asymptomatické infekce močových cest) nejčastěji režim 20 mg mitoxantronu a 1 g MP v měsíčních intervalech, po šesti měsících léčby je pokračováno ve stejné dávce v intervalech tří měsíců. Pravidelně se provádějí kontroly krevního obrazu a echokardiografické vyšetření. Častěji pro menší toxicitu se využívají pulsy cyclophosphamidu v dávce 800 mg/m² v kombinaci s 1 g MP jedenkrát měsíčně individuálně podle účinku tři až šest měsíců. Rovněž u tohoto cytostatika je nezbytné pečlivé vyloučení infekce před aplikací a pravidelné laboratorní kontroly pacienta. U mladých mužů je před zahájením cytostatické léčby na místě kryoprezervace spermatu.¹⁶

Nejnovějším způsobem léčby R/R RS je aplikace monoklonální protilátky (mAb) natalizumabu, který byl první schválenou mAb schválenou pro léčbu pacientů s RS. Je to humanizovaná mAb určená proti α 4-řetězci α 4 β 1 integrinu. Při studiích proti placebo bylo zaznamenáno významné snížení počtu relapsů o 68%. Dále se snížila progresse postižení o 42% a počet a velikost gadolinium enhancujících lézí na magnetické rezonanci o 92%. Natalizumab se podává infúzí v dávce 300 mg jednou

měsíčně.¹⁷ Bohužel, u nás tato léčba zatím není běžně dostupná, protože je velice nákladná a zatím není hrazená z veřejného zdravotního pojištění.

2.2.3 Léčba progresivní RS

Pro progresivní stadium RS je typické zhoršování neurologického deficitu a malá nebo žádná odpověď na léčbu. Zánět je kompartmentalizován za hematoencefalickou bariéru v CNS a je obtížně ovlivnitelný dostupnou terapií. Převažují neurodegenerativní změny. Rychlost a tíže progresu je individuální, a i přes závažnou prognózu tohoto stadia je třeba využít dostupné léčebné postupy, k nimž patří imunomodulační a imunosupresivní léčba, cytostatické režimy a pulzní podávání metylprednisolonu. Rozeznáváme 2 základní typy progresivní RS:

- sekundární chronická progresu – následuje po remitentním stadiu a až 50 % pacientů s remitentní RS dosáhne stadia chronické progresu do 10 let trvání nemoci.
- primární progresu postrádá relaps-remitentní začátek, rychlost progresu a tíže neurologického deficitu je porovnatelná s obdobím sekundární progresu. Stejně jako v sekundární chronické progresu jsou nové léze na MRI a gadoliniový enhancement vzácností. Primární progresu pozorujeme asi u 10–15 % pacientů.

2.2.3.1 Léčba sekundárně-progresivní RS

Pro léčbu sekundárně-progresivní RS jsou používána terapeutická schémata, která mají efekt jak na zpomalení progresu neurologického deficitu, tak na zpomalení nárůstu atrofie na MRI. Největší benefit mají uvedené postupy na začátku přechodu relaps-remitentní fáze do fáze progresivní. Terapie vyžaduje individuální přístup, pečlivé monitorování efektu a nežádoucích účinků. Pro většinu terapeutických postupů neexistují rozsáhlé dvojitě slepé placebem kontrolované randomizované studie (vyjma interferonu beta 1b a mitoxantronu), záleží tedy na aktuálním stavu pacienta, kontraindikacích a léčba se sestavuje individuálně i na základě menších publikovaných studií. Optimální interval ke zhodnocení progresu, a tím efektu léčby, je 6 měsíců.

Pokud po této době nedojde ke stabilizaci stavu, není na místě pokračovat ve zvolené terapii pro rizika převažujících nežádoucích účinků. Jednou z variant je imunomodulační léčba IFN- β , u kterého byl popsán efekt, ovšem zdaleka ne tak velký jako u RR-RS a především na počátku přechodu do progresivního stadia RS, ještě v přítomnosti relapsů. V ČR je v této indikaci registrovaný přípravek IFN- β 1b (Betaferon®). Intravenózní imunoglobuliny v této fázi RS jsou volbou v případě kontraindikace nebo neúčinnosti imunosuprese. Podávají se v dávce 0,2 g/kg–0,4 g/kg, jedenkrát měsíčně. Další možností jsou cytostatické režimy. Mitoxantron je jediné cytostatikum schválené americkou FDA k terapii sekundárně progresivní RS a u rychle se zhoršujících pacientů s R/R RS. Mitoxantron ve stadiu chronické progresy se obvykle aplikuje v dávce 20 mg intravenózně, jednou za 3 měsíce po dobu dvou let. Pokud nežádoucí účinky nedovolí toto dávkovací schéma, lze podávat poloviční dávku ve stejném schématu či zkusit použít schéma podle Edana.¹⁹ Je to aplikace mitoxantronu s MP i.v. k zastavení rychlé progresy.³ Podává se šest měsíců, každý měsíc 20 mg mitoxantronu i.v. a MP 1 g i.v.¹⁸ a následně je indikována léčba DMD.³ Cyclophosphamid se podává dle harvardského schématu 800 mg/m² společně s 1 g MP i.v. V prvním roce 1× měsíčně, ve druhém roce každých 6 týdnů, ve třetím roce každých 8 týdnů. Na počátku přechodu RS do sekundární progresy se často vystačí jen s podáním šesti měsíčních pulzů, které vedou někdy až k roční stabilizaci pacienta. Kumulativní dávka nebyla u CPA přesně stanovena, za relativně bezpečnou považujeme dávku do 55 gramů. Dále se používají orální imunosupresivní látky. Azathioprin je imunosupresivum ze skupiny purinových analogů. Efekt u RS je odvozen z metaanalýz menších klinických studií a MRI efektu. Obvyklá dávka je 50–100 mg denně. Methotrexat je analog kyseliny listové. Obvyklá dávka k dosažení imunosupresivního a protizánětlivého účinku je 5–20 mg týdně, většinou používáme dávku 7,5 mg týdně. Ve dnech, kdy není podáván methotrexat, lze podávat kyselinu listovou. Při nesnášenlivosti lze zkusit i podání cyclosporinu A či mofetil mycophenolatu. U pulzního podávání MP byl popsán vliv na zpomalení progresy neurologického deficitu a na mozkovou atrofii. Podává se 1 g MP denně po dobu pěti po sobě následujících dnů. Pulzy se opakují každé 4 měsíce v prvních 3 letech a stejnou dávku po šesti měsících v následujících 2 letech. Po každém pulzu může následovat zkrácený taper prednisolonu. Intratekální léčba má v ČR dlouhou tradici, ačkoli se ne jedná o obecně akceptovaný postup. Dnes zůstává vyhrazen pro situace, v nichž selhává efekt nebo jsou přítomny kontraindikace výše popsaných postupů, a převažující symptomatologie je míšňní. U nás je obvyklá

kombinace metylprednisolon acetátu v dávce 80 mg a cytosin arabinosidu v dávce 50 mg. V zahraničí se aplikuje samotný kortikoid především k ovlivnění spasticity. V SRN je obvyklé aplikovat intratekálně 40 mg triamcinolon acetonidu 3× během 3 týdnů nebo 6× každý třetí den, dle stupně obtíží pacienta.¹⁹

2.2.3.2 Léčba primárně progresivní RS

U primárně progresivní RS se předpokládá převaha neurodegenerace nad zánětem od počátku onemocnění. Tím lze také vysvětlit, proč má většina protizánětlivých terapeutických postupů u této formy RS mnohem menší účinnost a neexistuje žádné mezinárodní doporučení pro léčbu P/P RS. U jednotlivého pacienta však ani u této formy RS nelze odhadnout míru aktivity zánětu, proto se může aplikovat imunosupresivní, pulsní cytostatická či kortikosteroidní léčba, popřípadě i léčbu IVIG, stejně jako u S/P RS. I zde platí interval šesti měsíců ke zhodnocení účinku na zpomalení progresu.

2.2.3.3 Léčba relaps-progredující RS

Léčba maligní, relaps-progredující formy RS je velmi náročná, protože průběh choroby je velice agresivní, většinou s nedostačujícím účinkem veškerých dostupných léků a s rychle postupující invalidizací pacienta. Léčebně je v těchto případech na místě zvážit odpovídajícím způsobem agresivní experimentální terapii – vysokodávkovanou imunoablaci s následnou podporou hematopoetických kmenových buněk. Tento léčebný postup zahrnuje několik kroků:

- poskytnutí podrobných informací a diskuse s pacientem a jeho rodinou o zamýšleném léčebném postupu, který stále patří mezi postupy experimentální, podpis informovaného souhlasu.
- podrobná vyšetření k vyloučení závažné orgánové patologie či latentní infekce. Nutné je také vyšetření kostní dřeně získané trepanobiopsií.

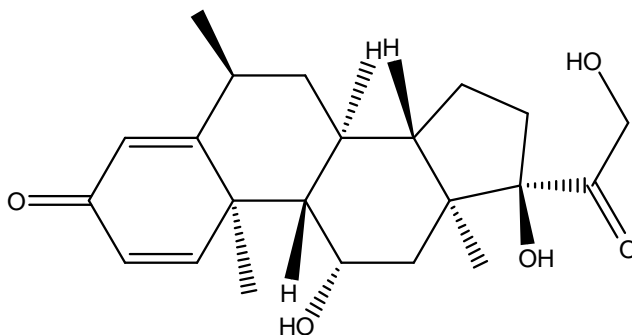
- vyplavení kmenových CD34+ buněk z kostní dřeně do periferní krve pomocí vysoké dávky CPA (4 g/m²) a růstových faktorů (tzv. priming). Kmenové buňky se poté sesbírají leukaferézou z periferní krve a jsou zamraženy.
- následuje podání vysokodávkované chemoterapie (tzv. conditioning), která má za úkol zcela zničit původní imunitní systém a kostní dřeň pacienta.
- pacientovi jsou vráceny do periferní krve jeho vlastní předem získané a zamražené kmenové buňky. K odstranění potenciálních autoagresivních lymfocytů, které by mohly být vráceny pacientovi společně s kmenovými buňkami, slouží intravenózní podání antithymocytárního globulinu ATG (tzv. in vivo purging). Krevní obraz se při nekomplikovaném průběhu obnovuje do 10 – 14 dnů od vrácení kmenových buněk. Po dobu chemoterapie až do obnovy krevního obrazu a imunokompetence je pacient hospitalizován na transplantační jednotce.
- poslední, ale z dlouhodobého hlediska zcela zásadní součástí této léčebné metody je intenzivní rehabilitace.

Z tohoto výkonu mají největší prospěch pacienti s délkou trvání choroby do pěti let a s mírou postižení do 5,5 stupně Kurtzkeho škály. U správně indikovaných pacientů dosahuje interval bez progresu délky více než 6 let u přibližně 60 % pacientů. Takového účinku nelze u agresivní RS dosáhnout prakticky žádnou jinou dostupnou léčbou. Vysokodávkovaná imunoablace s následnou podporou hematopoetických kmenových buněk je předmětem dalšího intenzivního výzkumu. Méně agresivní režim pro léčbu maligní RS představuje rovněž experimentální pulsní léčba vysokodávkovaným methotrexatem intravenózně. Methotrexat je podáván v dávce 2,5 g/m² i.v. jedenkrát měsíčně během krátké hospitalizace na hematologickém oddělení. Pulsy jsou podle účinku podávány 4 – 6 měsíců.¹⁶

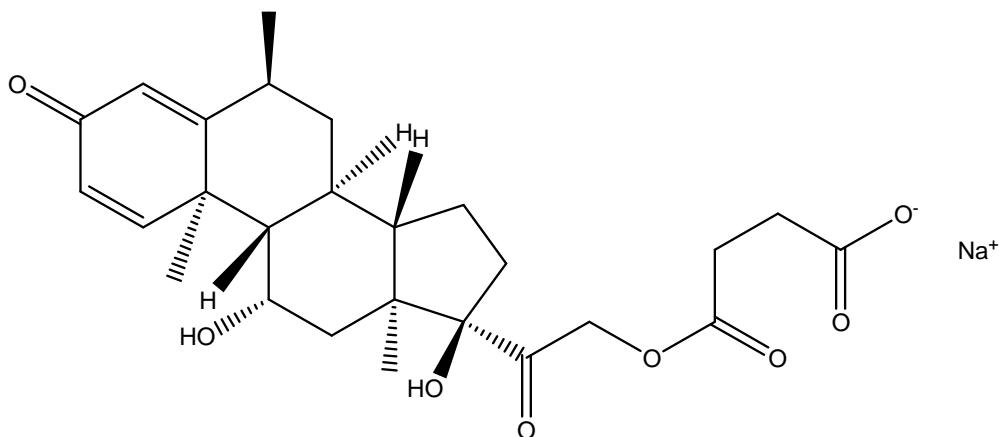
2.2.4 Léčivé látky používané při léčbě RS a jejich vlastnosti

2.2.4.1 Methylprednisolon

Methylprednisolon je kortikosteroidní hormon s převažujícím glukokortikoidním účinkem. Má inhibiční účinek na syntézu proteinů a DNA i RNA, to se projevuje inhibicí proliferace subpopulace T-lymfocytů s CD4+ a CD8+ povrchovými znaky, snižováním exprese adhezivních molekul, syntézy prozánětlivých cytokinů, eikosanoidů a inhibicí fagocytózy. Naopak má okamžitý i krátkodobý (cca 30 dnů) účinek na zvýšení exprese chemokinových receptorů a apoptotických markerů CD95 na CD4+ subpopulaci T-lymfocytů. Díky těmto účinkům obnovuje fyziologickou funkci HEB, kdy na základě snížení množství adhezivních molekul, počtu lymfocytů a omezení zánětlivého procesu imunitní buňky pronikají víceméně ve fyziologickém rozmezí.^{20,21,22}



Obrázek 3: Methylprednisolon



Obrázek 4: Methylprednisolon-hemisukcinát sodný

2.2.4.2 Interferon beta

IFN- β je cytokin, který snižuje aktivaci proliferaci a průnik autoagresivních T-lymfocytů do CNS, produkci IFN- γ , TNF- α , IL-2 atd. Zvyšuje tvorbu protizánětlivých působků – IL-10, TGF- β a zlepšuje funkci regulačních T-lymfocytů.¹⁴

2.2.4.3 Glatiramer acetát

GA je standardizovaná, randomizovaná směs syntetických polypeptidů složených z L-glutámové kyseliny, L-lysinu, L-alaninu a L-tyrosinu v definovaném poměru, střední molekulové hmotnosti a délky řetězce. Tyto aminokyseliny jsou nejvíce zastoupené v řetězci MBP.²³

GA se váže na molekuly MHC odkud se váže na TCR T buněk specifických pro MBP. V tomto případě GA účinkuje jako alterující peptidový ligand podobný MBP, tím pádem s MBP kompetuje o vazbu na TCR.

Léčba pomocí GA také indukuje přeměnu Th1 větve lymfocytů na Th2 větev. GA reaktivní klony fungují jako regulační buňky a jsou prospěšné při patogenní autoimunitní reakci. GA reaktivní Th2-like klony jsou schopné procházet skrze HEB, protože jsou aktivované denním podáním GA. Během léčby se vlastnosti GA reaktivních klonů mění stejně, jako se postupně stávají Th2-like. V CNS jsou postupně konfrontovány s produkty přeměny myelinu prezentovanými APC. Některé GA reaktivní klony zkříženě reagují s MBP nebo MOG, tudíž jsou stimulovány k uvolňování protizánětlivých působků jako IL-4, IL-6, IL-10 a dokonce i neurotrofních faktorů. Následně je snížena produkce prozánětlivých cytokinů, jako IL-2 a IFN- γ , ostatními zánětlivými buňkami supresivním účinkem.²⁴

2.2.4.4 Intravenózní imunoglobuliny

IVIG obsahují spoustu druhů IgG, antiidiotypů, protilátek proti zánětlivým cytokinům atd. Imunitní systém modulují mnoha mechanismy. Např. blokováním Fc receptorů makrofágů a tím inhibicí fagocytózy, idiotypovým-antiidiotypovým

síťováním, ovlivněním aktivity komplementu, snižováním aktivity a proliferace T-lymfocytů. Také zlepšují remyelinizaci v CNS.^{25,23}

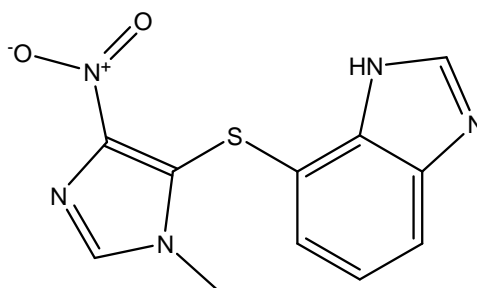
2.2.4.5 Natalizumab

Natalizumab je humanizovaná mAb proti $\alpha 4$ -řetězci $\alpha 4\beta 1$ integrinu, který je také znám jako velmi pozdě aktivující antigen-4 (VLA4). Tento je exprimovaný na povrchu všech leukocytů s výjimkou neutrofilů. Natalizumab působí jako antagonist VLA4. Zabraňuje navázání leukocytů na adhezivní molekuly cévních buněk (VCAM) – 1 a fibronectin. Tyto VCAM jsou v průběhu zánětlivého procesu upregulovány. To znamená, že natalizumab zabraňuje leukocytům ve vniknutí do cílové tkáně, v tomto případě do CNS.¹⁷

2.2.4.6 Azathioprin

Azathioprin je cytostatikum ze skupiny antimetabolitů purinu. Z něj vzniká metabolickou přeměnou 6-merkaptopurin, který se aktivuje navázáním na deoxyribózu a fosforylací. Funguje jako falešný substrát při syntéze DNA.²⁶

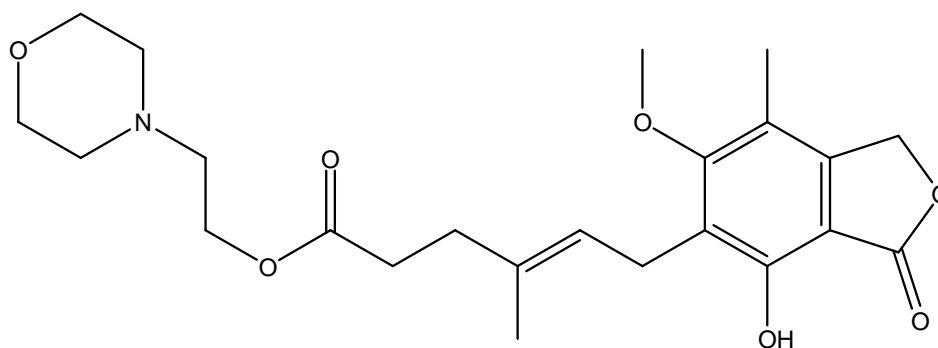
Působí nescificky imunosupresivně. Nejspíš má vliv na nezralé buňky imunitního systému, zatímco dospělé paměťové buňky prakticky neovlivňuje.²³



Obrázek 5: Azathioprin

2.2.4.8 Mycophenolat mofetil

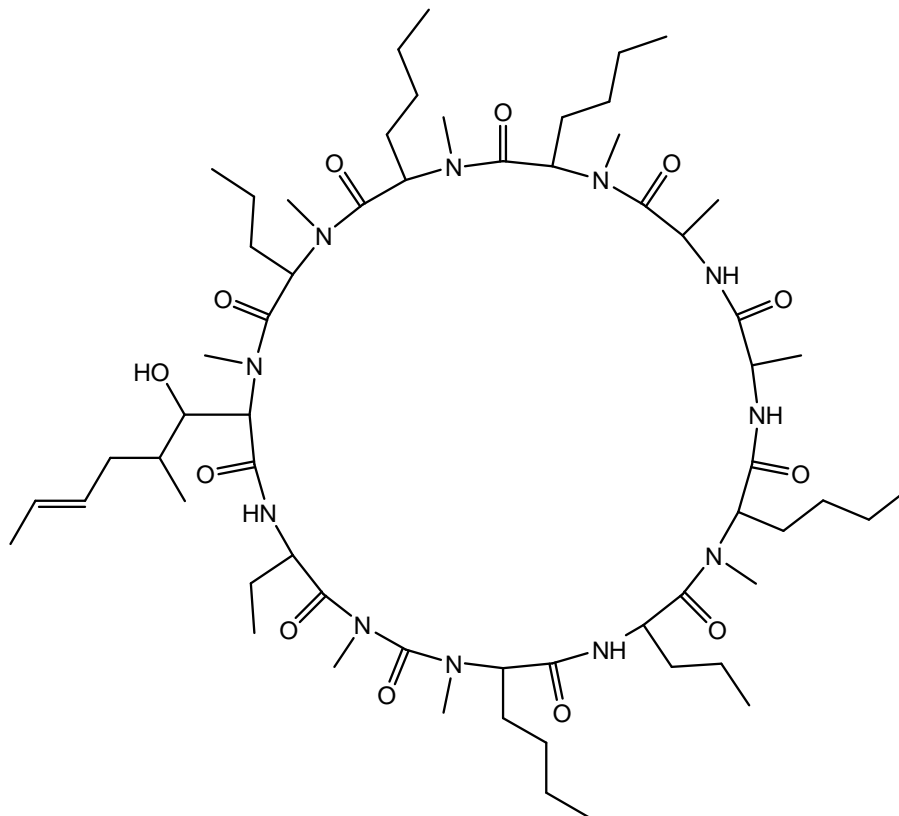
Mycophenolat mofetil je inhibitor enzymu inosin-5'-monofosfátdehydrogenázy II. typu, který je zodpovědný za de novo syntézu guaninu v aktivovaných lymfocytech T a B a makrofázích bez ovlivnění záchranných cest purinových nukleotidů. Tato látka také vykazuje schopnost potlačit proliferaci lymfocytů a expresi povrchových antigenů T-buněk. V aktivovaných lymfocytech ruší metabolity mycophenolat mofetilu cytokin-dependentní signály, které kontrolují buněčný cyklus a blokují aktivaci T-buněk ve střední G(1)-fázi.²³



Obrázek 7: Mycophenolat mofetil

2.2.4.9 Cyclosporin A

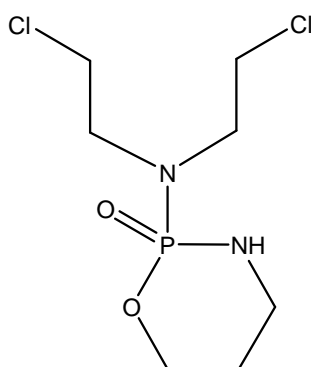
Cyclosporin A má selektivní inhibiční účinky na T-lymfocyty, potlačuje časnou odpověď na antigenní a regulační podněty. Oslabuje produkci IL-2 díky zvýšené expresi TGF- β , který je silným inhibitorem IL-2 zprostředkované proliferace T-lymfocytů a tvorby antigen-specifických cytotoxických T-lymfocytů.²⁷



Obrázek 8: Cyclosporin A

2.2.4.10 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid je alkylační látka, která v dávkách používaných u RS alkyluje proteiny na membránách lymfocytů, tím zpomaluje jejich proliferaci.²⁶ Nejenže snižuje účinky Th1 větve T-lymfocytů, také zvyšuje hladiny protizánětlivých cytokinů jako IL-4, IL-10 a TGF- β .²³

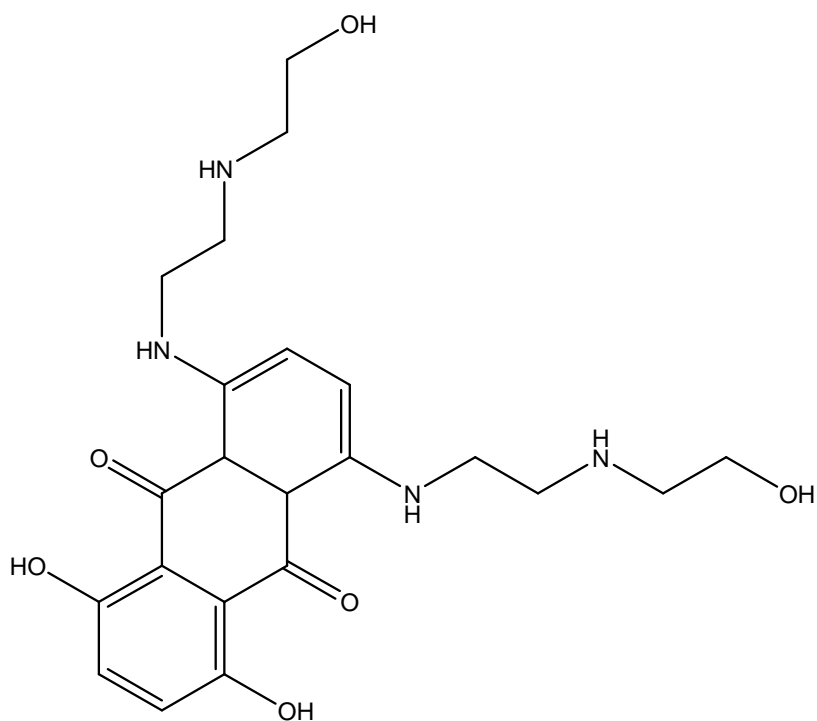


Obrázek 9: Cyclophosphamid

2.2.4.11 Mitoxantron

Mitoxantron je fázově nescifické cytostatikum ze skupiny derivátů aminoantrachinonů. Mechanismus účinku spočívá v interkalaci mezi řetězce DNA a inhibuje topoisomerázu II.²⁸

Přednostně indukuje pozdní apoptotickou smrt B-lymfocytů se znakem CD19 a méně výrazně T-lymfocyty s CD8 povrchovým znakem. Buněčná smrt se dramaticky zvyšuje dva týdny po terapii mitoxantronem.²⁹



Obrázek 10: Mitoxantron

2.2.5 Symptomatická léčba nejčastějších projevů RS

Nedílnou součástí léčby RS je i léčba či mírnění projevů nemoci, které zhoršují kvalitu života postiženého.

2.2.5.1 Spasticita

Jedním z nejčastějších symptomů je spasticita, která negativně ovlivňuje pohybové schopnosti i možnost vykonávat běžné denní činnosti. Pro ovlivnění spasticity je důležitá prevence stavů spazmy vyvolávajících, jako jsou urogenitální infekce, zácpa, horečka, bolest a proleženiny. Jednou z možností zmírnění spasticity je polohování, vyhýbání se pozicím vyvolávajícím spazmy. Dále je velice důležitá fyzioterapie, aktivní i pasivní cvičení a speciální rehabilitace. Z léčiv se nejčastěji používají baclofen v dávce 5 – 120 mg denně, tizanidin v dávce 2 – 36 mg denně. Tyto dvě látky mají rozdílný mechanismus účinku, proto se dají velmi účinně kombinovat. Dávka léčiva se musí velmi pečlivě vytitrovat v každém jednotlivém případě, protože je důležité, aby byl zachován alespoň nějaký svalový tonus, např. jako prevence pádů a s nimi spojených úrazů. Méně často se používají tetrazepam (25 – 150 mg/d), tolperison (150 – 450 mg/d) a thiocolchicosid (8 – 16 mg/d). Některé typy spasticity se dají ovlivnit i antiepileptiky gabapentinem (300 – 3600 mg/d) a levetiracetamem (1000 – 3000 mg/d). U pacientů s těžkou spastickou paraparézou je vhodné zvážit zavedení intratekální baclofenové pumpy. U pacientů s převažující spasticitou míšního původu se může podat triamcinolon-acetonid intratekálně v dávce 40 mg celkově 6× v průběhu tří týdnů. Jako poslední možnost v případě velmi těžkých stavů nereagujících na předchozí léčbu lze zvážit specifické neurochirurgické nebo korekční ortopedické výkony.³⁰

2.2.5.2 Psychiatrické symptomy

Psychiatrické symptomy se také vyskytují velmi často u nemocných RS. Dají se rozdělit na afektivní a kognitivní poruchy. Afektivní poruchy se mohou dále dělit na nejčastěji se vyskytující, jako jsou deprese, anxieta, bipolární afektivní porucha a

organické poruchy. Deprese je dnes hlavním psychiatrickým symptomem vyskytujícím se u pacientů s RS. Deprese u RS, ať je její etiologie jakákoliv, je stejně dobře léčitelná, jako deprese u běžné populace. Léčba by optimálně měla být kombinací psychoterapie a farmakoterapie. Lékem volby by měl být takový, který nezpůsobuje hypotenzi, sedaci a anticholinergní nežádoucí účinky. Antidepressiva III. generace se zdají být svými vlastnostmi nevýhodnější. Jsou to takzvané SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), jako jsou fluoxetin, sertralin a citalopram. Při zvýšené únavnosti jsou vhodná antidepressiva IV. generace, tzv. SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu), např. venlafaxin. Při poruchách spánku jsou vhodné NaSSA (duální antidepressiva působící na noradrenalinové a serotoninové receptory), jako trazodon, nefazodon nebo mirtazapin. Používají se i starší tricyklická antidepressiva, např. amitryptilin, avšak mají více nežádoucích účinků, ke kterým jsou pacienti s RS citlivější, než ostatní. Bipolární afektivní porucha se vyskytuje méně často než deprese, ale častěji než u běžné populace. Při léčbě se stále užívá lithium jako lék první volby. Dále se mohou použít „stabilizátory nálady“ valproát a karbamazepin, které jsou účinnější u stavů s rychlejším střídáním fází deprese a mánie.³¹ Anxieta je často zastoupena v komorbiditě s depresí. Z počátku mohou být k mírnění anxiety použity anxiolytika, která sice krátkodobě pomohou, ale z dlouhodobého hlediska je vhodné použít k léčbě antidepressiv, např. inhibitorů monoaminoxidázy (MAO), SSRI nebo SNRI.³⁰ Organické psychiatrické poruchy jsou více neurologicky podmíněné, předpokládá se u nich přímá souvislost s demyelinizací. Řadí se mezi ně euforie, emoční inkontinence, pseudobulbární afekt, spastický pláč a smích. Léčba probíhá podobně jako u deprese pomocí SSRI, zejména fluoxetinu, a pak pomocí stabilizátorů nálady jako jsou gabapentin, valproát a karbamazepin. Z kognitivních poruch se nejčastěji vyskytují poruchy paměti, poruchy pozornosti a rychlosti zpracování informací, poruchy abstraktivního a pojmového uvažování, řešení problémů a zhoršení vizuálně prostorových schopností. Při farmakoterapii kognitivních poruch u RS se používají psychostimulancia (methylfenidát), nootropika (piracetam), SSRI a uvažuje se o možnosti použití některých kognitiv (donepezil, memantin). Také se předpokládá, že včasné zahájení imunomodulační léčby může mít částečně preventivní působení na rozvoj kognitivních poruch.³¹

2.2.5.3 Dysfunkce močových cest

Symptomatická terapie dysfunkcí močových cest u nemocných s RS patří především do kompetence zkušeného urologa. Nejčastějšími urologickými potížemi u RS jsou imperativní mikce, inkontinence, retardace mikce, až retence moči.³⁰ Nejčastěji se vyskytuje inkontinence, která se farmakoterapeuticky ovlivňuje léky inhibujícími kontraktilitu detrusoru. Jednou ze skupin těchto léků jsou anticholinergika používaná nejvíce v terapii hyperreflexního měchýře. Jedná se o oxybutinin, propiverin a trospiumchlorid. Působí především specifickou blokádu muskarinových receptorů, v menší míře i přímo spasmolyticky na buňky hladkého svalu. Již dlouhou dobu jsou v terapii hyperreflexního detrusoru používány tricyklická antidepresiva, avšak mechanismus účinku ještě nebyl objasněn. Dále se používají blokátory fosfodiesterázy, např. vinpocetin. Je to vasodilatans s nootropním účinkem, které působí přes inhibici isoenzymu fosfodiesterázy PDE-I. Problémem v užívání farmak inhibujících kontraktilitu detrusoru může být nárůst objemu reziduální moči, až úplná retence moči, onemocnění horních močových cest a zvýšení rizika infekce močových cest. Proto se doporučuje kombinovat tuto farmakoterapii s intermitentní katetrizací. Ta se používá u pacientů s velkým reziduálním objemem moči a u pacientů, u kterých byl původně hyperreflexní detrusor konvertován na akontraktilní. Katetrizace se používá jako prostředek k prevenci infektu močových cest, protekce horních močových cest a také prostředek k dosažení kontinence. Při použití elektrostimulační terapie v terapii hyperreflexního detrusoru lze účinek vysvětlit několika mechanismy. Prvním vysvětlením je inhibice detrusoru stimulací aferentní složky n. pudendus, kterou dochází k přímému útlumu jádra n. pelvicius v sakrální míše a přenesené aktivaci n. hypogastricus. Druhým je inhibice detrusorového reflexu na supraspinální úrovni a posledním je relaxace pánevního dna. Nejlepší výsledky v terapii neurogeních dysfunkcí močových cest byly publikovány s transkutánní elektrostimulací n. pudendus, která využívá stimulaci aferencí n. pudendus z bezprostřední blízkosti nalepením povrchových elektrod na dorsum penisu u muže a na malé stydké pysky u ženy. Dalším možným řešením je laseroterapie u žen, která spočívá v opakovaném ozáření Pawlikova trojúhelníku biostimulačním He-Ne, nebo polovodičovým laserem. Krátkodobé výsledky jsou dobré, avšak dlouhodobé nejsou k dispozici. Další z možností je injekční aplikace botulotoxinu do oblasti zevního sfinkteru uretry k ovlivnění detrusoro-sfinkterové dyssynergie, nebo pod endoskopickou kontrolou transuretrálně do stěny

močového měchýře k inhibici hyperreflexie detrusoru. Také se může použít farmakologické denervace močového měchýře a to buď dočasná aplikací lokálního anestetika, nebo trvalá aplikací fenolu transvaginálně do oblasti spodiny močového měchýře, kde způsobí inhibici nervového přenosu a tím zmenšení excitability detrusoru. Dále přichází v úvahu blokáda sakrálních kořenů S2 – S4, které vedou většinu motorických eferencí k močovému měchýři. Výkon se provádí injekcí bupivakainu a v případě dobré odpovědi je možné provést trvalou denervaci fenolem. Z operačních možností můžeme uvést operační denervaci močového měchýře, augmentaci močového měchýře a derivaci moči.³²

2.2.5.4 Sexuální dysfunkce

Sexuální dysfunkci rozdělujeme na mužskou (porucha erekce, porucha či chybění orgasmu, snížení libida, sekundární hypotestosteronemie) a ženskou (porucha orgasmu, snížení libida a vzrušivosti, poruchy lubrikace v oblasti genitálu). Tyto jsou způsobeny neurogenním postižením složek zodpovědných za správnou sexuální funkci. Symptomatická terapie u mužů může probíhat inhibitory fosfodiesterázy 5 v monoterapii (sildenafil), intrakavernózní aplikací alprostadilu, kombinovaná terapie vazodilatancii, při hypotestosteronemii suplementace testosteronu p.o., i.m. U žen je možná následující terapie. Rehabilitace a posílení pánevního dna, užití lubrikancí, terapie vazodilatancii nebo lokálními estrogenovými preparáty.³⁰

2.2.5.5 Únava

Únava u RS může být způsobena poruchami spánku, jako jsou syndrom neklidných nohou nebo syndrom spánkové apnoe. Spánek mohou narušovat také bolest, sfinkterová dysfunkce, případně nevhodná medikace. Chronická únava může být také jedním z příznaků deprese, psychologickou reakcí na toto onemocnění nebo může být způsobena onemocněním samotným. Předtím, než se rozhodne pro farmakoterapii, by se měla učinit režimová opatření, jako stanovení ekonomického denního plánu, vyřazení aktivit zvyšujících únavu a podpurný nutriční režim. Důležité je pravidelné přiměřené aerobní cvičení a dbát na spánkovou hygienu. Pokud tato opatření nejsou účinná, je vhodné zvážit farmakoterapii. Nejvíce používaným lékem k potlačení únavy je

antivirotikum amantadin, který má pravděpodobně nepřímý dopaminomimetický efekt. Léčba se začíná dávkou 100 mg denně a postupně se může vytitrovat až na 300 mg denně. Při zlepšení stavu lze léčbu přerušit, což je výhodné pro zachování a zvýšení účinku. Další látkou doporučenou pro terapii únavy u RS je centrální psychostimulans modafinil, které se podává 100 mg ráno v jedné denní dávce. Maximální denní dávka modafinilu je 200 mg. Mezi léky druhé volby patří SSRI (mírně stimulační sertralin a fluoxetin), SNRI (venlafaxin) a inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu. Účinnost vitaminoterapie skupiny B je empiricky ověřená a velmi často používaná. Dále jsou dobré zkušenosti s nootropiky a extraktem z ginkgo biloby Egb 761.³³

2.2.5.6 Bolest

Původ bolestí u RS je nejen v poškození nervového systému, ale i muskuloskeletální, při změněném rozložení ztížení, jiných pohybových stereotypech. Před zahájením léčby je třeba přesně rozlišit typ a původ bolesti. Neuropatické bolesti nejlépe reagují na léčbu antiepileptiky, jako jsou karbamazepin v dávce 300 – 1600 mg/d, gabapentin (1200 – 3600 mg/d) či pregabalin (150 – 600 mg/d). Pokud léčba není úspěšná, lze použít i další novější antiepileptika jako valproát, lamotrigin, topiramát. Dále mohou být v léčbě neuropatické bolesti úspěšné i clonazepam, lidocain, mexiletin i amitriptylin. Z dalších antidepresiv byl částečně prokázán efekt i u SSRI a bupropionu. Klasická analgetika, nesteroidní antiflogistika a opioidy jsou doporučovány jako léčiva druhé volby v těchto indikacích. V léčbě muskuloskeletálních bolestí se v první řadě uplatňuje cílená fyzioterapie. Farmakoterapie je stejná jako u běžných případů vertebroalgií, dále mohou být použity i alternativní terapie jako např. akupunktura.³⁰

3 Speciální část

3.1 Léčba akutní ataky RS pulsy methylprednisolonu: perorální versus intravenózní podání

Jak již bylo uvedeno výše, akutní ataka roztroušené sklerózy je náhlé zhoršení neurologického deficitu, které trvá déle než 24 hodin bez návaznosti na infekční onemocnění v odstupu alespoň jednoho měsíce od poslední příhody.³⁴ Standardně probíhá léčba pulsy methylprednisolonu aplikovanými intravenózně v dávce 3 – 5 g v průběhu 3 – 5 dnů.¹³

V MS centru Neurologické kliniky 1. LF a VFN probíhá aplikace methylprednisolonu ve vhodných případech perorální cestou podle podobného schématu: 500 – 1000 mg methylprednisolonu rozpuštěného v 200 ml grepfruitového džusu, tato směs se pije ráno v jedné denní dávce po dobu 3 – 5 dnů. Po každé aplikaci jsou pacienti vyzváni, aby toto zajedli dvěma banány. Jako prevence gastroduodenálních nežádoucích účinků se aplikuje buď 75 mg ranitidinu, nebo 20 – 40 mg omeprazolu nebo odpovídající dávka jiného inhibitoru protonové pumpy. Tento způsob aplikace byl zvolen na základě dvou hlavních studií: Barnes D. et al.: Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis³⁵ a Morrow S.A. et al.: The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis.³⁶

Původním záměrem této práce bylo retrospektivní porovnání odpovědí na oba způsoby terapie a statistické vyhodnocení účinnosti. Porovnávané skupiny byly ze dvou RS center – pro i.v. aplikaci z MS centra Neurologické kliniky FN v Hradci Králové a pro p.o. aplikaci z MS centra Neurologické kliniky 1. LF a VFN v Praze. Data byla sbírána od nemocných RS léčených monoterapií methylprednisolonem, tato data zahrnovala údaje léčby všech typů RS. Díky nastaveným parametrům studie a neúplnosti dat nebylo možné objektivně vyhodnotit a porovnat tyto způsoby terapie. Výsledky by byly zatíženy velkou statistickou chybou. Místo toho jsem se rozhodla

teoreticky zhodnotit relevantnost udaných studií k aplikované léčbě a případné rozšíření argumentů pro či proti jednotlivým metodám aplikace methylprednisolonu.

3.1.1 Farmakokinetické vlastnosti methylprednisolonu

Methylprednisolon má předvídatelnou lineární farmakokinetiku, nezávislou na podané dávce. Pouze u vyšších dávek léku byla zjištěna vyšší clearance, která však celkově nebyla příliš významná. Biodostupnost po perorálním podání je $82 \pm 13 \%$, vazba na plazmatické proteiny je $78 \pm 3 \%$, clearance je $6,2 \pm 0,9 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, distribuční objem je $1,2 \pm 0,2 \text{ l/kg}$, plazmatický poločas je $2,3 \pm 0,5 \text{ hod.}$ ³⁷

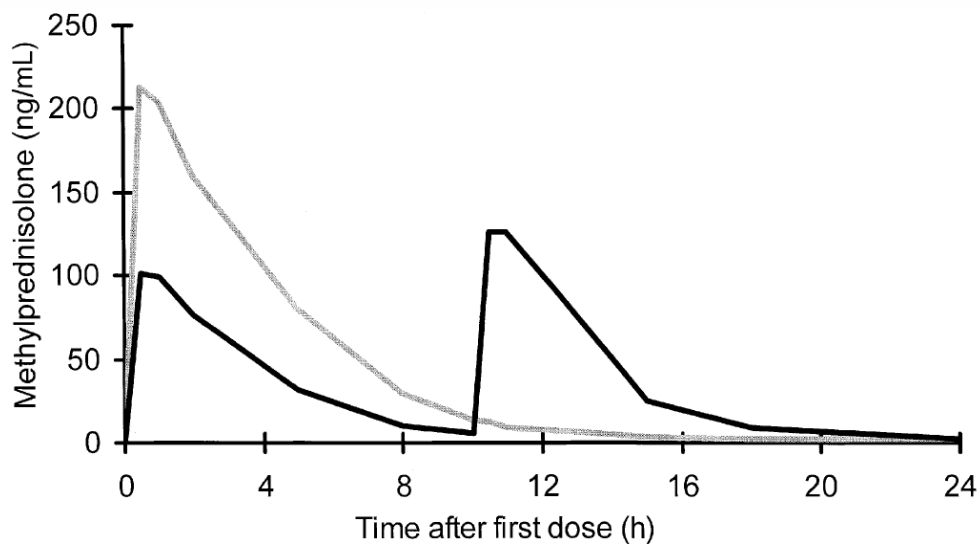
3.1.2 Dávkovací schéma: jedna či dvě denní dávky?

Studie zabývající se denním dávkovacím režimem methylprednisolonu vznikla z důvodu optimalizace dávkovacích schémat a vlivu těchto schémat na farmakokinetiku a farmakodynamiku perorálně podávaného methylprednisolonu.³⁸

Sledoval se počet periferních T-lymfocytů s CD4+ a CD8+ povrchovými znaky. Na základě vyhodnocení grafu a AUETC byla imunosuprese silnější po dvoudávkovém schématu. Počáteční snížení počtu periferních T-lymfocytů bylo téměř stejné po prvních dávkách jak jednodávkového schématu, tak i po první dávce dvoudávkového. První rozdíl se objevil asi po 5 – 6 hodinách od podání. Snížení počtu T-lymfocytů po jednodávkové aplikaci zůstávalo sníženo po delší dobu, zatímco po první dávce dvoudávkového schématu počet buněk začínal zpět narůstat. Poté, co byla aplikována druhá dávka se však počet buněk opět snížil a byla obnovena a udržena imunosuprese. Z toho vyplývá, že jednotlivá denní dávka má slabší imunosupresivní účinek v porovnání se stejnou dávkou rozdělenou do dvou.

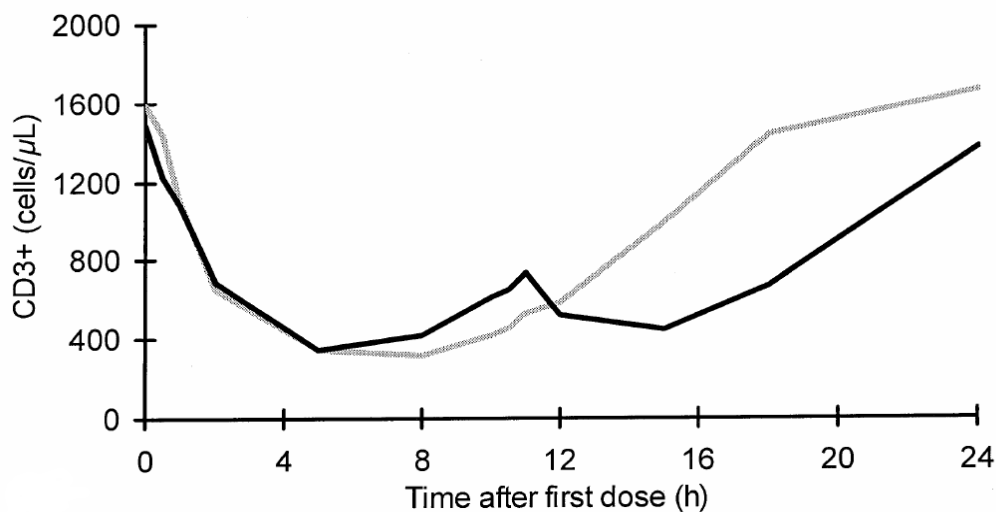
Nežádoucí účinky těchto dvou schémat byly prakticky stejné. Lišily se jen v celkovém útlumu endogenní syntézy kortisolu. Snížení hladiny kortisolu po 24 hodinách bylo pozorováno u obou skupin, ale u skupiny, které byla dávka

methyprednisolonu rozdělena do dvou, byla suprese endogenní produkce kortisolu delší a prohloubena.³⁸

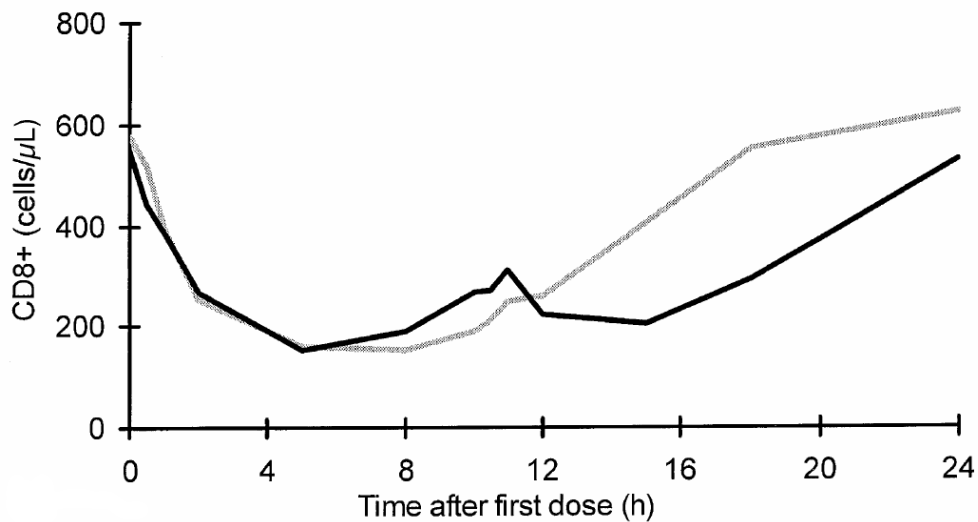


Obrázek 11: Farmakokinetika methyprednisolonu.

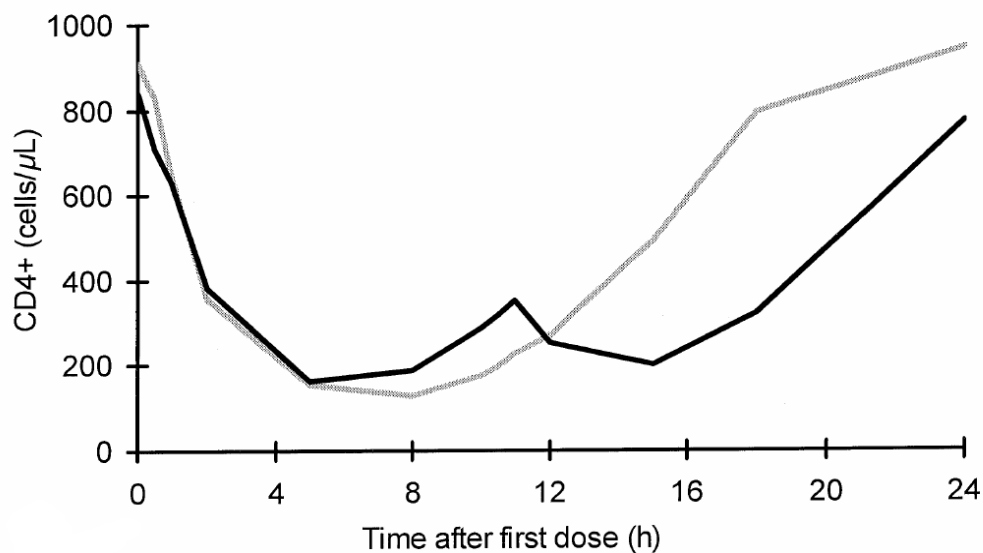
Šedá křivka reprezentuje hodnoty po jediné dávce 32 mg, zatímco černá vyjadřuje hodnoty po podání dvou oddělených 16 mg dávek.³⁸



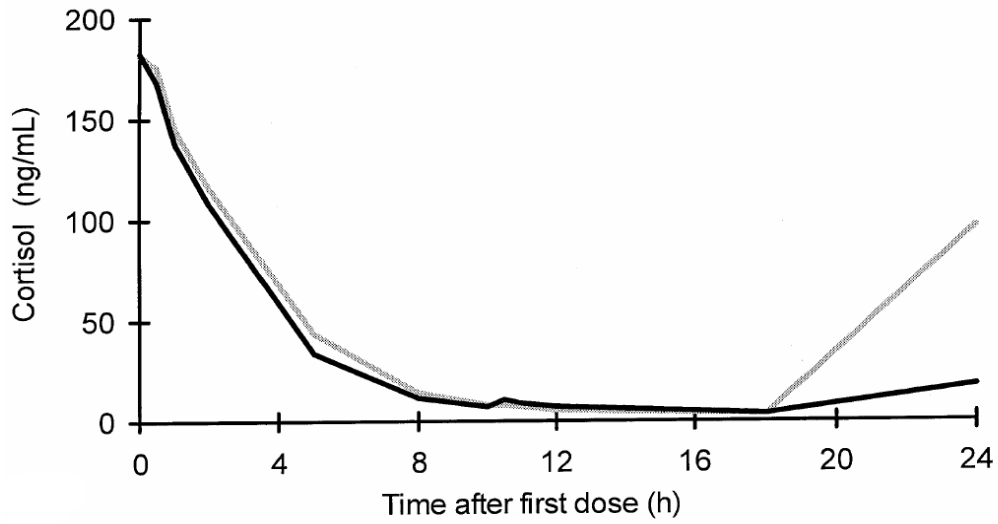
Obrázek 12: Množství buněk s CD3+ povrchovým znakem v závislosti na čase od podání první dávky MP.³⁸



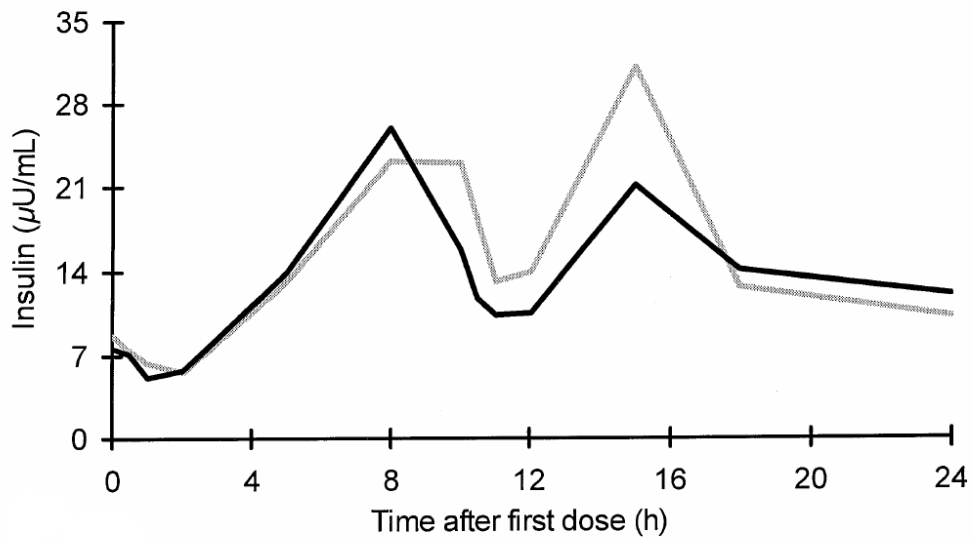
Obrázek 13: Množství buněk s CD8+ povrchovým znakem v závislosti na čase od podání první dávky MP.³⁸



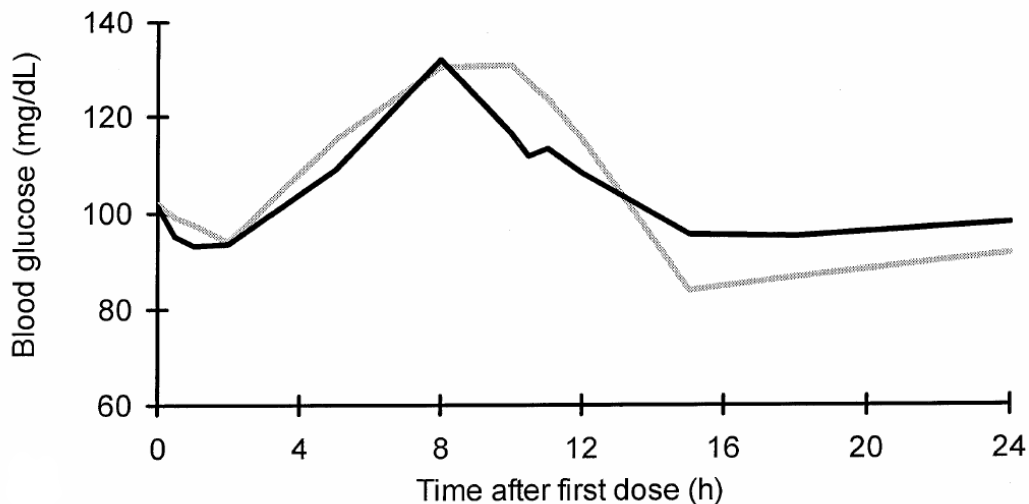
Obrázek 14: Množství buněk s CD4+ povrchovým znakem v závislosti na čase od podání první dávky MP.³⁸



Obrázek 15: Závislost hladiny endogenního kortisolu na čase od podání první dávky MP.³⁸



Obrázek 16: Závislost hladiny insulínu na čase od podání první dávky MP.³⁸



Obrázek 17: Závislost hladiny glukosy v krvi na čase od podání první dávky MP.³⁸

3.1.3 Farmakokinetické vlastnosti methylprednisolonu po podání s grepfruitovým džusem

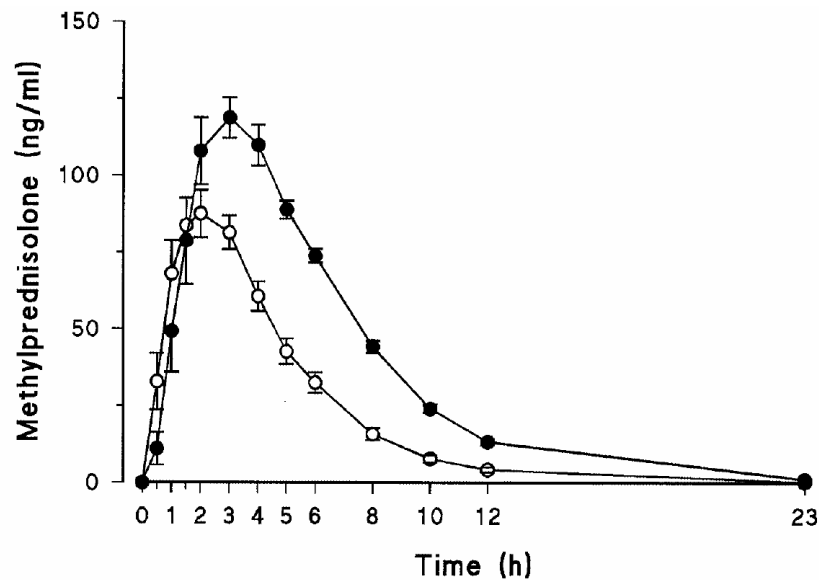
Methylprednisolon je substrátem pro cytochrom P 450 (CYP), v největší míře pro isoenzym CYP 3A4. Grepfruity jsou zase silným inhibítorem tohoto enzymu, což způsobuje interakci ve společném podání. Předpokládá se, že grepová šťáva podaná společně s methylprednisolonem snižuje metabolismus tohoto léčiva a tím zvyšuje jeho plazmatickou koncentraci a poločas.³⁹

Tímto problémem se zabývala skupina kolem T. Varise. Publikovali studii Grapefruit juice can increase the plasma concentrations of oral methylprednisolone.³⁹ Při této studii podávali dobrovolníkům 200 ml grepového džusu 3× denně po dobu dvou dnů. Třetí den ráno jim bylo podáno 16 mg methylprednisolonu společně s 200 ml grepového džusu a následně po 0,5 a 1,5 hodině po podání následovalo zase podání 200 ml džusu. Kontrolní skupina měla stejný režim, jen místo džusu dostávali vodu.

Grepfruitový džus lehce snížil absorpci methylprednisolonu a výrazně zvýšil jeho plazmatickou koncentraci od dvou hodin od podání. Průměrně zvýšil celkovou AUC o 75 % v porovnání s celkovou AUC v modelu s vodou. Maximální plazmatická koncentrace methylprednisolonu (C_{max}) byla v průměru zvýšena o 27 % a plazmatický poločas ($t_{1/2}$) o 35 %. Podávání grepfruitového džusu také snížilo celkovou hladinu

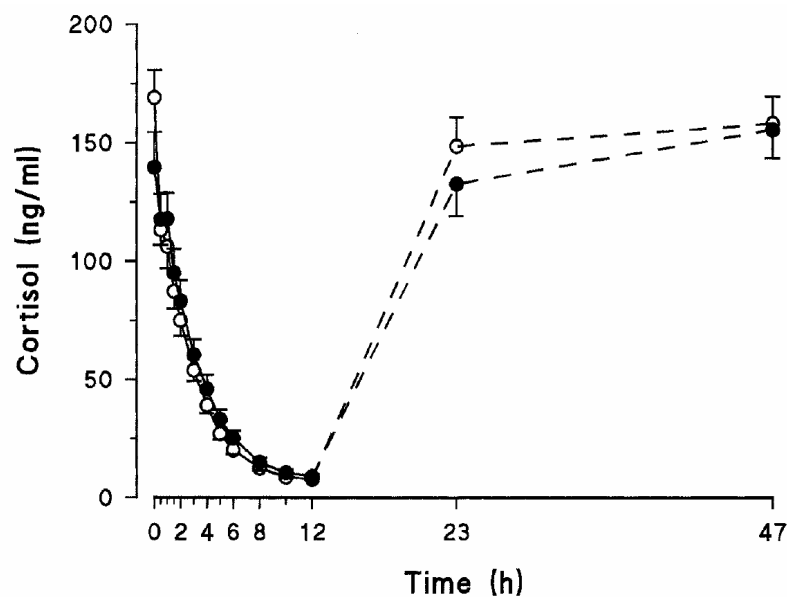
kortizolu a to i bez návaznosti na podání methylprednisolonu. Naopak, po podání MP byla tendence k vyšší hladině než ve srovnávací skupině. Autor však uvádí, že pozorované změny v hladině kortizolu mohou být způsobené náhodou.³⁹

Otázkou zůstává, zda-li by měl grepfruitový džus vliv na farmakokinetiku methylprednisolonu podávaném ve schématu používaném v MS centru Neurologické kliniky 1. LF a VFN v Praze. Tam používají grepový džus jako chuťové corrigens k zamaskování nepříjemné chuti rozpuštěného methylprednisolon-hemisukcinátu sodného.



Obrázek 18: Graf střední koncentrace methylprednisolonu v plazmě u deseti dobrovolníků v závislosti na čase.

Plné body znázorňují hodnoty po podání 16 mg MP p.o. s grepovým džusem a prázdné body po podání s vodou podle schématu zmíněném výše.³⁹



Obrázek 19: Graf střední plazmatické koncentrace endogenního kortisolu v závislosti na čase. Znázornění hodnot je stejné jako u předchozího grafu.³⁹

3.1.4 Klinické hodnocení účinku jednotlivých druhů podání methylprednisolonu

Pro zhodnocení klinické účinnosti perorální formy MP bylo navrženo několik studií. Ty, ze kterých se vychází při léčbě akutní ataky v MS centru Neurologické kliniky 1. LF a VFN v Praze, jsou uvedeny jako první.

První z nich, již zmíněná studie Barnese et al.³⁵ porovnává podání intravenózního methylprednisolonu v běžných dávkách (1000 mg/d v průběhu 3 dnů nebo 500 mg/d v průběhu 5 dnů) a běžný perorální režim podání počínající 48 mg/d první týden, následuje 24 mg/d druhý týden a poslední týden 12 mg/d. Nejdůležitější výstupní hodnotou je rozdíl mezi jednotlivými skupinami ve zlepšení EDSS po čtyřech týdnech oproti vstupním hodnotám.³⁵

Výsledek studie neukázal žádné významné rozdíly v účinnosti mezi těmito dvěma způsoby léčby.³⁵ Avšak je všeobecně známo, že aplikace kortikoidů je výhodnější krátkodobá pulsní z důvodu výraznějšího výskytu nežádoucích účinků při

léčbě dlouhodobější. Také perorální aplikační schéma neodpovídá schématu používaného v již zmíněném centru.

Další studií je také již zmíněná od Morrowa et al.³⁶, která porovnává biodostupnost i.v. methylprednisolonu s perorálně podanou ekvivalentní dávkou prednisonu. Podával se 1 g methylprednisolonu i.v. a 1250 mg prednisonu p.o., přičemž se efekt prvního průchodu játry u prednisonu eliminoval tím, že byl teprve konvertován na svůj aktivní metabolit prednisolon.³⁶ Teď je otázkou, jak by byl tímto efektem ovlivněn methylprednisolon, který je již sám o sobě aktivní látkou.

Výsledky studie ukázaly, že AUC methylprednisolonu a prednisolonu se významně neliší, ale C_{max} ano a čas potřebný k dosažení C_{max} je také poněkud odlišný. Pravděpodobně v účinku nehraje roli hodnota C_{max} , ale celková hodnota AUC. Autor sám upozorňuje, že biodostupnost a bezpečnost terapie p.o. prednisonem je nepřímo prokázána.³⁶

Prednisolon má však nelineární farmakokinetiku závislou na podané dávce³⁷, takže nevíme, zda-li by bylo vhodné podat např. dávku nižší v případě potřeby. A také nevypovídá přesně o dané terapii dnes používané.

V roce 1993 publikovali S.M. Alam et al. Studii srovnávající perorální a intravenózní terapií stejnými dávkami methylprednisolonu u nemocných RS. Studie byla navržena pro pacienty v akutním relapsu nemoci, kdy jim každý den bylo aplikováno 500 mg methylprednisolonu buď i.v. nebo p.o. pět následujících dnů po sobě. K hodnocení účinnosti používali EDSS škálu. Výsledkem studie bylo zhodnocení, že na základě hodnocení EDSS je p.o. terapie methylprednisolonem v dávkách odpovídajících běžným i.v. podávaným při relapsu, je stejně účinná a bezpečná jako standardně užívaná terapie. Stejně nebyly sledovány neobvyklé, nebo závažnější nežádoucí účinky než při i.v. aplikaci.⁴⁰

Poslední srovnávanou studií je od kolektivu F. Sellebjerga, která se na základě srovnání s předchozími studiemi i.v. aplikace methylprednisolonu versus placebo zabývá účinností vysokých dávek methylprednisolonu aplikovaných perorálně. Dávkovací schéma je navrženo jaku u předchozí studie, tzn. 500 mg/d, 5 po sobě

následujících dnů. Efektivita terapie se hodnotí oproti placebo. Výsledky studie jsou velice podobné předchozím studiím s i.v. MP, proto autor doporučuje aplikovat MP perorální cestou. Ostatními důvody jsou ekonomická zátěž systému, nutnost pobývat nebo dojíždět do nemocnice, nepříjemná aplikace, vyšší nároky na personál v případě i.v. aplikace při srovnatelné účinnosti s p.o. aplikací.⁴¹

3.2 Diskuse

Cílem této práce je potvrzení nebo vyvrácení opodstatněnosti používání perorální terapie methylprednisolonem v dávkách totožných s intravenózní terapií. Schémata aplikace jednotlivých forem již byla popsána výše.

Na základě zkoumaných studií nelze vyvrátit, že tato terapie má svůj přínos v léčbě akutní ataky roztroušené sklerózy. Nebyl nalezen jediný důkaz, který by poukazoval na nevhodnost používání tohoto terapeutického schématu.

Taktéž nebyla nalezena studie, která by přesně odpovídala aplikačnímu schématu, které se používá v MS centru Neurologické kliniky 1.LF a VFN v Praze. Při porovnávání studií však bylo zjištěno, přestože aplikační schémata byla poněkud odlišná v každé ze studií, že na základě prokázaných faktů je s nejvyšší pravděpodobností použití perorální terapie podobně účinné jako terapie intravenózní.

Pro úplné potvrzení výhodnosti terapie by bylo vhodné navrhnout komplexní studii, která by objasnila jak farmakokinetické a farmakodynamické rozdíly, vliv grepfruitového džusu na tyto parametry, klinickou účinnost, případně i vliv podání jedné dávky denně ve srovnání se dvěma polovičními. Taktéž by bylo zajímavé sledovat, zda-li jsou nějaké rozdíly v těchto parametrech u zdravých jedinců ve srovnání s pacienty, u kterých probíhá akutní zánětlivý proces v důsledku onemocnění roztroušenou sklerózou. Tato studie by měla být rozdělena do několika na sebe navazujících částí. Každá z nich by měla být prezentovatelná sama o sobě, ale dohromady by měly dávat komplexní zprávu o nejvýhodnějším způsobu podání pulsů methylprednisolonu.

Koncepci první části studie bych si představovala jako randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii, která srovnává farmakokinetické, farmakodynamické, imunologické a klinické parametry u skupiny pacientů s RS v akutním relapsu, kterým se podává podle běžného standardu infuze 1000 mg methylprednisolonu denně po dobu tří dnů s 3× denně 200 ml, u druhé skupiny 1000 mg methylprednisolonu p.o. ve stejném schématu s 3× denně 200 ml vody, u třetí skupiny by schéma podání bylo stejné jako u první, jen voda by byla nahrazena koncentrovaným grepovým džusem a u čtvrté skupiny by bylo schéma jako u druhé, ale místo vody by se podával koncentrovaný grepový džus. Toto celé by se pak porovnávalo s výsledky stejné studie na na zdravých dobrovolnících, která by navíc byla placebem kontrolovaná. U zdravých dobrovolníků by se však použila pouze poloviční jednotlivá dávka methylprednisolonu, tj. 500 mg denně, aby se předešlo výskytu vážnějších nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout při vyšší dávce MP. Toto schéma je pak možné porovnat s dvojnásobnou dávkou MP díky lineární farmakokinetice methylprednisolonu. U všech skupin by probíhalo zaslepení placebem při podání, aby dobrovolníci netušili, kterou formou dostávají účinnou látku. Tato část může být rozdělena do dvou: na dobrovolníky s RS a zdravé dobrovolníky.

Odběr vzorků by probíhal skrze kanylu zavedenou do žíly pro opakované odběry krve. Krev by se odebírala v intervalech 0,5 h před aplikací, v čase 0; 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 15; 18; 21 a 24 h po aplikaci. Stanovovala by se hladina methylprednisolonu v krvi, plasmatický poločas, hladina endogenního kortisolu, počet buněk s CD3+, CD4+ a CD8+ povrchovými znaky. U nemocných dobrovolníků by probíhalo sledování klinického stavu v čase 0, 1 den, 1 týden, 1 měsíc, 6 měsíců a 12 měsíců od podání pulsu.

Laboratorní hodnocení farmakokinetiky by probíhalo HPLC – MS analýzou s dexamethazonem jako vnitřním standardem, typ kolony a detektoru by byl v režii analytické laboratoře. Počty sledovaných buněk by se hodnotily průtokovou cytometrií.

Návrh na studii by musel být schválen etickou komisí 1. LF UK a všichni zúčastnění dobrovolníci by museli splnit vstupní kritéria, která budou ještě dodatečně stanovena a podepsat informovaný souhlas se zařazením do studie.

V další části studie by bylo zajímavé zjistit, jaké jsou reakce všech zjišťovaných parametrů v návaznosti na změnu dávkovacího schématu na 2× denně ½ celkové denní dávky, při zachování všech ostatních podmínek jako u předchozí.

4 Závěr

Cílem této práce bylo z literatury zjistit, jestli schéma léčby akutní ataky RS methylprednisolonem, které se běžně uplatňuje v praxi v MS centru Neurologické kliniky 1. LF a VFN je srovnatelně účinné jako běžně uznávaný standard i.v. pulsů vysokých dávek methylprednisolonu.

Podle studovaných zdrojů je perorální forma léčby pravděpodobně stejně účinná, jako intravenózní, ale protože většina důkazů není zcela přímá, bylo by vhodné tento závěr ještě experimentálně ověřit prospektivní klinickou studií.

5 Seznam použité literatury

¹ Ferenčík D. et al.: Imunitní systém – informace pro každého, Grada Publishing, Praha 2005, s. 126

² Horáková D.: Klinicky izolovaný syndrom a prognostické markery u roztroušené sklerózy. Proč léčit včas? Neurologie pro praxi 2008, ročník 9, číslo 4, s. 215 – 217

³ Waberžinek G., Krajíčková D. et al.: Základy speciální neurologie, Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, Praha 2006, s. 187 – 199

⁴ Jedlička P., Keller O. et al.: Speciální neurologie, Galén, Praha 2005, s. 203 – 212

⁵ http://www.msif.org/images/global_prevalence_of_MS1.jpg

⁶ Krejsek J., Kopecký O., Taláb R.: Imunopatogeneze roztroušené sklerózy, Neurologie pro praxi 2002, ročník 3, číslo 5, s. 236 – 243

⁷ Piřha J.: Novinky a trendy v terapii roztroušené sklerózy, Farmakoterapie 2005, číslo 6, s. 550 – 555

⁸ Taláb R.: Cesta ke spolehlivé diagnostice roztroušené sklerózy, Neurologie pro praxi 2008, ročník 9, číslo 4, s. 210 – 214

⁹ McDonald W. I. et al.: Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis, Annals of Neurology 2001, vol. 50, No. 1, p. 121 – 127

¹⁰ Polman C. H. et al.: Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revision to the „McDonald Criteria“, Annals of Neurology 2005, vol. 58, No. 6, p. 840 – 846

¹¹ Bednářová J., Adam P.: Likvorový profil u roztroušené sklerózy mozkomíšní, Neurologie pro praxi 2002, ročník 3, číslo 5, s. 249 – 251

-
- ¹² Bareš M.: Evokované potenciály v diagnostice roztroušené sklerózy mozkomíšni, *Neurologie pro praxi* 2002, ročník 3, číslo 5, s. 244 – 248
- ¹³ Paty D.W., Ebers G.C., Hartung H.P.: Management of relapsing-remitting multiple sclerosis and treatment guidelines, *European Journal of Neurology* 1999, Suppl. 1, s. 1 – 35
- ¹⁴ Krasulová E., Havrdová E.: Léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy mozkomíšni, *Neurologie pro praxi* 2008, ročník 9, číslo 4, s. 218 – 222
- ¹⁵ Havrdová E.: Terapeutický algoritmus u roztroušené sklerózy, *Neurologie pro praxi* 2005, ročník 6, číslo 3, s. 157 – 160
- ¹⁶ Krasulová E., Havrdová E.: Současná léčba roztroušené sklerózy mozkomíšni, *Farmakoterapie* 2007, číslo 6, s. 619 – 628
- ¹⁷ Rommer P.S. et al.: Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis – An overview, *Journal of Neurology* 2008, 225 (Suppl. 6), s. 28 – 35
- ¹⁸ Edan G, Miller D, Clanet M, et al.: Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997, číslo 62, s. 112 – 118
- ¹⁹ Kovářová I.: Léčba progresivní roztroušené sklerózy, *Neurologie pro praxi* 2008, ročník 9, číslo 4, s. 223 – 225
- ²⁰ Jílek P. et al.: Kapitoly z imunofarmakologie, Karolinum, Praha 1997, s. 65
- ²¹ Rota S. et al.: Methylprednisolone dosage effects on peripheral lymphocyte subpopulations and eicosanoid synthesis, *Kidney International* 1992; 42, s. 981 – 990

-
- ²² Martínez-Cáceres E.M. et al.: Treatment with methylprednisolone in relapses of multiple sclerosis patients: immunological evidence of immediate and short-term but not long-lasting effects, *Clinical and Experimental Immunology* 2002; vol. 127, s. 165 – 171
- ²³ Frohman E.M. et al.: Therapeutic considerations for disease progression in multiple sclerosis; Evidence, experience and future expectations, *Archives of Neurology* 2005, vol. 62, s. 1519 – 1530
- ²⁴ Neuhaus O. et al.: Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis, *Neurology* 2001, vol. 56, s. 702 – 708
- ²⁵ Jolles S., Sewell W.A.C., Misbah S.A.: Clinical uses of intravenous immunoglobulin, *Clinical and Experimental Immunology* 2005, vol. 142, s. 1 – 11
- ²⁶ Lüllmann H., Mohr K., Wehling M.: *Farmakologie a toxikologie*, 2. české vydání, Grada Publishing, Praha 2004, s. 564
- ²⁷ Lincová D., Farghali H.: *Základní a aplikovaná farmakologie*, Galén, Praha 2002, s. 518 – 519
- ²⁸ Chan A. et al.: Mitoxantrone induces cell death in peripheral blood leucocytes of multiple sclerosis patients, *Clinical and Experimental Immunology* 2005, vol. 139, s. 152–158
- ²⁹ Státní ústav pro kontrolu léčiv, souhrn údajů o přípravku Refador 2mg/ml
- ³⁰ Váchová M. et al.: Symptomatická léčba roztroušené sklerózy, *Neurologie pro praxi* 2008, ročník 9, číslo 4, s. 226 – 231
- ³¹ Dušánková J., Havrdová E.: Psychiatrická problematika u sclerosis multiplex, *Neurologie pro praxi* 2006, ročník 7, číslo 4, s. 192 – 194

-
- ³² Krhut J. et al.: Terapie dysfunkcí močových cest u pacientů s roztroušenou sklerózou, *Neurologie pro praxi* 2002, ročník 3, číslo 1, s. 41 – 45
- ³³ Vališ M., Taláb R., Masopust J.: Únava u roztroušené sklerózy mozkomíšní a možnosti jejího ovlivnění v neurologické praxi, *Neurologie pro praxi* 2005, ročník 6, číslo 1, s. 40 – 41
- ³⁴ Havrdová E. et al.: Je roztroušená skleróza váš problém?, Unie Roska, Praha 2006, s. 62
- ³⁵ Barnes D. et al.: Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis, *Lancet* 1997, vol. 349, s. 902 – 906
- ³⁶ Morrow S.A. et al.: The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis, *Neurology* 2004, vol. 63, s. 1079 – 1080
- ³⁷ Rohatagi S. et al.: Pharmacokinetics of methylprednisolone and prednisolone after single and multiple oral administration, *Journal of Clinical Pharmacology* 1997, vol. 37, s. 916 – 925
- ³⁸ Uhl A. et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methylprednisolone after one bolus dose compared with two dose fractions, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2002, vol. 27, s. 281 – 287
- ³⁹ Varis T. et al.: Grapefruit juice can increase the plasma concentrations of oral methylprednisolone, *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000, vol. 56, s. 489 – 493
- ⁴⁰ Alam S.M. et al.: Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1993, vol. 56, 1219 – 1220
- ⁴¹ Sellebjerg F. et al.: Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high dose methylprednisolone in attacks of MS, *Neurology* 1998, vol. 51, s. 529 – 534