

Univerzita Karlova v Praze

Pedagogická fakulta

Katedra biologie a environmentálních studií

## **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**Rouztroušená skleróza: kortikoidní a biologická léčba,  
význam pedagogiky v rehabilitaci**

**Multiple Sclerosis: Corticoid and Biological Therapy,  
Importance of Pedagogy in Rehabilitation**

Anna Rosová

Vedoucí práce: RNDr. Edvard Ehler, Ph.D.

Studijní program: Učitelství pro střední školy

Studijní obor: N BI

2016

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma Roztroušená skleróza: kortikoidní a biologická léčba, význam pedagogiky v rehabilitaci vypracovala pod vedením vedoucího práce samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Praha, 14. 7. 2016

.....

podpis

Na tomto místě chci vyjádřit poděkování vedoucímu diplomové práce RNDr. Edvardu Ehlerovi, Ph.D. za čas, který mé práci věnoval, i důležité rady, jichž se mi od něj dostalo. Děkuji rovněž prim. MUDr. Evě Medové a zesnulému prim. MUDr. Radoslavu Bembenkovi za cenné postřehy, stejně jako své rodině za trpělivost i vytvoření příznivých podmínek.

## **Abstrakt**

Tématem předkládané diplomové práce je neurodegenerativní autoimunitní onemocnění, roztroušená skleróza mozkomíšní. Přestože tato závažná nemoc je v posledních desítkách let předmětem intenzivního výzkumu a je k dispozici nepřeborné množství literatury, nebyly zatím zcela poznány příčiny nemoci a nemáme ani takovou účinnou léčbu, která by vedla ke konečnému uzdravení pacientů. Předmět svého zájmu jsem zúžila na dva hlavní okruhy: prvním je popis a především srovnání postupů v rámci farmakoterapie s důrazem na její efekt pro pacienta, druhým pak pohled na jinou významnou, ale přesto ne vždy docenovanou složku terapie, a sice fyzioterapii či rehabilitaci; zde se soustředím na studium procesů a aktivit z pedagogického hlediska.

## **Klíčová slova**

roztroušená skleróza, diagnostika, ataka, relaps – remitentní forma, progresivní forma, farmakoterapie, kortikoidy, biologická léčba, rehabilitace, pedagogika

## **Abstract**

The submitted thesis deals with the theme of a neurodegenerative autoimmune disease, the sclerosis multiplex. Although this serious disease has become an object of intensive research in recent decades and there is an inexhaustible quantity of literature available, we haven't yet fully identified the causes of this disease as well as we haven't found such kind of effective treatment that would lead to the permanent recovery of patients. I focused my interest on two main spheres: first, the description and comparison of practices in terms of pharmacotherapy giving priority to its benefits to patients, second, the view of another important but not always appreciated part of therapy, physiotherapy or rehabilitation; the main point is studying of processes and actions from the pedagogical point of view.

## **Key Words**

Multiple sclerosis, diagnostics, attack, relapsing – remitting subtype, progressive subtype, pharmacotherapy, corticoids, biological therapy, physiotherapy, rehabilitation, pedagogy

## Obsah

Seznam zkratk	- 9 -
1. Úvod	- 11 -
2. Roztroušená skleróza mozkomíšní	- 14 -
2.1 Zvýšená imunita	- 14 -
2.2 Myelin, remyelinizace, axonální ztráta	- 15 -
2.3 Historie nemoci	- 16 -
2.4 Epidemiologie	- 18 -
2.4.1 Vliv zeměpisné šířky	- 19 -
2.4.2 Genetický vliv	- 19 -
2.4.3 Kouření	- 20 -
2.4.4 Infekce a virus	- 20 -
2.4.5 Výživa a vitamín D	- 21 -
2.5 Klinický obraz RS, poruchy a symptomy	- 22 -
2.5.1 Únava	- 22 -
2.5.2 Optická neuritida	- 23 -
2.5.3 Poruchy citlivosti	- 23 -
2.5.4 Poruchy hybnosti	- 24 -
2.5.5 Sfinkterové poruchy	- 24 -
2.5.6 Psychoneuroimunologické poruchy	- 24 -
2.5.7 Bolest	- 25 -
3. Diagnostika	- 25 -
3.1 Diagnostická kritéria	- 26 -
3.2 Metody vyšetření	- 27 -
3.2.1 Lumbální punkce	- 27 -
3.2.2 Magnetická rezonance	- 27 -
3.2.3 Oftalmologické vyšetření (OCT)	- 28 -
3.2.4 Elektromyografie (EMG)	- 28 -
3.2.5 Hodnocení disability	- 28 -
4. Formy a projevy	- 31 -
4.1 Relaps – remitující RS (RR – RS)	- 32 -
4.2 Sekundárně progresivní RS (SP – RS)	- 32 -
4.3 Primárně progresivní RS	- 32 -
4.4 Benigní průběh RS	- 33 -
4.5 Maligní průběh RS	- 33 -
5. Léčba	- 34 -
5.1 Včasná léčba	- 34 -
5.2 Dostupnost léčby	- 35 -
5.3 Kortikoidní léčba	- 35 -
5.3.1 Historie studií kortikoidů	- 36 -
5.3.2 Mechanismus účinku methylprednisolonu	- 38 -
5.3.3 Nežádoucí účinky	- 39 -
5.3.3.1 Osteoporóza	- 40 -
5.3.3.2 Šedý zákal	- 40 -
5.3.3.3 Žaludeční problémy	- 40 -
5.3.3.4 Obezita	- 41 -
5.3.3.5 Cholesterol	- 41 -
5.3.3.6 Srdeční obtíže	- 41 -
5.3.3.7 Psychické obtíže	- 42 -

5.3.3.8 Zastavení růstu .....	- 42 -
5.3.3.9 Gravidita a kojení .....	- 42 -
5.3.3.10 Další .....	- 42 -
5.3.4 Formy RS, které jsou léčeny vybranými kortikosteroidy .....	- 43 -
5.3.4.1 Chronická progresse, rychle progredující RS .....	- 43 -
5.3.4.2 Léčba akutní ataky .....	- 43 -
5.3.4.3 Léčba SP – RS .....	- 44 -
5.3.4.4 Optická neuritida .....	- 45 -
5.3.4.5 Vysoce aktivní RS .....	- 45 -
5.4 Biologická léčba .....	- 45 -
5.4.1 Chorobu modifikující léčiva (DMD), léky první volby .....	- 46 -
5.4.1.1 INFB .....	- 47 -
5.4.1.1.1 Mechanismus účinku INFB .....	- 48 -
5.4.1.1.2 Nežádoucí účinky INFB .....	- 49 -
5.4.1.2 Glatirameracetát (GA) .....	- 49 -
5.4.1.2.1 Mechanismus účinku GA .....	- 50 -
5.4.1.2.2 Nežádoucí účinky GA .....	- 51 -
5.4.2 Monoklonální protilátky, léky druhé volby .....	- 51 -
5.4.2.1 Natalizumab .....	- 52 -
5.4.2.1.1 Mechanismus účinku natalizumabu .....	- 52 -
5.4.2.1.2 Nežádoucí účinky natalizumabu .....	- 53 -
5.4.2.2 Fingolimod .....	- 53 -
5.4.2.3 Intravenózní imunoglobuliny .....	- 53 -
5.4.2.4 Další léky .....	- 54 -
5.4.3 Formy RS, které jsou léčeny biologickou léčbou .....	- 54 -
5.4.3.1 Dlouhodobá léčba RR – RS .....	- 54 -
5.4.3.2 Léčba CIS .....	- 55 -
6. Praktická část – terapie kortikoidní a biologická .....	- 56 -
6.1 Metody .....	- 56 -
6.2 Terapie kortikoidní – studie .....	- 57 -
6.2.1 Aplikace kortikoidů u progresivní formy nemoci .....	- 58 -
6.2.1.1 Hanák, Zouhar 1974; progresivní forma nemoci .....	- 58 -
6.2.1.2 Kalita, Bartoušek, Vlček 1978; progresivní forma nemoci .....	- 58 -
6.2.1.3 Jedlička 1978; progresivní forma nemoci .....	- 59 -
6.2.2 Aplikace kortikoidů u atakovité formy nemoci .....	- 60 -
6.2.2.1 Kalita, Bartoušek, Vlček 1978; atakovitá forma nemoci .....	- 60 -
6.2.2.2 Jedlička 1978; atakovitá forma nemoci .....	- 60 -
6.3 Terapie biologická - studie .....	- 61 -
6.3.1 Biologická léčba u progresivní formy .....	- 61 -
6.3.1.1 SPECTRIMS .....	- 62 -
6.3.1.2 IMPACT .....	- 62 -
6.3.1.3 Evropská studie .....	- 62 -
6.3.1.4 AFFIRM, SENTINEL .....	- 62 -
6.3.2 Biologická léčba CIS .....	- 63 -
6.3.2.1 CHAMPS .....	- 63 -
6.3.2.2 CHAMPIONS .....	- 64 -
6.3.2.3 BENEFIT .....	- 64 -
6.3.2.4 ETOMS .....	- 65 -
6.3.2.5 PreCISe .....	- 65 -

6.4 Shrnutí výsledků studií.....	65 -
7. Možnosti rehabilitační terapie pacientů s RS.....	67 -
7.1 Význam komplexní rehabilitační péče.....	69 -
7.2 Testování v neurorehabilitaci .....	69 -
7.3 Rehabilitace v jednotlivých fázích a stupích onemocnění.....	70 -
7.4 Obecné zásady cvičení a pohybové terapie.....	71 -
7.5 Tréninkový plán a rozvrh cvičební jednotky .....	72 -
7.6 Speciální koncepty .....	74 -
7.6.1 Posilování hlubokého stabilizačního systému páteře (HSSP) .....	75 -
7.6.2 Kabatova technika – propioceptivní neuromuskulární facilitace (PNF) ....	75 -
7.6.3 Senzomotorická stimulace (SMS).....	76 -
7.6.4 Frankelovo cvičení .....	77 -
7.6.5 Škola zad .....	77 -
7.6.6 Petöho metoda konduktivní edukace .....	78 -
7.6.7 Brügger koncept.....	78 -
7.6.8 Funkční gymnastika .....	79 -
7.6.9 Dechová gymnastika .....	79 -
7.6.10 Autogenní trénink .....	80 -
7.7 Svépomocná hnutí, občanské aktivity a organizace osob s postižením.....	80 -
7.7.1 Unie Roska.....	80 -
7.7.2 Sdružení mladých sklerotiků .....	81 -
8. Praktická část - rehabilitace .....	81 -
8.1 Metody .....	82 -
8.2 Soubory cvičenců .....	82 -
8.3 Skupina EDSS 2 – 6, vlastní popis tréninku.....	82 -
8.3.1 Zahřívací část rehabilitačního cvičení: 10 minut.....	83 -
8.3.2 Druhá část rehabilitačního cvičení, posilování svalů krční páteře.....	83 -
8.3.3 Třetí část rehabilitačního cvičení, posilování těla: 20 minut .....	83 -
8.3.4 Čtvrtá část rehabilitačního cvičení, relaxace: 10 minut.....	84 -
8.3.5 Postup terapeutky ve vztahu k teorii (EDSS 2 – 6 .....	84 -
8.4 Skupina EDSS 7, vlastní popis tréninku.....	85 -
8.4.1 První část rehabilitačního cvičení, stabilizace a dýchání: 10 minut.....	85 -
8.4.2 Druhá část rehabilitačního cvičení, uvolnění krční páteře: 20 minut.....	85 -
8.4.3 Třetí část rehabilitačního cvičení, nácvik správného sedu: 15 minut.....	86 -
8.4.4 Čtvrtá část rehabilitačního cvičení, uvolnění obličeje, relaxace: 10 minut ..	86 -
8.4.5 Postup terapeutky ve vztahu k teorii (EDSS 7).....	87 -
8.5 Reflexe činnosti terapeuta jako pedagoga ve vztahu k obecným zásadám cvičení, pohybové terapie a tréninkovému plánu .....	87 -
8.6 Srovnání skupin při rehabilitaci.....	89 -
9. Diskuse .....	89 -
10. Závěr .....	92 -
11. Přílohy .....	93 -
12. Seznam použitých informačních zdrojů .....	99 -
13. Seznam příloh.....	106 -



## Seznam zkratek

ACTH	adrenokortikotropní hormon
AFFIRM	Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
BDNF	brain derived neurotrophic factor
BENEFIT	Betaferon in Newly Emerging MS for Initial Treatment
BI	Barthel index
CDMS	clinically definite multiple sclerosis
CIS	clinically isolated syndrome
CNS	centrální nervová soustava
Da	Dalton, jednotka molekulové hmotnosti
DMD	disease modifying drugs
EAED	experimentální autoimunitní encefalomyelitis disease
EBV	Epstein - Barr virus
EDSS	expanded disability status scale
EMG	elektromyografie
EMSP	European Multiple Sclerosis Platform
ETOMS	Early Treatment of MS
FAMS	Functional Assessment of Multiple Sclerosis
FDA	Food and Drug Administration
FIM	Functional Independence Measure
FREEDOMS	FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in MS
FSS	Fatigue Severity Scale
GA	glatirameracetát
GLANCE	Glatiramer Acetate and Natalizumab Combination Evaluation
HEM	hematoencefalická bariéra
HLA	human leucocyte antigen
HSSP	hluboký stabilizační systém páteře
CHAMPIONS	Controlled High Risk Avonex MS Prevention Study in Ongoing Neurologic Surveillance
CHAMPS	Controlled High Risk Avonex MS Study
IMPACT	International MS Secondary Progressive Avonex Controlled Trial
INFB	interferon beta
ISS	Incapacity Status Scale
IVIG	intravenózní imunoglobuliny
JAMA	Journal published by the American Medical Association
MBP	myelin basic protein
MHC	major histocompatibility complex
MHC	Major Histocompatibility Complex
MP	monoklonální protilátky
MRI	magnetic resonance imaging
MS	multiple sclerosis
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSIF	Multiple Sclerosis International Federation
NAbs	neutralizing antibodies
NARCOMS	North American Research Committee on Multiple Sclerosis
NCS	nerve conduction studies
NMO	neuromyelitis optica
OCT	optická koherentní tomografie
PBA	pseudobulbární afekt
PNF	proprioceptivní neuromuskulární facilitace
PreCISe	Early GA treatment in delaying conversion to CDMS in subjects PREsenting with a CISe
RIMS	Rehabilitation in Multiple Sclerosis

RPE	Rating of Perceived Exertion
RR - RS	relaps - remitující RS
RS	roztroušená skleróza
SENTINEL	Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With INFβ-1a in Patients With RR MS
SM	sclerosis multiplex
SMS	1. senzomotorická stimulace 2. Sdružení mladých sklerotiků
SP - RS	sekundárně progresivní RS
SPECTRIMS	Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TRANSFORMS	Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in RR MS
WHO	World Health Organisation

## 1 Úvod

V lékařském prostředí jsem slyšela tento příběh: vypráví se, že v začátcích komputelizace byla jednomu počítači položena otázka ohledně účelnosti léčení nemocí vůbec. Stroj odpověděl jednoznačně: žádná léčba není racionální, protože všichni lidé nakonec zemřou, proto je zbytečné vynakládat na jakoukoliv terapii finanční prostředky.

Ale lidé nejsou stroje a z mnoha důvodů, které mi na ploše této práce nepřísluší rozebírat, od nepaměti ve společnosti působí vrstva těch, kteří na se jedné straně chovají (z hlediska starého počítače) neracionálně a pomáhají nemocným a na druhé straně se snaží nalézat takové cesty, jak tuto pomoc učinit co nejúčinnější a nejdostupnější.

Lepší než nemoci léčit je jim předcházet. Ne u všech chorob je však prevence známa. Když už člověk onemocní, je logicky nejúčinnější taková léčba, kdy je známa příčina, která nemoc vyvolala, a léčebný prostředek je zaměřen přímo proti této příčině. Jde o léčbu kauzální. Léčba patogenetická je namířena proti vzniku, rozvoji a návaznosti chorobných změn. Léčba substituční, náhradní, dodává organismu látky, jichž se mu z důvodu nepoznané nebo na současné úrovni vědeckého poznání neovlivnitelné příčiny nedostává. Léčba symptomatická pak pouze odstraňuje nebo tlumí obtěžující příznaky nemoci, aniž by byla příčina jakkoli zasažena, i ona však má v tomto systému velmi důležité místo. Žel i v souvislosti s mým tématem je nutno alespoň zmínit léčbu paliativní, umožňující důstojné přežívání nevléčitelně nemocných.

Roztroušená skleróza je chronické demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému a představuje nejčastější příčinu invalidity mladých osob. Tak nebo podobně začíná řada prací na toto téma, ať už teoretických pojednání nebo výstupů klinických studií zabývajících se touto nemocí, kterých dnes máme velké množství, a nemine snad měsíc, aby nepřibyly další a nepřispěly tak k poznání některého z atributů nemoci.

Přesto je o nemoc poznanou stále nedostatečně. První odborné texty o nemoci se objevují zhruba od poloviny 19. století a první polovina století 20. byla ve znamení neúčinných pokusů jak o odhalení příčin, tak o léčbu; empiricky se zkoušely nejrůznější prostředky se sporným efektem. Etiologie není zcela rozeznána ani dnes. Je zřejmé, že prevalenci ovlivňuje etnicita i zeměpisná šířka. Představy o patogenezi se již léta pohybují

na škále mezi zánětlivými a neurodegenerativními změnami, zároveň je vysoce pravděpodobné, že je roztroušená skleróza spojena s nějakou formou selhání imunity, jde tedy o chorobu autoimunitní. Choroba nemá vždy stejné nebo podobné projevy. Její formy závisejí na místech centrální nervové soustavy, v nichž došlo k mizení myelinových pochev nervových struktur.

Co se terapií týče, od začátku 50. let se jako účinná jevila léčba hormonální. Nejdříve šlo o adrenokortikotropní hormon, peptid vylučovaný předním lalokem hypofýzy, který stimuluje kůru nadledvinek ke tvorbě vlastních kortikoidů, dílčí úspěchy přinášelo i podávání syntetických kortikoidů, jichž se dnes vyrábí celá řada. Přibližně od začátku posledního desetiletí minulého století se hovoří o léčbě biologické, kdy se užívají tzv. léky první (DMD, disease modifying drugs) či druhé volby (monoklonální protilátky). Obě tyto skupiny terapií lze zařadit mezi léčby patogenetické. Cíle, konečného uzdravení nemocných, však zatím dosaženo nebylo.

Uvedené terapie se týkají léčby za pomoci medikamentů. Integrální součástí (podobně jako u řady dalších nemocí) je též léčba režimová, která se u roztroušené sklerózy vedle dietoterapie týká zejména včasné a soustavné fyzioterapie, rehabilitace a rekondičního cvičení; názor na roli cvičení a pohybu se u této nemoci v průběhu let měnil.

Cíle této práce jsou následující: jde jednak o popis a rozbor jednotlivých farmakoterapií s ohledem na různé formy nemoci, pokus o jejich srovnání zejména z hlediska účinnosti, tedy benefitu pro pacienta. Snažím se alespoň v určité nemalé míře obecnosti stanovit, jaký efekt a pro jaké pacienty má v současnosti ještě léčba s použitím kortikosteroidů či zda přítomnost patří už pouze lékům první či druhé volby. Druhým cílem pak je pohled na proces fyzioterapie, kdy na jedné straně hledím na fyzioterapeuta, který nezdědka vyšel ze středu nemocných, jako učitele či speciálního pedagoga a na straně druhé se pokouším zhodnotit výkon jeho role z didaktického hlediska a nalézt oblasti, v nichž je možno dosáhnout posunu.

Struktura mé práce je tato: postupně se věnuji pravděpodobným příčinám a patogenezi nemoci, jejímu klinickému obrazu, široké škále symptomů. V další části se zabývám diagnostikou, vyšetřovacími metodami a následně jednotlivými formami nemoci. Následuje oddíl určený léčbě, kde si všímám jak mechanismů účinku jednotlivých látek, tak i jejich účinků nežádoucích. V další části jsou pak středem mé pozornosti klinické

studie jednotlivých účinných látek, kde používám jak sekundární, tak primární prameny; třídím tyto studie podle různých jejich atributů tak, aby je bylo možno srovnat či poměřit, je-li to možné, a stanovit, jaký může být jejich význam pro pacienta s tou či onou formou nemoci. Jak jsem již uvedla, vedle farmakoterapie má v životě pacienta velmi důležité místo i pravidelná rekondiční, rehabilitační aktivita; její teorii a praxi je určena další část; zde věnuji pozornost jak teoretickým východiskům pedagogické rehabilitace, tak i možnostem, jak se pedagogika může uplatnit v rehabilitační praxi. Uceleně tedy pojmám nejprve teorii a praxi farmakoterapie, následně pak teorii a praxi pedagogiky v rehabilitaci. V diskusi se zamýšlím nad některými okruhy dotčené problematiky a závěrem shrnuji obsah práce.

Téma této práce má též velmi blízko k medicínskému oboru; jsem však studentkou biologického oboru pedagogické fakulty; to je důvod, proč mohu proniknout jen do určité hloubky v problematice roztroušené sklerózy, a přála bych si, aby měl laskavý čtenář tuto skutečnost stále na vědomí. A proč jsem si takové téma vybrala? V mém nejbližším příbuzenstvu toto onemocnění propuklo. Moje milá maminka trpí od svých 17 let sekundárně progresivní formou nemoci; přestože v současnosti se už neobejde bez mechanického nebo elektrického vozíku, je už desítky let mimořádně aktivní v rámci patientské organizace, ať už jako funkcionářka či jako vzdělaná a stále se vzdělávající a své znalosti předávající cvičitelka. Bylo by mi velkým vyznamenáním, kdyby tato práce, třeba jen nepatrně, pozitivně ovlivnila její často nelehkou každodennost.

## **2 Roztroušená skleróza mozkomíšní**

Pro označení nemoci se používají zkratky, v zahraničí zejména MS (z anglického multiple sclerosis), u nás především SM, v tomto případě jde o zkratku latinského názvu nemoci, sclerosis multiplex. Mezi lidmi v České republice se ale stále více rozšiřuje lidový název nemoci „ereska“ (Lenský 1996, str. 7). V dalším textu budu používat zkratku RS. Jde o dosud stále nedostatečně poznanou nemoc, i přesto, že se jí v posledních letech věnuje intenzivní výzkumné úsilí a informace se rozšiřují (Liberdová 1997, str. 11).

RS je neurodegenerativní, chronické, demyelinizační onemocnění, které postihuje mozek a míchu. Co přesně způsobuje tuto nemoc, není známo. Obecně přijímanou teorií je autoimunitní zánět, který napadá myelin, poševní obal nervových drah. Tento děj je u geneticky disponovaného jedince spuštěn různými faktory vnějšího prostředí (Horáková 2011, str. 265; Havrdová et al. 2015, str. 11). Na rozdíl od jiných encefalitid není imunitní reakce zaměřena přímo proti mikrobiálnímu vyvolateli, ale zprostředkovaně, a je udržována autoimunitními imunopatologickými procesy (Havrdová et al. 2015, str. 13).

### **2.1 Zvýšená imunita**

Slovem imunita rozumíme schopnost organismu bránit se proti antigenům, bílkovinným strukturám, které jsou na povrchu buněk uvnitř i vně těla. Jsou odpovědné za patogenní působení, kterým mohou vznikat nádorové buňky, buňky přestárlé nebo poškozené (Havrdová et al. 2006, str. 34). Jsou to právě buňky imunitního systému, lymfocyty, které rozpoznají přítomnost antigenů, označí je jako nebezpečné a ničí je (Havrdová et al. 2015, str. 14). Jestliže se na povrchu nebezpečné buňky vyskytují struktury podobné vlastnímu tělu, mohou člověku i uškodit. V takovém případě se imunitní reakce „přesmykne“ a lymfocyty se začnou množit, z krve přestoupí skrze hematoencefalickou bariéru (krevně mozková bariéra, která odděluje mozek a míchu od volného prostupu látek z krevního řečiště; dále jen HEM) do centrálního nervového systému (CNS) a agresivně likvidují vlastní tkáň. V centru základní hypotézy je při nemoci RS podle Havrdové autoreaktivní T-lymfocyt, který má receptory pro antigeny CNS, aktivuje HEM a přestupuje ji, vstupuje do mozku, lokálně reaguje na cílový antigen, aktivuje mikroglia a spouští prozánětlivou složku – kaskádu dějů, která je podkladem veškerého neurologického postižení osob s RS (Havrdová a kol. 2013, str. 39).

Dalším účastníkem zánětlivé neurodegenerace jsou cytotoxické lymfocyty, které infiltrují mozek pacientů s RS. Buňky, které se aktivně uplatňují na demyelinizaci, jsou makrofágy. Jsou to poměrně velké buňky nadané schopností polykat zničené struktury a při nemoci RS především likvidují axonální odpad (Havrdová 2007, str. 99).

## **2.2 Myelin, remyelinizace, axonální ztráta**

Myelin je lipoprotein, vytvářející několikavrstevnatý obal kolem nervových drah, zvaný myelinová pochva. Je složena ze segmentovaných manžet s tukovou hmotou, které oddělují Ranvierovy zářezy. Ne všechna vlákna mají myelinový obal: ta, která nepotřebují rychlé vedení vzruchu a v jejich funkci to nevadí, jsou například vlákna vedoucí k vnitřním orgánům nebo žlázám (Havrdová et al. 2006, str. 30). Myelin tvoří bílou hmotu mozku a míchy. Nervové dráhy jsou tvořené neurony, speciálními buňkami, které vedou prostřednictvím tzv. nervových vzruchů po těle informace. Ty jsou potřebné k důležitým tělesným pochodům, jako je např. pohyb, pocení, učení apod. (Lenský 2002, str. 16; Havrdová et al. 2015, str. 19).

Pro pochopení podstaty nemoci je třeba si vysvětlit, jak funguje přenos nervových vzruchů. Nervové buňky mají na svém povrchu receptory, které jsou podrážděny signály, vnějšími vlivy, jako je např. bolest, nucení na močení apod. Nervovými drahami vedou signál z různých smyslových orgánů do mozku, ten vyhodnotí informaci a signál s odpovědí běží k místě potřeby. Odpověď se projeví jako ucuknutí ruky bolestí, svalová kontrakce nebo močení. Po myelinizovaných vláknech vede nervový vzruch rychlostí až 140 metrů za vteřinu, což umožňuje pohotovou reakci; jsou to například spěšné zprávy ke svalům (Lenský 2002, str. 16).

Při ztrátě myelinu dochází k výše zmíněné demyelinizaci. Ložiska demyelinizace se nazývají plaky. Mohou být různé velikosti od milimetru až po několik centimetrů. Vyznačují šedou nebo žlutavou barvou a tužší konzistencí (Lenský 1996, str. 21). V mozku se zas podle Havrdové s oblibou lokalizují do blízkosti komor a cest, rozvádějící mozkomíšni mok. Jsou často v mozkovém kmeni, v mozečkových drahách, v optickém systému a v míše. Plaky jsou silnější při atace a progresi nemoci. Nepravidelné rozmístění, roztroušení plaků má za následek právě tak rozmanité projevy a typy klinických příznaků (Havrdová et al. 2006, str. 30).

Myelin, speciálně iontové kanálky, které vzruch vedou, se dokáží do určité míry obnovit a postiženému trvá jen několik týdnů, než se mu hybnost vrátí. Schopnost nahradit rozpadlý myelin je však omezená, protože zánětlivá reakce má tendenci se opakovat (Havrdová et al. 2015, str. 21). Opakované vlny demyelinizace však tuto zásobu buněk schopných obnovit myelin destruuji a plaky zůstávají nakonec plně demyelinizované (Havrdová a kol. 2013, str. 69).

Za tzv. remyelinizaci, schopnost nahradit rozpadlý myelin, jsou zodpovědné oligodendrocyty. Tyto buňky jsou však zánětem oslabeny a myelin vyrobí už vždy v menším rozsahu, než byl původní. Jeho vrstva se tak ztenčuje a schopnost remyelinizace klesá (Havrdová et al. 2015, str. 21). Remyelinizované léze se mohou dokonce stát snazším cílem útoku v další vlně demyelinizace (Havrdová a kol. 2013, str. 69; Kovářová 2008, str. 223).

Pokud zánět dojde hlouběji a napadne nervové vlákno, k žádné tvorbě myelinu už nedochází a následky jsou nezvratné a trvalé. Takto obnažené nervové vlákno nedokáže předat informaci a dochází k bloku vedení. Vlákno je totiž nositelem funkce a v CNS neexistuje jeho regenerace (Havrdová et al. 2015, str. 19). Míra destrukce nervových vláken ve výsledku rozhoduje o míře invaliditě pacienta. V akutní demyelinizační lézi a v aktivní chronické demyelinizační lézi bývá ztraceno okolo 60–70% axonů, postiženy jsou hlavně axony malého průměru. „Axonální ztráta, pokud překročí práh funkční kapacity mozku, je asociována s trvalým neurologickým deficitem“ (Havrdová a kol. 2013, str. 71). K axonální ztrátě dochází nejvíce v prvním roce choroby. Postižena je bílá i šedá hmota a poruchy jsou pak funkční a strukturální. Při kortikálních lézích v šedé hmotě dochází až ke ztrátě 30% axonů. Léze v bílé hmotě jsou zásadnější a vedou k narušení transmise, špatné či vůbec žádné podání informace ke svalům a k difuznímu zánětlivému procesu. Z výše uvedeného textu je jasné, že se RS nejvíce a trvale projevuje poruchou hybnosti (Havrdová a kol. 2013, str. 74).

### **2.3 Historie nemoci**

Jak dlouho nemoc existuje, není známo. Jako nosologickou jednotku ji na základě objevení myelinu poprvé roku 1860 označil francouzský profesor, Jean–Martin Charcot. První zmínky o nemoci sahají už do 13. století. Biskupská sága svatého Thorlakura se zmiňuje,



že „zlou chorobou“ tehdy onemocněla viginská žena Halta. Trpěla přechodnou slepotou a poruchou řeči (Lenský 2002, str. 37).

Na tehdejších způsobech léčby bylinnými koupelemi, železitými obklady, kafrovým mazáním a valerianou lze demonstrovat dlouhý a složitý vývoj diagnózy RS (Lenský 2002, str. 37). Na léčbu založenou na intuici poukazuje i Havrdová. „Přestože je nemoc známá víc jak 130 let, lidé byli často vydáni beznadějně neúčinným způsobům léčby. Například odstraňování krčních mandlí.“ (Havrdová et al. 2006, str. 7). S tím souvisí i tehdejší pohled na nemoc a hledání jejích příčin. Starší úvahy pokládaly RS za důsledky toxické a infekční účasti, jako byla například otrava oxidem uhelnatým, metylalkoholem, novější pak za otravu benzenem nebo umělými hnojivy. Dlouho se také prosazovala cévní teorie vzniku, opírající se o výskyt sklerotických plaků v drobných kapilárách. Tyto změny a zvýšený sklon ke vzniku krevních výronků jsou ovšem předmětem zkoumání i v dnešní době (Lenský 2002, str. 41). Jiným zajímavým vysvětlením se stala teorie vadného metabolismu. Důvodem bylo nápadné snížení kyseliny linolové v krevním séru nemocných s RS. Předmětem zkoumání se staly enzymy, těžké kovy, nedostatek vitamínů a volné radikály. Prvořadá pozornost byla a je ovšem soustředěna na viry (Havrdová et al. 2006, str. 7).

V diagnostice RS bylo roku 1838 prvním průlomem vydání druhého dílu anatomického atlasu. V oddíle věnovaném míše vylíčil Jean Cruveilhier, francouzský anatom, obrnu a třes dolních končetin u 31leté ženy. Na jiném případě 54leté ženy charakterizoval nemoc jako skvrnitou a ostrůvkovitou (Lenský 2002, str. 38). Hned od počátku bylo jasné, že se nejedná pouze o chorobu postihující myelin. Otto Marburg popisuje roku 1906, že v každé lézi je určitá míra axonální ztráty (Havrdová 2007, str. 99).

V letech 1920 – 1940 při velkých objevech oligodendrocytů a experimentální autoimunitní encefalomyelitidy (EAED) se fungující léčba spíše hledala. Pacienti byli ozařováni rentgenem, podávaly se léky proti srážlivosti krve a léky v podobě kovů. Pokusy nepřinášely žádné trvalé efekty. Léta 1950 – 1970 přinášejí první klinické studie a pokusy, které počítaly s vlivem pohlaví a zeměpisné šířky (Havrdová et al. 2006, str. 10).

Běžnou metodou se ve vyšetření RS stala od konce 19. století lumbální punkce. Cílem odběru mozkomíšního moku je nalezení případných patologických procesů v CNS (Havrdová a kol. 2013, str. 19). Od 80. let minulého století se jako vyšetřovací metoda prosadila zejména magnetické rezonance (dále jen MRI, magnetic resonance imaging).

Při posuzování účinnosti terapie jsou do klinických studií zahrnuti pacienti, kterým se podává skutečný nový testovaný lék a pacienti, kterým se vedle standardní léčby podává placebo. Tento způsob má vyloučit psychologické působení na pacienta a používá se stále. V roce 1989 je zčásti objevena role interferonů v regulaci imunity a na lymfocyty byly vytvořeny první monoklonální protilátky. V 90. letech se potvrzují účinky některých léků, jako je interferon beta a glatirameracetát a jejich schopnosti aktivitu onemocnění zpomalit. Nově přicházející biologická léčba dává naději všem nemocným (Havrdová et al. 2006, str. 14; Medical Tribune CZ 2009).

V roce 2012 byl vydán Standard pro diagnostiku a léčbu RS, kde jsou daná jasná pravidla pro diagnostiku a postup léčby (Národní referenční centrum 2012).

Díky nově objeveným technologiím a poznatkům o lidském těle se pohled na RS mění. To, co platilo dříve, nahradily jiné skutečnosti a postupy léčby se změnily. S postupným poznáváním nemoci se tak pomoc nemocným neustále zlepšuje (Havrdová et al. 2006, str. 7).

V průběhu desetiletí se měnily nejen náhledy na diagnostiku a léčbu, ale pravděpodobně též zastoupení jednotlivých forem onemocnění. Zdá se, že v průběhu posledních cca 60 let mírně klesá počet atakovitých forem a mírně přibývá progredujících (Bembenek 2015).

## **2.4 Epidemiologie**

Na vzniku onemocnění se podílejí faktory zevní i vnitřní a nepochybně řada z nich je ještě zcela neznámých. Odlišnosti výskytu jsou dány etnicitou, podnebím a výživou. Mezi nejvíce studované dnes patří virové infekce, nedostatek vitamínu D, potravinové doplňky a kouření. Poznání významu jednotlivých faktorů a mechanismu jejich účinku je nesmírně důležité, protože řada z nich je ovlivnitelná prevencí. Zároveň nesmíme zapomínat na účast environmentálních faktorů v etiopatogenezi RS. Odlišný výskyt RS v různých regionech jednoznačně ukazují na působení zeměpisné šířky na onemocnění RS (Havrdová a kol. 2013, str. 102).

### 2.4.1 Vliv zeměpisné šířky

Výskyt RS je nejhojnější v mírném pásmu severní polokoule. Řada zemí s etnicky relativně homogenní populací jeví jasný gradient s větším výskytem choroby severně a menším na jihu. U některých populací stejného etnického původu je prevalence výrazně odlišná, žijí-li v mírném pásmu severní polokoule nebo v oblastech blíže rovníku (Velká Británie, Jihoafrická republika; Havrdová a kol. 2013, str. 23).

Mezi nejvíce postižené oblasti a státy patří Severní Amerika, Velká Británie, Skandinávie, Francie, Nizozemí, Belgie, Německo, Švýcarsko, Polsko a Česká republika. Celkem je ve světě asi 2,5 milionu lidí s RS. V naší zemi je prevalence nemoci odhadována asi na 100 (35-150) osob na 100 000 obyvatel.

### 2.4.2 Genetický vliv

Různý výskyt RS v různých etnických skupinách ukazuje na to, že kromě zevních faktorů rozhoduje velkou měrou o vnímavosti vůči této chorobě genetické pozadí. Především se poukazuje na geny MHC (major histocompatibility complex) systému, hlavního histokompatibilního komplexu a geny pro cytokiny. Gen zodpovědný za přenos RS nebyl pomocí rodinných vazebných studií nalezen. RS podle současných představ vzniká vlivem vnějšího prostředí u geneticky predisponovaných jedinců. Dosud není jasně prokázána souvislost určitých genů s RS, proto je třeba vnímavost vůči RS označovat za polygenní. Zvýšení rizika onemocnění RS u příbuzných z důvodu sdílení společných genů:

- výchozí pravděpodobnost výskytu v populaci – riziko onemocnění je 1 : 1000
- bratranec s RS – 1 : 50
- vlastní sourozenec – 35 : 1000
- HLA – identický sourozenec – 80 : 1000
- jednovaječná dvojčata – 170 : 1000

RS se nejčastěji vyskytuje u bílé rasy, méně u žluté, minimálně u černé. Začíná nejčastěji mezi 20. a 30. rokem, ale může se objevit již v dětském věku, i kolem 60. roku věku. Postihuje muže i ženy v poměru 1 : 2, což se vysvětluje hormonálními vlivy na imunitní systém (Havrdová a kol. 2013, str. 87; Benešová 2013, str. 13).

### **2.4.3 Kouření**

Kouření má vliv nejen na rozvoj RS, ale i na progresi neurologického deficitu u všech forem RS. Mechanismem tohoto ovlivnění je zvýšená propustnost malých cév a snadnější prostup lymfocytů do CNS. Negativně také působí oxid dusnatý na oligodendroglie. Podle studií je rychlost progresu nemoci o 40 % rychlejší u kuřáků než u nekuřáků (Kovářová 2008, str. 224). Longitudinální studie tvořené Americkým výborem pro výzkum RS (NARCOMS) ukázaly 1,3 – 1,8x zvýšené riziko vzniku RS u kuřáků ve srovnání s nekuřáky. Dále je kouření spojováno s větším rizikem přechodu ze stadia CIS (viz níže) do klinicky definitivní RS a přechodem do sekundární progresu (Marrie et al. 2008; Smoking – MS risk factor 2009).

Některé studie dokonce prokázaly vliv kouření rodičů na rozvoj RS u jejich potomků. Studie týkající se vlivu pasivního kouření na rozvoj RS prokázaly výrazně vyšší riziko u pasivních kuřáků, než u absolutních nekuřáků. Mechanismů, jakými se kouření u RS uplatňuje, je nepochybně více. Podporují se tak prozánětlivé mechanismy, aktivita T-lymfocytárního systému a neutrofilních granulocytů. Signifikantně vyšší je výskyt respiračních infekcí, přímé tkáňové poškození a rychlejší apoptóza (Havrdová a kol. 2013, str. 109). Odborníci se shodují, že tento rizikový faktor je velice důležitý, proto by se u nemocných RS mělo uplatnit preventivní opatření, popřípadě odvykací kúra.

### **2.4.4 Infekce a virus**

Úloha virů v nemoci RS dodnes není jednoznačně objasněna. Stále se uvažuje jak o přímé účasti na vzniku nemoci (především u skupiny retrovirů), tak o schopnosti virů pozměnit imunitní reakce. V tom případě by nezáleželo na jejich specifitě. Vysvětlovalo by to také klinické pozorování častého výskytu atak po virových nálezích, bez ohledu na jejich vyvolavatele. Podle Kovářové jednoznačně nesou velmi významné riziko zvýšení aktivity choroby a zhoršení neurologického deficitu. Klinický obraz je často modifikován současně podávanou imunosupresivní terapií (Kovářová 2008, str. 224).

Podle Havrdové infekce znamenají nespecifickou aktivaci imunitního systému a pacientům s autoimunitními chorobami škodí. Často jde o vedlejší účinky řady léků. Mezi nejvíce diskutované infekční agens patří herpetické viry a retroviry. Favoritem je jednoznačně Epstein – Barrové virus (EBV) (Havrdová et al. 2015, str. 123). Jedná se o

běžný lidský virus, kterým je ve Spojených státech infikováno až 95 procent lidí ve věku 35 – 40 let. Jeho nebezpečí tkví v možnosti způsobit infekční mononukleózu a ve větší náchylnosti k imunitnímu onemocnění jako je například RS (Virus Epstein – Barrové 2015).

Člověk se může infikovat v průběhu celého života, avšak pozdní setkání s tímto virem je pravděpodobně jednou z možných příčin deregulace ve vývoji imunitního systému. EBV a jeho vztah k RS se uplatňuje hlavně v kombinaci s dalšími faktory, jako je například nízká hladina vitamínu D. Mnoho odborníků se také domnívá, že jakýkoliv virus je nejspíše startovním povelům vůbec pro vznik RS. Obecně jsou lidé v zimě vystavováni častějším virovým infekcím. Pro pacienty RS se doporučuje preventivní podání antivirotika amantadinu 100 mg denně (Havrdová a kol. 2013, str. 104).

#### **2.4.5 Výživa a vitamín D**

Jedním z faktorů zevního prostředí, který lze u pacientů RS ovlivnit, je výživa. Studie odhalily, že lidé, kteří RS onemocněli v pozdějším věku, konzumovali v období před onemocněním více uzenářských výrobků než zdravá populace. Nebezpečí v těchto pokrmech pravděpodobně tkví ve vysoké koncentraci dusičnanů. Průzkum také ukázal souvislost mezi vysokou konzumací uzeného masa a geografickým výskytem onemocnění RS. Další pravděpodobnou hypotézou, je, že výskyt RS je přímo úměrný konzumaci nasycených mastných kyselin a nepřímo konzumaci nenasycených mastných kyselin. Nedostatek nenasycených mastných kyselin je často spojován s výskytem RS (Sedláková 2006, str. 12).

Různé studie sledovaly vliv slunečního záření a dietních zdrojů na riziko rozvoje a následně i průběh RS. Výsledky těchto analýz potvrdily protektivní vliv vitamínu D. Relativní nedostatek vitamínu D v prenatálním období a v raném dětství je jednoznačně prokázaným rizikovým faktorem pro rozvoj RS. Pacienti s progresivní RS mají významně nižší hladinu tohoto vitamínu. Některé studie ukazují i výrazný pokles jeho hladiny v průběhu relapsu oproti období remise. Změna životního stylu vedla v zejména v průmyslově rozvinutých zemích k poklesu hladiny vitamínu D. Nárůst prevalence autoimunitních chorob je proto pochopitelný. Vliv vitamínu A, E a C na průběh progresivní RS nebyl prokázán (Havrdová a kol. 2013, str. 105; Kovářová 2008, str. 224).

Dostatečný přísun vitamínu D je důležitý pro jeho vliv na metabolismus kostí a imunomodulační vliv. Vitamin D se nejvíce vyskytuje v tučných rybách a jejich vnitřnostech, méně pak ve vaječném žloutku a mléčných výrobcích. Dalším možným zdrojem vitamínu D je sluneční záření. S tím je spojený i fakt, že výskyt onemocnění RS je častější v místech, kde slunce takovou sílu nemá.

Výše uvedené genetické vazby a vlivy prostředí mají nejspíše za následek variabilitu onemocnění. Na základě současných poznatků již ale odborníci mohou spolehlivě doporučit: zákaz kouření, dodržování hygieny a suplementaci vitamínem D. Suplementace vitamínem D je však efektivní jen v určitých stádiích ontogenetického dětského a adolescentního vývoje (Havrdová a kol. 2013, str. 108; Kovářová 2008, str. 224).

## **2.5 Klinický obraz RS, poruchy a symptomy**

Lokalizace zánětu rozhoduje o příslušném typu postižení. Havrdová vysvětluje, že pokud je postiženo více centrálních drah (mozku a míchy) najednou, hovoříme o tzv. polysymptomatické atace. Pokud zánět prostoupí pouze jednu dráhu, vzniká tzv. monosymptomatická ataka. Žádný z příznaků, které se při RS vyskytují, nejsou pro RS specifické, proto jejich zhodnocení patří do rukou zkušeného neurologa. Nejčastějšími příznaky na začátku nemoci bývá únava, poruchy zraku a poruchy citlivosti (Havrdová a kol. 2013, str. 117).

### **2.5.1 Únava**

Mezi nejobtížnější problém pacientů, na čemž se shoduje přibližně 80% nemocných, je únava. Pacienti ji popisují jako vyčerpanost, ospalost, nutkavou potřebu odpočinku, nedostatek energie a sil. Nejčastějším důvodem jsou neuroendokrinní poruchy, jako je narušená regulace tělesné teploty; dále pak psychologické vlivy a poruchy centrálních nervových drah. Pocity beznaděje a deprese mohou také celkový pocit vyčerpání vyvolat (Vacek 2000, str. 113).

Diagnostika únavy pacientů s RS je velmi složitá, protože jde o vysoce subjektivní pocit. Na zjištění míry únavy byla vypracována řada stupnic a schémat. Nejvíce používanou škálou je The Fatigue Severity Scale (FSS), která pomocí otázek hodnotí tíži

únavy. Byl vypracován též tzv. index únavy, kdy je nástup únavy vztahován ke svalovému výkonu při izometrické zátěži. Pomocí tohoto indexu byl zjištěn fakt, že pacient trpící RS se při stejné zátěži unaví dříve než zdravý jedinec a že mezi jednotlivými pacienty je signifikantně rychlejší nástup únavy u jedinců se symptomy postižení pyramidových drah, obstarávajících hybnost končetin (Hoskovcová et al. 2008, str. 233; Vacek 2000, str. 113).

### **2.5.2 Optická neuritida**

Dalším příznakem je optická neuritida, projevující se spíše jako jednostranná ztráta vizu. Pro neuromyelitis optica (NMO) je typický zánět oboustranný. Vyvíjí se několik hodin až několik dnů a je často provázen bolestí při pohybu oční bulvou. Zánět očního nervu postižení popisují různě: změna barevného vidění, mlhavé vidění nebo výpadek zorného pole. Málokdy dojde k úplné ztrátě zraku (Havrdová a kol. 2013, str. 119). Zhoršující se vidění bývá často prvním symptomem RS; oční lékaři často problém neodhalí a musí přijít neurologové. Pacienti popisují změnu vnímání např. tak, že vidí, jako by je oslnil blesk fotoaparátu, každý bod se zdá být obklopen světlem (Pacientům s roztroušenou sklerózou by mohla pomoci léčba využívající kmenové buňky 2013).

Snímky oka zaznamenává vyšetřovací metoda optické koherentní tomografie (OCT). Při optické neuritidě je u postiženého oka na očním pozadí typické nablednutí papily zrakového nervu. V průběhu nemoci se takovýto zánět může až několikrát opakovat (Havrdová et al. 2015, str. 29).

Typickým postižením v oblasti obličeje je tzv. nystagmus. Projevuje se jako dvojitě vidění (diplopie) nebo neschopnost fixovat dobře viděný obraz. Jedno či obě oči vykonávají cukavý pohyb, zvláště v krajních polohách. Napadeny jsou okohybné dráhy (Havrdová et al. 2006, str. 40).

### **2.5.3 Poruchy citlivosti**

Jinými častými potížemi jsou senzitivní poruchy. Časté pocity mravenčení končetin, pocity snížené (hypestezie) nebo zvýšené (hyperestezie) citlivosti (Havrdová et al. 2015, str. 29). Jsou popisovány i zvláštní pocity výboje elektrického proudu při větším předklonu hlavy (Lenský 1996, str. 9) či senzitivní příznak tzv. „useless hand“: horní končetina je deaferentovaná, se ztrátou polohocitu, při celkem normální svalové síle. Často je přítomné

abnormální postavení prstů, tzv. pseudoatetozu. Úbytek citlivosti může spolu s imobilizací pacienta v konečných případech vést k rozvoji proleženin (dekubitů) a svalových kontraktur (Havrdová a kol. 2013, str. 118).

#### **2.5.4 Poruchy hybnosti**

Jedním z hlavních příznaků typických pro RS jsou pohybové poruchy. Od jemných motorických problémů, jako je nepatrný třes nebo neschopnost trefit cíl, přes neobratnost, nejistotu v prostoru až po těžkou invaliditu (Havrdová et al. 2015, str. 32; Liberdová 1997, str. 12). Bývá zpravidla vyjádřena na dolních končetinách, většinou nesouměrně. Jedna noha působí těžkopádněji a méně obratně (Lenský 1996, str. 9). Tyto motorické poruchy doprovází v pozdějších stádiích spastická paraparéza – bolestivé křeče či klonické a pseudoklonické záškuby. Tyto fenomény jsou dobře měřitelné, na základě výsledků jejich zkoumání byla sestavena tzv. Kurtzkeho škála (viz níže), která definuje stupně postižení (Lenský 1996, str. 46). Motorické příznaky bývají vždy horším znamením, než výskyt senzitivních poruch. Existují však i epizodické symptomy, které jsou vzácnější a nemusí být spojovány s demyelinizací (Havrdová a kol. 2013, str. 118).

#### **2.5.5 Sfinkterové poruchy**

Sfinkterové poruchy jsou neméně častým problémem pacientů s RS. U 5 – 9% postižených se jedná o první příznak nemoci vůbec (Havrdová a kol. 2013, str. 126). 35 – 97% nemocných uvádí, že se s mikčními potížemi za dobu nemoci již setkali nebo pravidelně setkávají. Dráhy ovládající močení jsou totiž velmi dlouhé, začínají v čelním laloku a jdou celou míchou až ke svěračům, je proto velmi pravděpodobné, že se plaky v těchto místech objeví (Havrdová et al. 2006, str. 42). Obtíže většinou začínají urgencí, pocitem nucení na močení, i když je močový měchýř prázdný. Může se objevit retence, pocit neúplného vymočení. Pozdní stádia nemoci jsou pak většinou provázena inkontinencí, únikem moči. Zmíněné potíže jsou velmi sociálně sužující (Lenský 1996, str. 9).

#### **2.5.6 Psychoneuroimunologické poruchy**

RS je také psychoneuroimunologické onemocnění. Nejčastějším příznakem této oblasti je deprese a poruchy kognice (Havrdová et al. 2015, str. 36). Deprese je dle současných



poznatků považována za nejčastější neuropsychiatrický syndrom RS, s celoživotní prevalencí 50%, což je třikrát více než u obecné populace (Havrdová a kol. 2013, str. 132). Příznačná je též labilita nálad a neadekvátní euforie. Pacienti opakovaně a bezstarostně vyjadřují přesvědčení, že vše je dobré a v pořádku, ačkoliv okolnosti naznačují opak (Lenský 1996, str. 10).

Labilitu nálad výstižně popisuje Havrdová slovy, že „pacient se směje, když nepociťuje veselí, a pláče, když není smutný“ (Havrdová a kol. 2013, str. 134). Zmíněný popis se týká tzv. pseudobulbárního afektu – PBA. Deprese bývá nejčastěji reaktivní v rámci reakce na rozvoj onemocnění nebo jako projev nežádoucích účinků léčby steroidy a interferony (Meluzínová 2010, str. 310). Výskyt psychických problémů pak vyžaduje odbornou pomoc a mezioborovou spolupráci v rámci diagnostiky a léčby.

### **2.5.7 Bolest**

Bolest byla dlouho podceňována podobně jako deprese. Nejčastější formou je neuralgie trigeminu, spasticita, nebo jde o muskuloskeletální bolest u špatně pohyblivých pacientů s těžkým postižením. Dalším typem bolesti je bolest ze změněné kvality cití, popisována jako pálení, bodání, svírání. Bolest hlavy je nejčastější tenzní bolestí hlavy, někdy však může souviset se zánětem nebo být i prvním projevem onemocnění, kdy mizí po zavedení kortikoterapie. Epileptické záchvaty se vyskytují asi v 5% případů, tedy častěji než v běžné populaci. Část z nich může být vysvětlena vznikem plaku na rozhraní šedé a bílé hmoty (Lenský 1996, str. 49).

## **3 Diagnostika**

Diagnostika nemoci prošla dlouhou etapou klinického poznání. Za jejím rozvojem stojí technické objevy a vědecké pokroky v medicíně, zejména v radiodiagnostice a imunopatologii. V dnešní době se jí přisuzuje značný význam. Bez definice jasných diagnostických kritérií nelze stanovit léčebné algoritmy ani vyhodnocovat výsledky nově léčebných strategií (Havrdová a kol. 2013, str. 164). Mnohaúrovňové sledování pacienta při terapii RS je bezpodmínečně nutné k zásadnímu ovlivnění nepříznivého průběhu nemoci, změnu či zesílení léčby. Při hodnocení aktivity nemoci v současnosti v běžné klinické praxi

využívají měření klinická, tj. počet a tíže klinických atak a hodnocení disability, dále pak měření paraklinická – MRI, OCT, farmakogenetika (Horáková 2011, str. 267-268).

### **3.1 Diagnostická kritéria**

První kritéria pro toto onemocnění přinesl roku 1965 Schumacher a význam pro diagnostiku mají dodnes. Onemocnění definoval jako chronické, s objektivizovanými vícečetnými lézemi bílé hmoty CNS, manifestujícími se v čase. Poser roku 1983 přeformuloval kritéria a definoval RS jako klinicky jistou v případě, že pacient prodělal alespoň dvě ataky postihující alespoň dvě různé oblasti CNS (Havrdová a kol. 2013, str. 165). Vždy šlo vlastně o průkaz, že nemoc je způsobena alespoň dvěma lézemi rozestými v čase a prostoru v CNS. „Rozesetost“ v čase nebyla před érou moderních zobrazovacích metod prokazatelná jinak, než výskytem další ataky choroby.

S rozvojem pomocných vyšetřovacích metod a se začátkem kontrolovaných klinických zkoušek léků bylo nutné definovat kritéria stanovení diagnózy RS lépe. Poserova kritéria proto implementovala laboratorní podporu diagnózy v podobě nálezů na evokovaných potenciálech a v mozkomíšním moku. Záhy však mezi diagnostické nástroje vstoupila MRI a stala se základním nástrojem k vizualizaci víceložiskového postižení CNS u RS in vivo. Postupně se tak ukázalo, že většina pacientů, kteří přicházejí k neurologovi s prvními příznaky podezřelými z RS, mají již na MRI typický obraz RS (Havrdová a kol. 2013, str. 172).

S vývojem nových léčebných možností se stala potřeba nových diagnostických kritérií velmi aktuální. Nová tzv. McDonaldova diagnostická kritéria byla publikována v r. 2001. Jejich hlavním cílem bylo umožnit stanovení jednoznačné diagnózy co nejrychleji, aby nedošlo k prodlení v léčbě. Definitivní diagnóza RS je podle těchto kritérií určena průkazem diseminance zánětu v prostoru a čase. Pokud je diagnóza stanovena z klinického obrazu, musí nemocný prodělat alespoň dvě ataky v odstupu nejméně jednoho měsíce s projevy postižení dvou různých oblastí CNS. Pracuje se jednak s pojmy klinického obrazu, ataky a progresu, jednak s pomocnými vyšetřeními – MRI, likvorem a evokovanými potenciály, s klasickým dovětkem – pro přítomné symptomy neexistuje žádné lepší vysvětlení (Meluzínová 2010, str. 308; Gurčík 2011, str. 325).

## **3.2 Metody vyšetření**

### **3.2.1 Lumbální punkce**

Rutinní metodou byla ve vyšetření RS do 80. let minulého století lumbální punkce. Odběr mozkomíšního moku byl do klinické praxe zaveden Heinrichem Quinckem s cílem analyzovat, zda v CNS neprobíhají patologické procesy (Havrdová a kol. 2013, str. 19). Tento postup diagnostiky upozadila v 80. letech minulého století metoda MRI. Vyšetření mozkomíšního moku je dnes považováno za pomocné kritérium a přispívá k diferenciální diagnostice. Je silně doporučováno, především pro minimalizaci chybné diagnostiky. Důležité jsou pro RS typické příměsi plazmocytů a aktivovaných lymfocytů. Hodnota bílkovin nebývá zvýšena (Horáková 2011, str. 268; Havrdová a kol. 2013, str. 188).

### **3.2.2 Magnetická rezonance**

MRI znamenala prakticky revoluci v diagnostice řady neurologických onemocnění. Ukázala se jako velmi užitečná při poskytování informací o aktivitě rs a její léčbě. MRI dokáže zobrazit, zda jsou nasazené léky prospěšné, nebo naopak převyšují jejich nežádoucí účinky a léčbu je popřípadě nutné upravit, zesílit, nebo zastavit úplně (Lenský 1996, str. 9).

Tato metoda také dokáže změřit úbytek mozkové tkáně. Jen pro příklad – Američan Bruce Trapp a jeho tým roku 1999 spočítali, že zatímco v 1 mm<sup>3</sup> bílé hmoty mozku u zdravého člověka dojde k destrukci jen jednoho axonu, v oblasti plaky u pacientů RS toto číslo dosahuje až přes 11 000. Postavení MRI je natolik klíčové, že toto vyšetření bylo roku 2001 implementováno do nových McDonalových diagnostických kritérií (Taláb 2008, str. 210; Horáková, Vaněčková 2012, str. 322). Později byla tato kritéria několikrát přeformulována a od roku 2010 jasně vymezují, za jakých podmínek lze k diagnóze dojít (Havrdová a kol. 2013, str. 170). V současnosti MRI představuje nejvíce využívaný biomarker, který pomáhá v diagnostice, při stanovení konkrétní prognózy i monitoraci v průběhu nemoci (Taláb 2008, str. 210). Nová diagnostická kritéria z roku 2011 umožňují stanovit diagnózu RS již z prvního MRI vyšetření, při 1. atace, což je velmi důležité pro zkrácení doby na stanovení vhodné terapie. Má také dobře definovaný prognostický význam, 2 a více ložisek znamenají více než 80% pravděpodobnost další ataky. V praxi to znamená, že pokud máme člověka s typickým příznakem, prostřednictvím lumbální punkce jsme vyloučili ostatní diagnózy a na jeho MRI vidíme typický nález, je jasné, že je to

pacient trpící RS. Pokud je vstupní MRI negativní, tak riziko vývoje v definitivní RS je mezi 10 – 25% (Horáková 2011, str. 268; Horáková 2008, str. 216).

Po stanovení diagnózy a zahájení terapie začíná celoživotní sledování. Obecné schéma monitoringu je vstupní MRI – měsíc 0, měsíc 6, měsíc 12 a poté 1 x ročně. Hlavním parametrem, který je sledován, jsou nové T2 léze a gadolinium enhancující léze (Horáková, Vaněčková 2012, str. 322).

### **3.2.3 Oftalmologické vyšetření (OCT)**

Tato nová neinvazivní technologie využívá odrazu infračerveného světla v oblasti sítnice ke kvantifikaci tloušťky sítnice (Horáková 2011, str. 268). V přední části sítnice se nacházejí axonální vlákna bez myelinových obalů. Metoda tak umožňuje přímé sledování neurodegenerativních procesů (Havrdová a kol. 2013, str. 213).

### **3.2.4 Elektromyografie (EMG)**

Kondukční studie (nerve conduction studies - NCS, neurografie) jsou spolu s jehlovou EMG základní součástí elektromyografického vyšetření. Jedná se o vyšetření vodivosti periferních nervů využívající arteficiální elektrické stimulační. V kombinaci s jehlovou EMG umožňují verifikovat nebo vyloučit klinické podezření na postižení periferních nervů/pletení/kořenů nebo diagnostikovat klinicky němé abnormality. S jejich pomocí lze zpřesnit lokalizaci a typ neurogení léze (axonální nebo demyelinizační) a zhodnotit míru postižení motorických a senzitivních nervů. Vyšetření nemá jednotný postup, řídí se vždy klinickou otázkou a modifikuje se ve svém průběhu podle zjištěných nálezů (Vlčková 2015).

### **3.2.5 Hodnocení disability**

Měření handicapu u pacienta je poměrně obtížné, pokusem o objektivizaci je využívání různých hodnotících škál. Mezi nejčastěji využívané patří EDSS (expanded disability status scale; Lenský 1996, str. 46). Ve snaze pojmut do jedné hodnotící škály neurologický nález, míru pohyblivosti i soběstačnost vytvořil průkopník epidemiologie RS J. F. Kurtzke v roce 1983 tuto škálu používanou celosvětově dodnes (Havrdová a kol. 2013, str. 146).

Hodnotí se míra postižení 7 funkčních systémů, jako je zrak, motorika, kmenové a mozečkové funkce, sfinktery, senzitivní obtíže, orientační hodnocení kognitivního postižení a únavy, dále zhodnocení aktuální mobility a soběstačnosti (Horáková 2011, str. 268). Každý systém se hodnotí od 0 do 5. Obecně platí, že 0 – je norma, 1 – je mírná abnormalita v klinickém vyšetření a 2, 3 atd. pak určují stupeň postižení. 5 se označuje neschopnost jakékoliv funkce. Výsledek se vztahuje k pohybovému indexu a závěrem se vypočte EDSS na stupnici 0 – 10. Číslo vyjadřuje pohybové možnosti pacienta. 0 je normální neurologický nález, lokomoce bez jakýkoliv problémů. 5 znamená, že pacient se pohybuje bez opory či odpočinku 200 m, ale obtíže již narušují denní activity. 6 popisuje lokomoci s jednostrannou oporou. Výsledek 7 znamená, že pacient ujde 5 m s dopomocí. Číslo 8 vyjadřuje, že pacient je upoután na invalidní vozík (Vaňásková 2005, str. 312; Vacek 2000, str. 115).

Při zrakovém vyšetření je potřeba vyšetřit zrakovou ostrost, přítomnost skotomů (výpadky zorného pole) a intaktnost zrakového pole. U motoriky se hodnotí reflex, svalová síla, spasticita končetin. U kmenových a mozečkových funkcí se hodnotí nystagmus, mimická inervace, dysartrie (špatná artikulace), porucha sluchu, třes hlavy, ataxie trupu a končetin. U sfinkterových funkcí se posuzuje močová inkontinence, retence, nutnost katetrizace, porucha vyprazdňování a sexuální dysfunkce. U senzitivních poruch se hodnotí povrchová citlivost, vibrační cití a vyšetření pohybovosti. Zhodnocení mobility sestává z vyšetření chůze. Pokud pacient nevyžaduje oporu v chůzi, pak vzdálenost, po kterou je pacient sledován, je 500 m. Pokud pacient tuto oporu vyžaduje, pak je sledován 300 m. Pokud pacient není schopen chůze, posuzují se aspekty mobility a soběstačnosti, jako schopnost přesunout se z místa na místo, použití horních a dolních končetin (Dufek 2011a, str. 6 – 9).

Výsledná hodnota v rozmezí čísel 0 (normální neurologický nález) – 10 (úmrť v důsledku RS) řadí pacienta do kategorií použitých např. i pro vymezení výše invalidního důchodu (Horáková 2011, str. 268).

EDSS (Dufek 2011a, str. 6 – 9)

0 – bez potíží, neurologický nález normální;

1 – potíže mírné nebo jen anamnestické, výkonnost intaktní, nepatrné odchylky v neurologickém nálezu (minimalní ataxie prst – nos, snížené vibrační cití);

2 – potíže jen lehké, výkonnost zasažena minimálně, minimální omezení, lehká slabost nebo spasticita, mírné poruchy chůze nebo okohybné poruchy, malý neurologický nálezu;

3 – postižení výraznější, hybnost a výkonnost dotčena, pracovní schopnost zachována, neurologicky vyjádřeny základní příznaky nebo kombinace více lehčích příznaků (lehké až středně těžké omezení, monoparéza, lehká hemiparéza, středně těžká ataxie, parestezie, výrazné poruchy močení, poruchy zrakové nebo kombinace lehčích dysfunkcí);

4 – postižení těžší, hybnost, výkonnost a pracovní schopnost omezeny, nebrání však pracovat nebo provádět běžné činnosti včetně schopnosti být 12 hodin vzhůru, normální způsob života možný bez závislosti na pomoci druhé osoby, zhoršení sexuální schopnosti;

5 – postižení značné, pracovní neschopnost, samostatná chůze na kratší vzdálenost (500 m) možná;

6 – hybnost omezena, nutná opěrná pomůcka (vycházková hůl, francouzské hole), přesuny na krátké vzdálenosti, doma s přidržováním se předmětů, schopnost vykonávat drobné domácí práce;

A – bez pomoci druhé osoby;

B – s pomocí druhé osoby;

7 – hybnost velmi obtížná až nemožná, nutný invalidní vozík, schopnost přesunů na vozík a jeho ovládání bez cizí pomoci, základní soběstačnost zachována;

8 – ležící, závislost na invalidním vozíku s cizí pomocí, soběstačnost omezena, schopnost sebeobsluhy horními končetinami;

9 – zcela ležící, nesoběstačný, bezmocný;

10 – exitus.

Snahu kvantifikovat postižení kognice, funkce dominantní ruky a rychlosti chůze doplňuje Multiple Sclerosis Functional Composite – MSFC, což je doplňková škála

sestavující se ze 3 podtestů: testu rychlosti chůze, testu jemné motoriky horních končetin a orientačního testu paměti a orientace (Horáková 2011, str. 268).

#### **4 Formy a projevy**

Nejčastější první projev nemoci, když ještě RS nebyla diagnostikována, je většinou velmi útočný. Lékaři ho pojmenovali klinicky izolovaný syndrom (clinically isolated syndrome, CIS). Je to izolovaný, náhlý vznik ložiskových neurologických příznaků v souladu s možným rozvojem RS (Horáková 2008, str. 215). Jedná se o nástup klinických příznaků, které odpovídají demyelinizační příhodě při RS a laboratorně je podpořena pozitivním nálezem T2 hypersignálních lézí na MRI mozku, případně pozitivním likvorovým nálezem (Mareš 2012, str. 270). CIS manifestuje monofokálně (lepší prognóza, bez diseminace) nebo multifokálně (horší prognóza, s diseminací), nejčastěji pak jako jednostranná optická neuritida (Havrdová a kol. 2013, str. 219). CIS je tedy časně stadium nemoci. Ve fázi CIS není možno předpovídat další průběh onemocnění. Teprve další průběh ukáže, do jaké skupiny onemocnění pacient patří (Havrdová a kol. 2013, str. 146). Uvádí se, že celkem 85% pacientů s CIS přechází následně do klinicky definitivní RS (Mareš 2012, str. 270). Toto stádium už vyžaduje výskyt druhé neurologické události nebo její šíření prokázané magnetickou rezonancí (Horáková 2008, str. 215). Podle Havrdové 80% pacientů po CIS následuje fáze relabující – remitentní, která po 10 – 20 letém průběhu přechází do fáze sekundárně progresivní (Havrdová a kol. 2013, str. 146).

Změnou v projevu nemoci, pokud je RS již diagnostikována, rozumíme tzv. ataku (relaps). Ta je definována vznikem nových nebo zhoršením stávajících příznaků, které trvají více než 24 hodin. Od předchozí ataky by měl uběhnout minimálně měsíc (Meluzínová 2010, str. 308). K úvodním známkám se řadí změny v hybnosti (50%), citlivosti (15%), porucha zraku (25%) a obrna lícního nervu. Někdy se kombinuje více neurologických příznaků dohromady (Lenský 1996, str. 41). Po prvotní atace, která se odlišuje v příznacích, intenzitě a trvání, přichází remise. Je to jakýsi návrat k původnímu fungování pacienta (Lenský 2002, str. 73).

V tomto momentě se dále průběh nemoci různí, choroba je velmi variabilní, má mnoho forem a její postup záleží na okolnostech pacienta. Přesto mají pacienti s RS určité

společné rysy, které odborníkům pomáhají stanovit diagnózu a formy (Mareš 2012, str. 272).

#### **4.1 Relaps – remitující RS (RR – RS)**

Nejčastější formou nemoci je tzv. relaps – remitující forma RS, která je charakterizována střídáním relapsů s remisemi. Zpočátku se objevují ataky, které většinou úplně odezní (Horáková 2011, str. 265; Havrdová et al. 2015, str. 50; Lenský 2002, str. 74). Odstupy mezi klinickými atakami mohou trvat měsíce, ale i roky. Zpravidla toto stádium, pokud není léčené nebo jen malými dávkami kortikoidů, přechází do stádia sekundárně progresivní RS (Havrdová et al. 2006, str. 46; Horáková 2011, str. 265). RR – RS stádium je charakterizované pozvolným nárůstem neurologického deficitu (Mareš 2012, str. 272). Na MRI jsou vidět nové plaky převážně v bílé hmotě s vychytáváním gadolinia ukazující na poruchu HEM bariéry (Horáková 2008, str. 215). Zpočátku má tuto formu nemoci až 85% pacientů. Přitom dochází k vyčerpání rezerv nervového systému na obnovu své tkáně (Havrdová et al. 2015, str. 50).

#### **4.2 Sekundárně progresivní RS (SP – RS)**

Po 10 – 15 letech RR – RS forma přechází do sekundární progresy (Havrdová et al. 2015, str. 50). Toto stádium je charakterizováno ubýváním atak a plynulou zvyšující se invaliditou pacienta, bez přítomnosti relapsů nebo s občasnými relapsy s reziduem (Lenský 2002, str. 74). Zánětlivé změny jsou již méně výrazné, převládají mechanismy degenerativní a průběh choroby již nelze ovlivnit účinnými protizánětlivými léky (Meluzínová 2010, str. 307). Trvalé neurologické poruchy jsou způsobeny úbytkem nervových vláken. Havrdová zdůrazňuje, že je v tomto momentě velice důležité motivovat pacienta ke cvičení a rehabilitaci: „pacient, který necvičí, je skutečně invalidní daleko rychleji“ (Havrdová et al. 2006, str. 46; Gurčík 2011, str. 322).

#### **4.3 Primárně progresivní RS**

Závažnější bývá chronická progresy už na začátku nemoci. Tento typ postihuje asi 10 – 15% pacientů a nazývá se primárně progresivní (Havrdová et al. 2006, str. 46). Forma



vykazuje postupné zhoršování fyzického stavu bez atak. Zánět ani nález na MRI není tak výrazný jako u předešlých forem RS (Havrdová et al. 2015, str. 50). Neurologický deficit narůstá od počátku onemocnění a ataky nejsou přítomny (Meluzínová 2010, str. 307). Havrdová tento typ popisuje jako zánik buněk vytvářející myelin pod vlivem stresu: „tyto buňky mají na svém povrchu četné, tzv. ‘stresové proteiny, , bílkoviny, které svědčí o tom, že se jim nedaří“ (Havrdová et al. 2006, str. 47). V zásadě platí, že čím je více zánětu, tím větší je úbytek nervových vláken (např. Medová 2016, osobní sdělení). U primárně progresivní formy je to ale jinak. Z dostupných laboratorních metod je jasné, že přítomno je více neurodegenerace a méně akutního zánětu. Nervových vláken ale přesto ubývá. Příčiny nejsou zatím známe, proto je obtížné tento typ léčit a je tudíž závažnější. Na rozdíl od RR – RS tato forma postihuje rovnoměrně obě pohlaví nebo dokonce spíše muže a začíná obvykle ve vyšším věku, okolo 40 let (Meluzínová 2010, str. 308; Havrdová 2006, str. 46).

#### **4.4 Benigní průběh RS**

Jsou i tací pacienti s RS, kteří i po 25 letech nevykazují větší odchylky od zdravého stavu člověka, jsou bez závažnější invalidity a mají dobrý neurologický nález. Jsou to tzv. němé formy a takový průběh nemoci se označuje jako benigní (Havrdová et al. 2015, str. 50). Charakteristické jsou řídké ataky s dlouhou remisí (Lenský 2002, str. 74). Někdy je takovou formu vůbec těžké diagnostikovat jako RS z důvodu právě zmíněných malých nebo úplně skrytých příznaků; MRI však potvrzuje, že RS nikdy nespí, a zobrazí i „neviditelnou“ formu (Havrdová a kol. 2013, str. 146).

#### **4.5 Maligní průběh RS**

Asi u 3% pacientů probíhá nemoc naopak velmi agresivně a nazýváme ji maligní. Těžká invalidita se u této formy vyskytuje už v prvních letech nemoci. Může dokonce způsobit smrt vznikem zánětlivých ložisek v mozkovém kmeni či prodloužené míše (Havrdová et al. 2015, str. 50).

## 5 Léčba

Patogenetické mechanismy, které jsou podkladem pro RS, nejsou stále plně rozpoznány. Od dob, kdy se RS léčila olejovými koupelemi a různými mastmi sice uplynul nějaký čas a prognoza nemoci se výrazně zlepšila, ale stále chybí spousta informací. Zásadní, na čemž se shodují všichni autoři a potvrzují to i mnohé studie, se zdá být včasná léčba (Horáková 2008, str. 215; Piřha 2015, str. 147). Když Lenský v roce 1996 píše o složité povaze RS, její permanentní připravenosti ke vzplanutí, tichém pokračování a několika formách, roku 2013 se v tomto ohledu nic nemění (Lenský 1996, str. 7; Lenský 2002, str. 87). Havrdová to zdůvodňuje nedostatkem biologických markerů, které by umožnily léčit pacienty individuálně, podle převažujících typů jejich patogenetických mechanismů. Ze zmíněných důvodů je léčebné ovlivnění onemocnění v současném stádiu poznání nedokonalé. Stanovuje se především na základě zkušeností a jasně definovaných kritérií; závisí pak na typu a formě nemoci, věku postiženého a dostupnosti léčiv (Havrdová a kol. 2013, str. 253).

### 5.1 Včasná léčba

Pojítkem mezi všemi názory na léčbu je fakt, že čím dříve je léčba zahájena, tím je její efekt větší. Na tom panuje obecná shoda a platí to i v medicíně téměř obecně. RS tedy není výjimkou. Studie provedené ve fázi manifestace nemoci (CIS) potvrdily jednoznačný benefit časného zahájení léčby na oddálení následujícího relapsu a tím přechodu do klinicky definitivní RS (Dufek 2015, str. 31; Mareš 2012, str. 270).

Profesor Pavel Jedlička roku 1993 upozorňuje na potřebu včasné léčby slovy: “Při počátečních stádiích nemoci probíhá proces neurodenegerace jak v subklinických atakách, tak plynule progresivně, aniž by se RS klinicky projevovala. Proto je důležité, aby se v tomto momentě do patologického procesu včas specificky zasáhlo”. Specifickou léčbou byly tehdy myšleny pulzní dávky steroidů, udržovací, imunomodulační léčba, léčba podpůrná a symptomatická (Jedlička 1993, str. 281). Skutečnost, že RS ve svém přirozeném neléčeném průběhu vede u větší části pacientů k vývoji podstatné invalidity, potvrzují i další studie, které ukazují, že po 20 – 25 letech trvání neléčené nemoci se u téměř 90% pacientů vyvine významná invalidita (Horáková 2011, 12 (4), str. 265; Ebers 2001). Výhodou dnešní doby je, že diagnóza RS může být stanovena již při prvních

klinických projevech nemoci. Vyšetření MRI odborníkům poskytuje jasné výsledky a mohou tak popřípadě začít s včasnou a efektivní léčbou (Mareš 2012, str. 270).

Existují i takové práce, které tvrdí, že všechny pacienty netřeba léčit hned na počátku nemoci. Argumentace spočívá v tom, že u části pacientů probíhá nemoc benigně a léčba by jim kvůli vedlejším účinkům spíše uškodila, než pomohla. Většina lékařů si je však jista, že z důvodů chybějících prognostických markerů, které by na začátku nemoci jednoznačně odlišily pacienty s průběhem mírným od pacientů s průběhem těžším, je lepší nasadit léčbu u všech, a to hned (Horáková 2008, str. 216).

## **5.2 Dostupnost léčby**

Jaká je realita? V srpnu roku 2012 ustanovilo vládní nařízení povinnost nově diagnostikovaným pacientům od 1. 1. 2013 nasadit lékařem indikovanou léčbu nejpozději do čtyř týdnů. V případě nedodržení může zdravotní pojišťovna dostat pokutu až 10 milionů korun (2000 pacientů s roztroušenou sklerózou stále nemá léčbu včas 2012). Hovoří se dokonce o nové garanci maximálně čtyřdenní čekací doby pro nasazení biologické léčby. Úhradová vyhláška pro rok 2013, kterou vytvořil Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) ale zahrnuje objemovou limitaci a omezuje úhradu dle přepočtu na republikový průměr. Působí tak poněkud protiběžně ke garanci čekací doby. Ústavní soud včasné nasazení léčby podporuje a konstatuje, že v zásadě existuje povinnost zdravotní pojišťovny zaplatit potřebnou péči svým pojištěncům i nad rámec úhradových limitací, pokud byla splněna povinnost poskytovatele léčit účelně (Dostál 2013, str. 213).

Pokud není léčba součástí zákonného nároku pojištěnce nebo pokud ji jeho zdravotní pojišťovna v dané nemoci nenasmlovala, musí lékař pacientovi sdělit, že nesplňuje kritéria úhradové vyhlášky a léčbu si musí hradit na svoje náklady (Dufek 2014, str. 34). Vymezení medicínské potřeby a poučení pacienta popisuje a vymezuje zákon o zdravotních službách (372/2011 Sb. O zdravotních službách; Dostál 2013, str. 2013).

## **5.3 Kortikoidní léčba**

Kortikosteroidy jsou hormony, které se u člověka přirozeně vytváří v kůře nadledvin. Ovlivňují řadu důležitých pochodů v těle a jsou naprosto nezbytné pro přežití. Jejich

vylučování je podmíněno aktuálním stavem organismu. V nemoci a při stresových situacích, se jejich tvorba zvyšuje. Mají totiž silné protizánětlivé účinky (Lenský 2002, str. 87).

Má-li RS povahu přehnané imunitní odpovědi, má se za to, že produkce kortikosteroidů imunitou je u nich narušená nebo zčásti nefunguje. Kortikosteroid je proto dodáván uměle. Z kortikoidů jsou nejdůležitější glukokortikoidy; objev kortizonu, který byl původně vyvinut jako přínos ke zvládnutí revmatismu, byl roku 1950 odměněn Nobelovou cenou. Jako lék při terapii RS se ujal až o rok později. Postupem času se ukázal jako nejvhodnější dehydrovaný derivát prednison se střední dobou účinku a s výhodnou snášenlivostí, později pak methylprednisolon (Lenský 2002, str. 87). Řadu let jsou také známy schopnosti kortikosteroidů potlačit imunitní reakce, proto se setkáváme s dalším pojmenováním, totiž imunosupresiva. Jedním z jejich přirozených úkolů je udržovat rovnováhu v imunitním systému. Jejich vyplavování je zpětnými vazbami zajištěno již při startu imunitní reakce. Kortikosteroidy tak zajišťují, že imunitní reakce nebude přehnaná (Piřha 2011, str. 389).

Steroidy se používají k léčbě demyelinizací onemocnění již desítky let. Lze jimi potlačit alergické reakce nebo zánětlivé změny tkání. Ještě v 80. letech minulého století se většina lékařů shodovala, že při běžném podávání zkracují dobu trvání akutní exacerbace nemoci, zabraňují částečně novým atakám a další progresi choroby. Intratekální aplikace, tedy podání přímo do likvoru, je nejúčinnější. Lokální přítomnost a působení steroidů v likvoru ve vysoké koncentraci tlumí patologické změny nervové tkáně mnohem více, než při jiných způsobech aplikace (Hanák, Zouhar 1974, str. 287). Léčebnými přípravky od roku 1959 byly nejčastěji adrenokortikotropní hormon (ACTH), kortikoidy jako Prednison, Triamcinolon, Dexamethazon a cytostatikum cyklofosfamid (Jedlička 1993, str. 281).

### **5.3.1 Historie studií kortikoidů**

Než byl v roce 1993 schválen INFB (interferon beta), který znamenal absolutní průlom v léčbě RS, byl způsob léčby celkem neúčinný (Dufek 2014, str. 34). Zpomaloval a oddaloval progresivní formu RS, ale jen u několika procent nemocných (Havrdová a kol. 2013, str. 254). Jedlička zmiňuje, že tato léčba má mnoho stinných stránek, zvláště při dlouhodobém podávání má řadu nežádoucích účinků (Jedlička 1993, str. 281).

Kortikosteroidy nastoupily druhé polovině minulého století pro dlouhodobé ovlivnění stavu, zkrácení doby relapsu; léčba remitentního stádia však zůstávala nevyřešena. Studium skutečného stavu užívání imunosuprese v praxi se v zahraničí věnoval např. Otto Hommes. U nás se na úseku uplatňování léků v praxi intenzivně pracoval právě Jedlička, který poznáním, že onemocnění je potřeba ovlivňovat trvale, nikoliv pouze v době relapsu, předešel dobu o několik desetiletí (Havrdová a kol. 2013, str. 254).

Kortikosteroidům ovšem nelze od 50. let upřít velký léčebný pokrok (Lenský 1996, str. 56). První zmínku o použití ACTH v léčbě chronické RS nalézáme roku 1952 v časopise JAMA. Miller a Gibbons použijí kortikotropin u akutní exacerbace RS, ale výsledky však nejsou příliš úspěšné. První úspěšná práce při léčbě RS intramuskulárním ACTH ve srovnání s placebem v léčbě relapsu byla publikována Millerem v roce 1961. Podle slov autora studie ACTH potvrdil klinický dojem, že vykonává příznivý vliv na potlačení příznaků této nemoci. Systémové kortikosteroidy a ACTH jsou přijímány regulačními orgány a stávají se nejvíce zavedenou a ověřenou léčbou pro recidivy RS (Havrdová a kol. 2013, str. 256; Berkovich 2013).

První multicentrická, dvojitě zaslepená studie u RS z roku 1967 naznačuje, že 30 jednotek kortikotropinu za den po dobu 35 dnů jsou účinné při léčbě “akutních“ RS. Dalšími studiemi se účinek jen potvrzuje. Výsledky prokázaly oproti placebo skupinám příznivé účinky. Tato data nakonec vedla roku 1978 k přijetí ACTH jako látky pro účinnou léčbu RS recidivy, a to nakonec i se souhlasem Food and Drug Administration (FDA; vládní agentura USA zodpovědná mj. za kontrolu léčiv). Starou myšlenku, tedy klid na lůžku při relapsu u RS, tak vyvrátilo podávání ACTH (Berkovich 2013).

Dalším lékem, který byl schválen FDA pro léčbu RS, byl nitrožilně podávaný methylprednisolon. Výsledky účinku systémového kortikosteroidu v léčbě akutní recidivy lze shrnout takto: došlo k zmenšení edému, zmírnění lymfocytopenie, snížení počtu B-lymfocytů a jejich přítomnosti v místě zánětu, což by mohlo mít za následek pokles hladiny imunoglobulinu, jakož i snížení propustnosti HEM bariéry a zmenšení aktivních lézí. Bylo uzavřeno, že léčba ACTH a methylprednisolonem je podobně účinná. Srovnáním těchto dvou medikamentů se zabývala další studie z roku 1985, která přinesla po poněkud odlišném průběhu podobné výsledky. Bylo pozorováno, že pacienti léčení methylprednisolonem dosahovali příznivých zdravotních výsledků o 3 dny dříve, než

pacienti léčení ACTH. Tento rozdíl se pak udržoval do 28 dne podávání. Nicméně po 3 měsících se časové manko srovnalo a mezi oběma skupinami už žádný rozdíl neexistoval. Účinky ACTH, dexamethasonu a methylprednisolonu srovnával roku 1985 C. Milanese. Ve studii, do níž bylo zahrnuto 30 pacientů, z nichž každý dostával intravenózně přesně stanovenou dávku jednoho ze tří medikamentů, bylo prokázáno, že pacienti přijímající ACTH a dexamethason vykazovali větší klinické zlepšení, než pacienti, kterým byl podáván methylprednisolon. Zároveň se dexamethason se zdál být neúčinnější ze všech tří studovaných léků. Další podobné studie zkoumající účinky těchto léků vesměs hovoří jasně. Orální podávání methylprednisolonu je však nejlepší formou kortikoidní léčby, co se finančních nákladů a vedlejších účinků týče (Berkovich 2013).

Zivadinov (2001) uvádí, že podávání methylprednisolonu má příznivý dopad na zpomalení progresu neurologického deficitu a na mozkovou atrofii. Dávkování autor stanovil na 1 g methylprednisolonu denně po dobu pěti dnů. Pulzy pak opakoval každé 4 měsíce v prvních 3 letech a stejnou dávku po šesti měsících v následujících 2 letech. Tato práce vyvrátila dohady o negativním trofickém působení kortikoidů na CNS u RS a doložila, že kortikoidy mají zásadní vliv na přirozený průběh choroby a nejsou tak pouhou symptomatickou léčbou, zkracující dobu ataky (Havrdová 2005, str. 158; Kovářová 2008, str. 223).

### **5.3.2 Mechanismus účinku methylprednisolonu**

Methylprednisolon (pod obchodním názvem Medrol a Solu-Medrol) je variantou prednisolonu. Jedná se o model seznamu základních léků WHO a je jedním z nejdůležitějších léků v základním systému zdravotní péče.

Methylprednisolon prostupuje volně do CNS, dosahuje maxima do 6 hodin a jeho hladiny jsou nedetekovatelné po 48 hodinách. Funguje na molekulární, buněčné i systémové úrovni v CNS. Genomický mechanismus je spuštěn při nízkých koncentracích kortikosteroidů vazbou na steroidní receptor v cytosolu (nachází se v cytoplazmě buněk). Vyšší koncentrace spouštějí mechanismy účinku, jako je vliv na edém, propustnost HEM bariéry, aktivitu iontových kanálů a ovlivnění imunologických procesů. Snížení propustnosti bariéry a optimalizace funkce axonů jsou hlavními efekty, které vedou

k rychlému zlepšení symptomů. Vliv na vlastní imunologické děje je méně jasný (Havrdová a kol. 2013, str. 259).

Samotný zánět může způsobovat kondukční blok. Dochází při něm k lokalizované ztrátě schopnosti převést vzruch některými nebo všemi axony nervu. Kondukční blok nejčastěji způsobuje fokální nebo multifokální demyelinizace. Ztráta vedení může vzniknout i bez přítomnosti demyelinizace, nebo na již dříve demyelinizovaných neuronech, což dobře vysvětluje přechodné zhoršení již dříve postižené funkce (Vlčková 2015). Jde o vliv oxidu dusnatého na sodíkové i kaliové kanály, které zajišťují nervový přenos. Axon je jím depolarizován a nervový přenos je tak přerušen. Podle některých názorů může však jít i o vliv oxidu dusnatého na gliové buňky, které regulují iontovou aktivitu a dostupnost neurotransmiterů. Ačkoliv se oxid dusnatý přirozeně vyskytuje v těle člověka, rozšiřuje cévy a je neurotransmiterem v nervové tkáni, jeho vliv na přenos impulzů může být negativní. Stane se tak v případě, když začne reagovat se superoxidovým anionem a vznikne kysličník peroxinitrit. Peroxinitrit pak může být zapletený do řady případů nejen vnitřního poškození neuronů, ale i poruch na DNA řetězcích, deaminaci DNA a nitraci bílkovin (Perlmutter 2004).

Při podání methyprednisolonu se snižuje produkce mediátorů zánětu, jako jsou prostaglandin E a leukoterin B. V relapsu je zvýšena hladina oxidu dusnatého v krvi a likvoru, methylprednisolon ji snižuje. Kortikosteroidy snižují v lymfocytech, monocytech, periferní krvi i likvoru expresi adhezivních molekul, které jsou nezbytné pro vycestování zánětlivých buněk do tkáně CNS. Vliv na migraci zánětlivých buněk přes mozkový endotel může být dále zprostředkován snížením produkce matrixové metaloproteinázy 9 a zvýšením hladin tkáňových inhibitorů matrixových metaloproteináz. Vysoké dávky kortikosteroidů vedou také ke zvýšené apoptóze zánětlivých buněk. Všechny tyto popsané efekty jsou při podání kortikosteroidů v relapsu krátkodobé a nesou velká rizika (Havrdová a kol. 2013, str. 260).

### **5.3.3 Nežádoucí účinky**

Pacient, léčený kortikosteroidy opakovaně či dlouhodobě, patří do trvalé (dispenzární) péče odborného lékaře. Je zde potřeba hlídat několik faktorů v podobě vedlejších účinků. Ty závisí na velikosti dávky, době trvání a případně druhu podání. Zvláštní pozornost je

třeba věnovat případným přidruženým nemocem – diabetu, vředovým chorobám, kardiálním onemocněním a psychiatrické komorbiditě aj. (Havrdová a kol. 2013, str. 260). Obecně lze říci, že krátkodobé, byť vysoké dávky kortikosteroidů mají většinou dobře tolerované a přechodné vedlejší účinky. Jsou to například náchylnost k infekcím, zvýšený krevní tlak, zadržování vody, nadměrná euforie nebo naopak deprese a podrážděnost, s tím spojené časté změny nálad. Dlouhodobé užívání kortikoidů přináší podstatně vyšší riziko níže uvedených komplikací (Havrdová et al. 2006, str. 63).

### **5.3.3.1 Osteoporóza**

Kortikoidy mohou způsobit prořídnutí kostní tkáně, osteoporózu. Zásadní vliv na hustotu kostní tkáně mají dva faktory: hladina pohlavních hormonů a pohyb. Vertikální zatížení kostí je velmi důležité a vysvětluje, proč u nepohyblivých pacientů dochází k vývoji osteoporózy i bez kortikoidů. Schopnost kortikoidů kosti odvápnit je velmi individuální. Jsou lidé, kteří užívají kortikoidy více než 15 let a žádné známky prořídnutí kostní tkáně nejsou zaznamenány. Někdy se však objeví osteoporóza do několika měsíců (velmi vzácně a při vysokých dávkách). Existují však možnosti prevence, jak řídnutí kostí předejít, nebo aspoň oddálit. Zásadní je podávání vitamínu D, zařazení vápníku do jídelníčku ve formě mléčných výrobků, suplementace magnezia a snaha o dostatek pohybu (Havrdová et al. 2006, str. 63; Havrdová a kol. 2013, str. 261; Burda 2002, str. 32).

### **5.3.3.2 Šedý zákal**

Po dlouhodobě vysokých dávkách se může vyvinout šedý zákal neboli katarakta, způsobující poruchu zraku. Je to komplikace snadno řešitelná, operace se provádějí za pomoci laseru dokonce ambulantně. Velmi vzácně se může vyvinout či zhoršit již existující zelený zákal (glaukom), zde je třeba použít pokud možno jiných léků, než jsou steroidy (Havrdová et al. 2006, str. 65).

### **5.3.3.3 Žaludeční problémy**

Žaludeční obtíže bývají častým steskem pacientů na kortikoidní léčbě. Ochrana žaludeční sliznice blokátory protonové pumpy či blokátory H<sub>2</sub>-receptorů a antacidy je vhodná u pacientů, kteří mají vředovou chorobu v anamnéze, trpí pálením žáhy nebo měli při



minulých aplikacích kortikosteroidů problémy. Při akutní exacerbaci vředové choroby nelze kortikosteroidy podat a je nutno konzultovat gastroenterologa. Jakmile se tedy sebemenší zažívací obtíže objeví, je nutno ošetřit tuto stránku léčby a přidat léky zklidňující žaludeční sliznici a chránící ji před poškozením. V případě trvajících obtíží je nutno podstoupit gastrokopické vyšetření (Havrdová a kol. 2013, str. 260).

#### **5.3.3.4 Obezita**

Část pacientů má sklon přibývat na váze, menší procento jich na váze ubývá. S přírůstkem váhy se při dlouhodobě vysokých dávkách kortikoidů vyvíjí u části pacientů tzv. „měsíčkovitý obličej“, který mizí se snížením dávek. Pacienti, kteří mají sklon na váze přibývat, musí hlídat příjem potravy, protože kortikoidy vedou ke katabolismu bílkovin a potřeba jejich náhrady zvýší v organismu často neúměrně pocit hladu, aby si tělo zajistilo, že budou doplněny (Havrdová et al. 2006, str. 66).

#### **5.3.3.5 Cholesterol**

Je třeba sledovat hladiny krevních tuků a cholesterol, které mají vztah k vývoji aterosklerózy, protože se zvláště u geneticky disponovaných jedinců mohou při kortikoidní léčbě zvýšit. Dietní opatření většinou stačí, pokud ne, je na místě podávání léků na snížení těchto hladin. Úprava váhy by měla být samozřejmostí (Havrdová et al. 2006, str. 66).

#### **5.3.3.6 Srdeční obtíže**

U pacientů s dalšími interními chorobami, které se objevují zvláště ve vyšším věku, jako jsou hypertenze a ischemická choroba srdeční, je třeba kontrolovat kardiální funkce a konzultovat s ošetřujícím kardiologem. Podání vysokých dávek methylprednisolonu vede někdy k tachykardii, která se řeší symptomaticky. Pocity samotného bušení srdce u jinak interně zdravých osob se vyskytují vzácně, lze je ošetřit léky na zklidnění srdeční akce a přecházejí po snížení dávek (Havrdová a kol. 2013, str. 261).

### **5.3.3.7 Psychické obtíže**

Psychické problémy se mohou vyskytnout u vysokých i nízkých dávek kortikoidů. Jsou neobvyčejně různorodé a nepředvídatelné. Zahrnují depresi, euforii, nespavost, pocity neklidu a roztěkanosti. Je třeba, aby je člověk léčený kortikoidy vždy včas lékaři sdělil. Kortikosteroidy mohou prohloubit suicidální tendence. Je nutno buď upravit dávky kortikoidů, nebo přidat léky, které zmírní obtěžující stavy (Havrdová et al. 2006, str. 67).

### **5.3.3.8 Zastavení růstu**

Podávání kortikosteroidů u dětí se řídí stejnými pravidly jako u dospělých. Dlouhodobé podávání, které ale není při běžné léčbě RS indikováno, může vést k uzavření růstových chrupavek a zastavení růstu. V takovém případě musí být konzultován dětský endokrinolog a vyvinuta snaha nalézt alternativní terapii (Havrdová et al. 2006, str. 66).

### **5.3.3.9 Gravidita a kojení**

Kortikoidy lze nasadit i při graviditě, pokud zrovna nejde o těžký relaps. Tam je na místě zvážit ukončení gravidity. V druhém trimestru se podávají redukované dávky. Novorozenec může mít nižší porodní váhu, při časnějším porodu však bývá vývoj dítěte dokončen správně. Dlouhodobá léčba kortikoidy může vyvolat tvorbu strií na kůži, podobně jako těhotenství. Ve chvíli jejich výskytu by měl lékař změnit preparát, který pacient používá, za jiný (Havrdová a kol. 2013, str. 262). Při kojení je vhodné uvažovat o vysazení léčby na 6 měsíců a pak přistoupit k umělé výživě dítěte (Ehler 2016).

### **5.3.3.10 Další**

Při kortikoterapii vyššími dávkami se nedoporučuje očkování a užívání barbiturátů. Krajně uvážlivé by mělo být snižování dávek, protože prudké snížení nebo dokonce vynechání by mohlo pacienta ohrozit tzv. fenoménem detrakce, zpětného odrazu. Tlumivá krycí clona se může zhroutit a otevřít cestu exacerbaci. Dlouhodobým užíváním kortikosteroidů navíc kůra nadledvinek leniví a při odepření dávky nestačí krýt normální hormonální potřebu a ze sekrečního selhání mohou vzniknout nezvratné škody.

Ke změně preparátu by měl vést i výstyk akné (Havrdová a kol. 2006, str. 67).

### **5.3.4 Formy RS, které jsou léčeny vybranými kortikosteroidy**

#### **5.3.4.1 Chronická progresse, rychle progredující RS**

V dnešní době se methylprednisolonem a dalšími kortikoidy léčí převážně chronická progresse a rychle progredující RS, kdy tělo již nedokáže odpovídat na léčbu biologickou a zánět je obtížně ovlivnitelný dostupnou terapií (Meluzínová 2010, str. 310). Nejčastější cílovou skupinou této léčby jsou osoby, které onemocněním trpí už řadu let. Jejich nemoc nebyla léčena včas. Dostupná terapie nebyla, nebo nebyla pro jejich typ nemoci adekvátní (Kovářová 2008, str. 224).

#### **5.3.4.2 Léčba akutní ataky**

Doktorka Medová uvádí, že největší smysl podávání methylprednisolonu je v kterémkoliv stádiu nemoci při akutním zhoršení RS. Je indikován pro nejmenší množství nežádoucích účinků a pro nejlepší snášenlivost. Při perorální léčbě akutní ataky Medová doporučuje podávat prednison nebo methylprednisolon v celkové dávce 3 – 5 g, pak v postupně se snižujících dávkách. Vyjímečně lze podat dexamethason. Během podávání kortikoidů je nutno dodržovat všechna pravidla k zabezpečení pacienta před možnými vedlejšími účinky této léčby (Medová 2016). Podobná doporučení najdeme i v literatuře. Methylprednisolon je možno podávat ve většině případů ambulantně. Při hospitalizaci se podává u pacientů s kardiologickými obtížemi, hypertenzí a diabetem (Meluzínová 2010, str. 308).

Rychlé užití vysokých dávek methylprednisolonu vede ke sníženému poškození tkáně v místě léze, které je patrné ještě i po 19 měsících. Bývá zdůrazňováno, že včasné podání adekvátní léčby je velmi důležité; váhání a čekání, zda ataka neodezní sama, je závažnou chybou přispívající k nárůstu poškození axonů u RS (Havrdová 2005, str. 158). Havrdová doporučuje v případě nesnášenlivosti methylprednisolonu užívat dexamethason. Pokud není dosaženo dostatečného účinku methylprednisolonem ani dalšími kortikosteroidy, dávku pro převažující nežádoucí účinky nezvyšovat (Krasulová, Havrdová 2008, str. 218).

American Academy of Neurology, společnost, která se mimo jiné zabývá studiem RS, podává obecné doporučení pro léčbu ataky. Léčba glukokortikoidy ukázala krátkodobý benefit u rychlosti funkční úpravy u pacientů s akutním relapsem RS, z tohoto důvodu je vhodné léčit glukokortikoidy každého pacienta s atakou. Zdůrazňuje pak, že se ale nezdá být průkazný dlouhodobý funkční benefit z této léčby, protože není přesvědčivý důkaz, že

by byl efekt závislý na způsobu podání kortikoidů, na konkrétním typu kortikoidu, nebo na dávce, které jsou aktuálně používány. Nicméně připouští fakt, že puls kortikoidů může být užitečný v dlouhodobé péči o pacienty s atakovitou formou. European Federation of Neurological Societies pro léčbu ataky doporučuje i. v. methyprednisolon v dávce nejméně 500 mg denně po dobu pěti dní. Česká republika zaštitěná Klinickým standardem pro diagnostiku a léčbu RS a NMO pro ČR doporučuje v léčení ataky intravenózní či perorální methylprednisolon v dávce 3 – 5 g (Dufek 2014, str. 31).

#### **5.3.4.3 Léčba SP – RS**

Odborníci se k této volbě léčby uchylují také tehdy, pokud pacient po stanovení diagnózy RR – RS nesplňuje indikační kritéria pro léčbu léky první volby (viz níže). Ztráta schopnosti chůze i přes podávání léků pro RR – RS stádium Znamená, že nemoc se dostala do sekundární progrese (Meluzínová 2010, str. 307; Havrdová et al. 2015, str. 74). Pokud se lékař domnívá, že lze zánět v tomto stádiu ještě ovlivnit, léčbou je pulsní terapie cytostatiky – azathioprinem v kombinaci s kortikosteroidy – prednisolonem (Havrdová et al. 2015, str. 75). Azathioprin má být podáván v dávce 50 – 100 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou prednisonu. Většinou je ale v tomto stádiu zánět už těžko potlačitelný a výše zmíněné léky, určené k jeho potlačení, neúčinné (Meluzínová 2010, str. 308).

V této fázi nemoci mnoho pacientů užívá malé, udržovací dávky perorálních kortikosteroidů. Jde však o léčbu, která je tzv. off-label, což znamená, že není podložena výsledky medicíny založené na důkazech. V minulosti byla odvozena od léčby jiných autoimunitních onemocnění, kdy jiné léky nebyly k dispozici. Pokud ani tato léčba nepřináší léčebný efekt, Havrdová ji vysadit nedoporučuje: „u většiny pacientů ji nelze vysadit, protože jejich nadledviny jsou pro produkci vlastních kortikosteroidů dlouhodobě utlumeny” (Havrdová et al. 2015, str. 74). Jinde nalezneme, že pro toto období neexistuje mezinárodní konsenzus kromě použití pulsů mitoxantontrou, což je kardiotoxické cytostatikum a práce s ním patří do rukou zkušenému odborníkovi. Je potřeba monitorovat pomocí echokardiografie srdeční ejekční frakci. Dalším rizikem je indukce akutní promyelocytární leukémie (Havrdová 2005, str. 158; Kovářová 2008, str. 223).

Dobrý účinek má methylprednisolon také na začátku chronické progrese, zvláště u mladších jedinců (Havrdová 2005, str. 158). Cytostatikum Mitoxantron v kombinaci

s methyprednisolonem, tzv. pulzní kombinovaná forma imunosuprese, je používána při léčbě velmi aktivní formy RR – RS a na samém počátku sekundární progrese (Meluzínová 2010, str. 310).

#### **5.3.4.4 Optická neuritida**

Methyprednisolonem se léčí zánět očního nervu, běžně prezentující příznak RS. Podle výsledků studie Optics Neuritis Treatment Trial z roku 1997 došlo díky léčbě methyprednisolonem k úpravě zrakové ostrosti u více než 90% pacientů. Léčba methylprednisolonem v dávce 1 g i.v. po dobu 3 – 5 dní zkracuje délku trvání příznaků, avšak jeho efekt na návrat zrakových funkcí není prokázán (Havrdová a kol. 2013, str. 216).

#### **5.3.4.5 Vysoce aktivní RS**

Samotný cyklofosfamid Endoxan je podáván v případě předléčení u nemocných s vysoce aktivní formou RS ke stabilizaci před zahájením DMD (disease modifying drugs), nebo na samém počátku sekundární progrese, kde je přítomna zánětlivá aktivita (Meluzínová 2010, str. 310).

Obecně je v dnešní době doporučováno kortikoidy léčit akutní stavy RS. Medová přiznává, že kortikoid je dobrý sluha, ale zlý pán. Při vhodně načasovaném podání jimi můžeme zachránit život, pro své nežádoucí účinky je ale nelze používat dlouhodobě (Medová 2016).

### **5.4 Biologická léčba**

Principem biologické léčby, je využívání obranyschopnosti organismu k boji proti rakovině a některým autoimunitním chorobám, jako je právě např. RS. Úspěšnost této terapie je především v tom, že jsou v současné době lépe známé struktury a pochody na povrchu i uvnitř buňky. Biologická léčba vyvolává tvorbu protilátek proti příslušnému produktu, což je např. známo u léčby inzulinem nebo erythropoetinem (Dufek 2011b, str. 28). Na základě toho vědci nacházejí takové molekuly a procesy, které jsou typické pouze pro buňky spojené s nádorovým nebo autoimunitním onemocněním a v buňkách normálních tkání se

buď nevyskytují vůbec, nebo jen v malé míře. Léčiva v rámci cílené biologické léčby působí pouze na tyto molekuly a pochody, zlepšují či opravují schopnost sebeobranu organismu (Biologická léčba 2016).

Pokud kortikoidní léčba ovlivňuje především akutní stádia nemoci a stádia v chronické progresi, biologická léčba je používána především na začátku nemoci k jejímu dlouhodobému ovlivnění. Dlouhodobá léčba vede k omezení zánětlivé aktivity. Tím dochází k omezení počtu a intenzity relapsů a ke zpomalení progresu choroby. Od roku 2009 je možné zahájit dlouhodobou imunomodulační léčbu u pacienta po první klinické atace podezřelé z RS (Havrdová et al. 2015, str. 55), tedy po CIS.

Biologickou léčbu lze rozdělit na dvě základní skupiny. První skupinu tvoří chorobu modifikující léčiva DMD, označované také jako léky první volby, kam patří zejména interferony a glatirameracetát. Druhou skupinu tvoří monoklonální protilátky proti buňkám imunitního systému, který napadá nervové buňky. Sem náleží zejména Natalizumab (Dufek 2014, str. 31).

#### **5.4.1 Chorobu modifikující léčiva (DMD), léky první volby**

Jedná se o léky, které se nasazují na počátku léčby převážně u RR – RS formy, proto léky první volby. Preparáty, které patří do této skupiny, jsou INFB a glatirameracetát (GA).

Tento druh léčby by měl být teoreticky dostupný všem pacientům a v ideálním případě se ho lékaři snaží nasadit hned po prvních příznacích RS, nejlépe ještě ve fázi CIS. Tato léčba je však finančně velmi nákladná a není tak k dispozici úplně vždy. V ČR jsou pro DMD přesně stanovená indikační kritéria k zahájení a k ukončení terapie (Meluzínová 2010, str. 308). Tato nákladná léčba je zahájena u pacientů RR – RS, u kterých došlo buď ke vzniku dvou atak v posledním roce, nebo tří atak v podsledních dvou letech. Další podmínkou pro zahájení této terapie je malá invalidita nemocného, kdy v Kurtzkeho škále nepřesahuje stupeň 4,5. Sekundárně a primárně progresivní RS není k této léčbě indikována. Roku 2009 byly rozšířeny podmínky pro léčbu INFB pro pacienty po CIS (Medová 2016; Meluzínová 2010, str. 308).

### 5.4.1.1 INFB

INFB je přirozený cytokin, který snižuje aktivaci i průnik autoagresivních T-lymfocytů do CNS. Snižuje produkci prozánětlivých cytokinů, interferonu gama a tumor nekrotizujícího faktoru. Naopak zvyšuje tvorbu protizánětlivých cytokinů a zlepšuje funkci regulačních T-lymfocytů (Krasulová, Havrdová 2008, str. 221). INFB jsou používané především k léčbě RR – RS. Patří mezi ně INFB-1a pod obchodním názvem Avonex, Rebif 22, Rebif 44 a INFB-1b pod názvem Betaferon (Meluzínová 2010, str. 310).

Klíčem pro vývoj interferonů obecně byl poznatek, že některé virové choroby se navzájem paralyzují, jeden druh viru brání druhému ve vyvolání onemocnění. Nakažená buňka vyvolá zkříženou odolnost svých sousedů tím, že produkuje zvláštní ochrannou substanci (Lenský 2002, str. 89). Isaac a Lindemann objevili roku 1957 látku, která ve smyslu popsaného jevu interferovala s virovou replikací. Nazvali ji proto interferon. Postupná zjištění, že virové infekce a porucha imunity se podílejí na patogenezi RS, ukázala, že interferony by proto mohly být v terapii velice přínosné (Havrdová a kol. 2013, str. 265).

Co zpočátku brzdilo interferony blíže studovat, byly především náklady. Lenský uvádí, že desetina gramu vyžadovala náklad 100 mil. USD (Lenský 2002, str. 89). Po roce 1960 se objasnilo, že interferon není zcela jednotný a že v něm lze izolovat různé frakce s protikladnou účinností. Ke skupině interferonů patří interferon alfa, produkovaný bílými krvinkami, interferon beta, tvořený fibroblasty, lymfocyty, endoteliálními buňkami a makrofágy. Poslední ze skupiny je interferon gama, který je tvořený také lymfocyty (Dufek 2011b, str. 30). Prokázalo se, že z T-lymfocytů získaný interferon gama zánět stimuluje; studie tohoto tématu byla dokonce předčasně ukončena po dramatickém zvýšení počtu relapsů v léčebné skupině během prvního měsíce léčby. Interferon gama se ukázal proto v léčbě RS jako vysoce nevhodný. Interferon alfa a beta jsou jeho přirozenými antagonisty. Pozitivní výsledky ve dvou větších studiích interferonu alfa potvrzeny nebyly a tak se definitivní pozornost obrátila k interferonu beta (Havrdová a kol. 2013, str. 265; Havrdová et al. 2015, str. 56).

První test INFB proběhl už v roce 1979; šlo o dvoutýdenní léčbu pacientů s chronicko-progresivní formou. Žádné zlepšení potvrzeno nebylo. Následně byl INFB

testován u remitentních pacientů a výsledkem bylo jasné snížení relapsů oproti placebo. Toto poznání vedlo k rozsáhlým klinickým studiím (Havrdová a kol. 2013, str. 265).

Studie, kterou odborníci považují v léčbě RS INFB za zásadní a průkopnickou, začala roku 1988. Pacienti byli rozděleni do tří skupin. Jedné byl obden podáván interferon v dávce 50 µg, druhé také obden v dávce 250 µg a třetí dostávala placebo. Cílem studie bylo především prokázat snížení počtu a tíže relapsů. Výsledky studie, publikované roku 1993, prokázaly snížení počtu relapsů o 31% u vyšší dávky interferonu vůči placebo. Nově zavedená zobrazovací technika – MRI tyto výsledky podporovala a objektivizovala. INFB-1b byl proto schválen FDA roku 1993 jako první lék schopný ovlivnit přirozený průběh choroby. Od roku 1996 je INFB k dispozici i pacientům ČR (Havrdová a kol. 2013, str. 266).

#### **5.4.1.1 Mechanismus účinku INFB**

INFB nescificky snižuje aktivitu zánětu a omezuje množení zánětlivých buněk. Zlepšuje funkci HEM bariéry, do CNS proto proniká méně zánětlivých buněk. Princip účinku je následující. Po vazbě na receptor pro interferony typu I indukuje komplexní transkripční odpověď. V buňkách imunitního systému, které jsou nejpravděpodobnějším terapeutickým terčem u RS, vede k omezení prezentace antigenu a proliferace T-lymfocytů, mění expresi cytokinů a matrixových metaloproteináz a zlepšuje funkci regulačních T-lymfocytů. Omezení vstupu přes HEM bariéru je zprostředkováno jednak omezením exprese adhezivních molekul na endotelu, snížením produkce matrixových metaloproteináz, enzymů, které rozpuštějí imunitním buňkám cestu do tkáně, ale i omezením apoptózy endoteliálních buněk poškozených humorálními působky zánětu v akutní lymfocytu je způsobeno jednak omezenou prezentací antigenu, snížením produkce prozánětlivých cytokinů, jednak i vlivem INFB na kostimulační molekuly. Klinicky omezuje INFB počet relapsů a progresi disability, pozitivní vliv na vývoj atrofie mozku však není zásadní a není lepší u vyšší dávky či vyšší frekvence aplikace INFB. Ani velké množství doposud provedených studií nebylo schopno poskytnout časné prediktory odpovědi na léčbu interferonem beta. Není vyloučeno, že to souvisí jen s vlastní heterogenitou choroby, ale především s pleiotropiím účinkem INFB, jehož skutečný mechanismus účinku u RS není doposud plně znám. Základní výslednou skutečností zůstává nutnost zahájit léčbu co



nejdříve. Jde o látku produkovanou vlastními buňkami organismu, pro léčebné účely se vyrábí za pomoci genetického inženýrství. (Havrdová et al. 2015, str. 56; Havrdová 2003, str. 276)

#### **5.4.1.1.2 Nežádoucí účinky INFB**

Mezi nejčastější nežádoucí účinky INFB patří především chřipkové příznaky, tzv. flu – like syndrome, jako jsou teplota, zimnice, bolesti v kloubech a svalch a únava. Vyvolávají je počáteční injekce u většiny pacientů. K odstranění těchto příznaků se podávají 1 – 2 tablety paracetamolu nebo ibuprofenu. Po několika týdnech většinou chřipkové pocity vymizí úplně a podávání paracetamolu nebo ibuprofenu lze ukončit.

Injekce také mohou způsobit zarudnutí až nekrózu v místě vpichu. Je doporučováno místa vpichu střídat. Po zavedení autoinjektoru se problémy spojené s injekční aplikací výrazně zlepšily.

INFB dále může způsobit zvýšení jaterních enzymů i pokles buněk všech krevních řad, je proto třeba sledovat pravidelné jaterní testy a krevní obraz. Potřeba je také sledovat aktivitu štítné žlázy, s níž jsou spojena velmi častá autoimunitní onemocnění sdružená s RS. U pacientů, kteří mají se štítnou žlázou problémy ještě před zahájením léčby, nasazuje se raději léčba glatirameracetátem, který štítnou žlázu nedráždí (Havrdová et al. 2006, str. 60).

Interferony někdy mohou vyvolat tvorbu neutralizačních protilátek (dále jen NAbs). Ty mohou snížit biologickou účinnost INFB a tím mohou vést k úplné ztrátě jeho léčebného účinku. Tvorba NAbs nastupuje obvykle za 6 – 15 měsíců po zahájení léčby. Vzhledem k těmto skutečnostem doporučila skupina expertů Evropské neurologické společnosti (ENS) v roce 2005 a 2009 formou guidelines týkající se léčby RS vyšetření NAbs jako nezbytnou podmínku léčby přípravky ze skupiny INFB za 6 měsíců a při negativě opakovat za 12 měsíců po jejich nasazení (Meluzínová 2010, str. 308).

#### **5.4.1.2 Glatirameracetát (GA)**

Dalším přípravkem první linie (volby) při léčbě RS je glatirameracetát. GA je heterogenní, ale standardizovaný kopolymer syntetických polypeptidů L- glutaminu, L-lysinu, L-alaninu

a L-tyrosinu o průměrné molekulové hmotnosti 6400 Da (Taláb et al. 2015, str 232). Historie jeho vývoje sahá do 60. let minulého století a souvisí s pátráním po důvodu postvakcinační encefalomyelitidy, která se objevovala po očkování proti vzteklině (Havrdová a kol. 2013, str. 276). Byl vyvinut s cílem mít k dispozici antigen, kterým lze vyvolat experimentální onemocnění u pokusných zvířat (Havrdová et al. 2006, str. 62). Vědci zjistili, že kopolymery oslabují EAED, nevyvolávají záněty v CNS, naopak mění imunitní buňky v buňky protizánětlivé, a ty pak cestují do CNS a zánět tlumí. Dokonce tvoří látky, které chrání nervová vlákna. Jeho účinek je stejný jako u INFB; počet atak snižuje oproti placebo o 30 procent (Havrdová a kol. 2013, str. 278). Co se týče srovnání efektu INFB a GA, mechanismus účinku obou medikamentů se liší. Výsledky klinických studií prováděné u pacientů léčených INFB a GA jsou však obdobné (Meluzínová 2010, str. 308).

#### **5.4.1.2.1 Mechanismus účinku GA**

GA se váže s vysokou afinitou na molekuly MHC II. třídy na buňkách prezentujících MBP (antigen). Tím znemožní expresi MBP. Komplex MHC-GA je rozpoznán T-lymfocyty specifickými pro GA, které jsou běžně přítomny v krvi většiny lidí. Přestože tyto GA-specifické T-lymfocyty jsou především Th1 lymfocyty, vazba GA způsobí posun směrem k populaci Th2 s produkcí cytokinů. Tento posun je prokázán jak in vitro, tak in vivo u pacientů sledovaných 6 – 9 let. Koreluje negativně s aktivitou na MR. Dalším efektem léčby GA je produkce BDNF (brain derived neurotrophic factor) u pacientů s RS. Lze ho detekovat ve zvýšené míře v supernatantu nestimulovaných i stimulovaných mononukleárních buněk periferní krve pacientů s RS léčených GA oproti pacientům léčeným INFB. Tento efekt lze do klinické praxe přeložit jako ochranu tkáně – axonů v CNS v průběhu zánětu – tvorba černých děr jako důsledek destrukce tkáně v nových lézích byla GA redukována o 50 procent. INFB má na vznik permanentních černých děr větší vliv. Mechanismus tohoto efektu však je zřejmě u každého z léků jiný, u INFB půjde spíše o sekundární prevenci díky prozánětlivému efektu, u GA o přímý ochranný vliv BDNF ve tkáni CNS (Havrdová a kol. 2013, str. 281).

#### **5.4.1.2.2 Nežádoucí účinky GA**

GA je poměrně dobře snášen. Jeho bezpečnostní profil je velmi příznivý. U pacientů může vést k dlouhodobé stabilizaci nemoci (Havrdová a kol. 2013, str. 282). Může se objevit histaminová reakce s pocitem tísně na hrudi, zrudnutí, tachykardie a dyspnoe. Vymizí bez následků během několika minut. Lokální reakce v místě vpichu se většinou omezují na zarudnutí a bolestivost, eventuálně zatvrdliny v podkoží (Taláb et al. 2015, str. 235). Nekrózy jsou velmi vzácné. Bezpodmínečně nutné je pravidelné střídání míst vpichu. Vzácně se může vyskytnout alergická reakce nebo lymfadenopatie. GA nemá vliv na funkci štítné žlázy, ani na výskyt deprese. U pacientů s těmito onemocněními by tedy měl být zvažován jako základní lék první volby. GA není nutné vysazovat před plánovaným otěhotněním, doporučeno je však neaplikovat GA během těhotenství (Havrdová a kol. 2013, str. 282).

#### **5.4.2 Monoklonální protilátky, léky druhé volby**

Přirozené protilátky jsou za fyziologických podmínek produkovány jako specifické proteiny buňkami lidského imunitního systému, který představuje obranu proti toxinům, mikrobům a virům. Dokážou identifikovat specifické antigeny na povrchu cizorodých molekul, a tím napomáhají k jejich destrukci. Laboratorně připravované monoklonální protilátky (dále jen MP) se chovají stejně jako protilátky přirozené, aniž by přitom jakkoli poškozovaly vlastní buňky organismu.

Technika přípravy MP byla v roce 1975 publikována biologem Césarem Milsteinem a Georgesem Köhlerem v časopise Nature, za niž získali o 9 let později Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu. Její podstatou je izolace jednotlivých B lymfocytů z krve imunizované myši a jejich fúze s buňkami myelomu, které jim poskytne nesmrtelnost. Získaná látka pak může tvořit neomezené množství MP. Zpočátku se využívalo MP získávaných z myších B-buněk, jejichž účinnost u člověka byla limitována rizikem vzniku imunitní reakce lidského organismu proti cizímu proteinu. Proto se postupně objevily snahy o vývoj humanizovaných protilátek. U humanizované protilátky představuje humánní komponenta asi 95%, což způsobuje pouze slabou reakci imunitního systému.

MP jsou dnes v široké míře používány při diagnostice řady onemocnění. Co se týče terapie, tvoří MP asi čtvrtinu všech léků, které jsou vyráběny biotechnologiemi, do klinické

praxe se však dostalo zatím asi 30 přípravků, které jsou používány k potlačení transplantačních a autoimunitních reakcí, dále jako protinádorové, protidestičkové a protivirové léky. První léčebnou aplikací se stala v roce 1985 inhibice transplantačních reakcí. Zkoušeny byly také různé možnosti, jak potlačit aktivitu T i B lymfocytů a normalizovat hladiny různých cytokinů.

Zatím jsou v ČR dostupné v rámci úhrady pojišťovnou 2 preparáty, a to natalizumab a fingolimod. Jsou určeny pro RR – RS formu. Na tyto preparáty je možno pacienta převést z původní terapie tehdy, pokud jsou splněna indikační kritéria, tj. 2 ataky za 12 měsíců. Obecně se kromě počtu atak doporučuje hodnotit i vývoj nálezu na MRI mozku a dlouhodobější stabilitu neurologického nálezu (Mareš 2007; Havrdová, Aktivní život).

#### **5.4.2.1 Natalizumab**

Pokud nemocný s RR – RS na léčbu neodpovídá nebo trpí velmi rychle progredující formou, je nutno léčbu eskalovat. V roce 2006 byl na trh do ČR uveden přípravek zvaný Natalizumab, který patří do léků druhé volby. Nasazuje se pro zintenzivnění efektu léčby. Když běžné léky nedostačují, je potřeba s aktivní chorobou aktivně bojovat (Havrdová a kol. 2013, str. 298). Cílem všech nově zkoušených léků je dosáhnout stabilizace neurologického nálezu, bez relapsů a bez nových lézí na MRI. Natalizumab tohoto cíle dosáhl a poprvé v neurologii mluvíme o tzv. disease-free-concept (Havrdová 2013, str. 301).

##### **5.4.2.1.1 Mechanismus účinku natalizumabu**

Jedná se o monoklonální humanizovanou protilátku proti integrinovému řetězci alfa4. Ten je exprimován na povrchu aktivovaných lymfocytů a má zásadní úlohu při průniku lymfocytů cévní stěnou do cílového orgánu. V případě RS tak umožňuje přechod aktivovaných lymfocytů přes HEM bariéru do CNS. Navázáním Natalizumabu je tato migrace blokována. Zároveň dochází k inaktivaci lymfocytu, často i k jeho apoptóze (Havrdová a kol. 2013, str. 300).

#### **5.4.2.1.2 Nežádoucí účinky natalizumabu**

Léčba je dobře snášena. Mezi nežádoucí účinky se řadí alergická reakce. Během prvních 6 měsíců se může vyvinout NAbs. Závažný nežádoucí účinek je pozorován u velmi malého počtu léčených pacientů. U několika procent nemocných po aplikaci Natalizumabu došlo k vytvoření neutralizační protilátky, která blokuje účinek léku. U těchto pacientů se také častěji vyskytovaly hypersenzitivní reakce. Nejčastějším nežádoucím účinkem podávaných infuzí Natalizumabu jsou bolesti hlavy. Natalizumab není podle dostupných údajů kancerogenní ani teratogenní. Množství závažných infekcí se ve studiích nelišily mezi pacienty léčenými Natalizumabem a placebem. Vylučuje se do mateřského mléka, nelze proto při terapii kojit. Dále Natalizumab není doporučen pro pacienty nad 65 let; v tomto případě chybí klinická data (Havrdová a kol. 2013, str. 302).

#### **5.4.2.2 Fingolimod**

Principem účinku Fingolimodu je zadržování lymfocytů v uzlinách, takže se snižuje jejich počet v krevním oběhu a je omezena možnost jejich vstupu do CNS. Také zpomaluje atrofii nervové tkáně. V klinických studiích dosáhl účinek Fingolimodu oproti placebo 54% snížení počtu relapsů. Molekula Fingolimodu je produktem získávaným z tropické parazitické houby *Isaria sinclarii*.

Fingolimod má vliv na převodní systém srdeční, jeho efekt se projevuje jako zpomalení srdeční činnosti, ke kterému dochází v prvních hodinách po aplikaci první dávky. Je proto důležité po první dávce srdeční rytmus monitorovat. Fingolimod zvyšuje krevní tlak. Může se také objevit makulární edém. Může taktéž dojít ke zvýšenému výskytu infekcí, především dolních cest dýchacích a infekcí herpetických.

Léčba je velmi dobře snášena, pacienta je však nutno vest k zodpovědnosti za dodržování monitorovacího režimu. Tím se lze komplikacím částečně vyhnout (Havrdová a kol. 2013, str. 307).

#### **5.4.2.3 Intravenózní imunoglobuliny**

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG) jsou oficiálně zařazeny mezi léky druhé volby, byť metaanalýza studií s DMD ukázala srovnatelnou účinnost. Je popsáno několik

mechanismů účinku. IVIG obsahují antiidiotypové protilátky, modulují aktivitu přirozené buněčné i komplementové imunity, interferují s proliferací T i B lymfocytů, podporují remyelinizaci. Z nežádoucích účinků hrozí alergická reakce, vzácněji pak – zvláště u pacientů s geneticky podmíněným hyperkoagulačním stavem také hluboká žilní trombóza či plicní embolie. IVIG představují velmi vhodnou variantu léčby u pacientů s opakovanými infekcemi (někdy přímo s prokázaným imunodeficitem), které jsou vyvolávajícím faktorem relapsů RS. Dalším důvodem volby IVIG může být nemožnost zavedení účinné imunosuprese (Havrdová a kol. 2013, str. 325).

#### **5.4.2.4 Další léky**

K léčbě RS se začínají používat i další léčiva. Jednou z nich je dimethylfumarát, ester kyseliny fumarové, již dříve užívaný k léčbě psoriázy (Meluzínová 2014, str. 192). Vysoce účinnou monoklonální protilátkou je alemtuzumab, doporučovaný např. ženám, plánujícím graviditu (Meluzínová 2015, str. 237). K nejnovějším v EU schváleným přípravkům patří imunomodulační látka s protizánětlivými účinky teriflunomid (Thon 2016).

Stále jsou hledány nové cesty aplikace, nová schémata a metody. Některá léčiva s vysokou účinností s sebou nesou riziko závažných nežádoucích účinků, jiná jsou na hranici registrace či testována ve třetích fázích studií (ke klinickým studiím níže).

### **5.4.3 Formy RS, které jsou léčeny biologickou léčbou**

Biologická léčba přinesla pozitivní výsledky ve smyslu zpomalení klinických příznaků u řady pacientů. Přispěla ke snížení počtu atak, snížení rozvoje disability či zlepšení nálezů na MRI. Je nasazována převážně na níže uvedené typy onemocnění RS.

#### **5.4.3.1 Dlouhodobá léčba RR – RS**

Biologickou léčbu odborníci uplatňují především při dlouhodobé léčbě RR – RS. INFB se stal lékem první volby zejména u stavů ranných a nepokročilých s remitujícím průběhem (Lenský 2002, str. 90). U nemocných se stanovenou diagnózou RR – RS a vysokou aktivitou choroby se podávají právě léky první volby, totiž INFB a GA.. Konkrétně jde o INFB 1a – Avonex, Rebif 22 nebo Rebif 44 a INFB 1b – Betaferon (Meluzínová 2010, str. 308).

Na základě dvou klinických studií FREEDOMS a TRANSFORMS srovnávající efekt Fingolimodu a INFB byl Fingolimod schválen k léčbě aktivní RR – RS. Studie prokázaly signifikantní vliv Fingolimodu na snížení roční četnosti relapsů oproti placebo i oproti INFB. Zároveň léčba vedla k časnému a významnému zpomalení atrofie mozku (Havrdová a kol. 2013, str. 312).

Stadium RR – RS je také možno příznivě ovlivnit Natalizumabem. Natalizumab je nejvíce efektivní u skupiny s vysokou aktivitou nemoci a je také schopen docílit dlouhodobého klinického zlepšení. Při léčbě Natalizumabem hovoříme o tzv. konceptu dlouhodobé remise. Znamená to, že pacient nemá relapsy, progresi disability ani aktivitu nemoci patrnou na MRI (Havrdová a kol. 2013, str. 300).

#### **5.4.3.2 Léčba CIS**

Výsledky studií zaměřených na terapii CIS potvrdily, že INFB ovlivňují časná stadia RS. Oddalují rozvoj CDMS (clinically definite multiple sclerosis, klinicky definitivní diagnóza RS) a zpomalují rozvoj mozkové atrofie (Mareš 2012). INFB jsou proto nasazovány při začátku nemoci. Koordinované multicentrické studie prokázaly, že působením INFB dochází k zmírnění a zkrácení atak, jejich redukci o třetinu a dvakrát větší absenci atak po dobu dvou let (Lenský 2002, str. 89). Studie s preparáty DMD měly zřetelně pozitivní výsledky dokazující, že nasazení léčby INFB po 1. atace (CIS), oddálí další ataku a tím i přechod do klinicky definitivní RS (Dufek 2011b). Studie BENEFIT s INFB tento poznatek potvrzuje. Další studie CIS, ETOMS, která používala menší frekvenci podávání INFB, měla také pozitivní výsledky a prokázala efekt na MRI, menší počet nových T2 lézí a menší celkový objem lézí (Dufek 2011b). Očekávají se výsledky dalších studií k tomuto tématu.

K léčbě RR – RS formy je určen též GA; na základě studie PreCISe je GA také vhodný pro léčbu CIS. Ve výsledcích se ukázalo snížení rizika konverze CDMS. GA byl zkoušen též u primární progresi; tříletá studie PROMiSe však neukázala žádný léčebný efekt (Havrdová a kol. 2013, str. 279).

## **6. Praktická část – terapie kortikoidní a biologická**

V předchozím textu jsem uvedla, jak se v souvislosti s narůstajícím objemem vědeckých poznatků o etiologii a patogenezi nemoci, rozvojem vyšetřovacích metod a poznáváním chemických a biologických procesů rozšířily možnosti ovlivňovat průběh onemocnění prostřednictvím farmak. V této části věnuji pozornost konkrétním výsledkům vybraných přípravků, těch, které našly do současnosti širší uplatnění.

Mým cílem je popis situace v oblasti konkrétních preparátů kortikoidní a biologické léčby, pokus o jejich rozřídění na základě vybraných klinických studií tak, aby bylo zřejmé, jaká terapie, případně účinná látka je vhodná pro ovlivňování konkrétní formy, případně i stadia nemoci. Zároveň zde mohu formulovat výzkumnou otázku k této části tématu, totiž zda je možné porovnávat výsledky, tedy úspěšnost kortikoidní a biologické léčby. Na konci této kapitoly předkládám odpovědi.

### **6.1 Metody**

Předmětem mého zájmu budou klinické testy, zpracované ve studiích. Jde o proces, jímž musí projít před registrací a zařazením do běžného užívání každý nový lék. V jeho rámci probíhá výzkum stanovení efektivity, posouzení kombinace jeho užití s již standardně užívanými přípravky, zjištění nežádoucích účinků, tolerance a dalších údajů. Rozeznávají se různé fáze klinických studií: v první fázi se ověřuje zejména dávkování a bezpečnost látky, ve druhé zejména schopnost dosáhnout žádoucího účinku proti dané nemoci. Ve třetí fázi je cílem zjistit, zda nová látka, eventuelně v kombinaci s dalšími léky, může být účinnější než současně používaná léčba. Na základě výsledků této fáze klinických testů může dojít k povolení léčiva pro léčbu v běžné klinické praxi. Počet pacientů, účastníků klinických studií, stoupá od první ke třetí fázi. O čtvrté fázi se hovoří v souvislosti se sledováním výsledků, zejména nežádoucích účinků především v prvních letech jeho používání (Horová 2006; Klinické testy léčiv). Většina studií, jimiž se zabývám, se týkala třetí fáze klinických testů.

U vybraných klinických studií kortikoidní a biologické terapie si všímám zejména těchto údajů: typ léku, způsob a dávka podávání, forma, případně stadium nemoci, počet pacientů – účastníků studie, kritéria pro jejich zařazení, délku trvání studie, z výsledků a



závěrů zejména efekt léčby. U vybraných studií nelze zjistit náklady na vývoj přípravku, jen některé se zabývají nežádoucími účinky léčby.

Pro utřídění a snadnější orientaci v problematice je vhodné strukturované pojetí. Vyjdu-li z nejvyšší úrovně, která mi umožní globální pohled na celkovou situaci v systému, jehož prvky jsou nemoc a její formy v souvislosti s terapiemi a účinnými látkami, mohu prezentovat základní vztahy, vyjádřené v tabulce 1. Sloupce této tabulky jsou dvě základní formy farmakoterapie, totiž léčba kortikoidy a léčba biologická. Řádky tvoří formy nemoci; neuvádím zde všechny, ale pouze progresivní formu nemoci, CIS a nárazovitý (atakovitý) průběh nemoci. Důvodem pro to je vedle ohledu na rozsah práce odlišná kategorizace forem nemoci v různých studiích. Konkrétní obsahy polí této „metatabulky“ tvoří prvky další úrovně, které jsou znázorněny v tabulkách 3 – 5.

S ohledem na skutečnost, že CIS jako kategorie v rámci diagnostických kritérií je zaveden až v roce 2002 (Piřha 2005) a nejbližší srovnatelná forma nemoci, s níž pracují dřívější studie, je atakovitý průběh, je možno – nebo spíše nutno – druhý a třetí řádek v tabulce 1 sjednotit, výsledek je znázorněn na tabulce 2. Bez toho není možné provést základní srovnání, jakkoli i tak je to nesmírně obtížné.

## 6.2 Terapie kortikoidní – studie

Zde již přistupuji ke konkrétním datům jednotlivých studií. Sloupce tabulky 3 označené jako KP (léčba: kortikoidní, forma: progresivní) a odpovídající polí s totožným obsahem v tabulce 1, tvoří nejdůležitější používané přípravky na bázi kortikoidů a způsob jejich podávání. Zabývám se zde částmi studií Hanáka a Zouhara (Hanák, Zouhar 1974), Kalíty, Bartouška a Vlčka (Kalita et al. 1978) a Jedličky (Jedlička 1978). Tabulka obsahuje pouze jeden řádek, neboť příslušné části studií pracují pouze s progresivní formou.

I v tabulce 4, označené jako KA (léčba: kortikoidní, forma: atakovitá) pracuji s příslušnými částmi studií uvedenými v předešlém odstavci. Řádky zde vyjadřují bližší charakteristiku formy nemoci, tedy pořadí ataky pacientů v okamžiku léčby, pokud autoři s tímto dělením pracují.

## **6.2.1 Aplikace kortikoidů u progresivní formy nemoci**

Situace je shrnuta v tabulce označené jako KP (léčba: kortikoidní, forma: progresivní).

### **6.2.1.1 Hanák, Zouhar 1974; progresivní forma nemoci**

Cílem autorů bylo nalezení nových vhodných léčebných možností pro řešení problematiky demyelinizačních onemocnění. Hanák a Zouhar použili depotní kortikoid, methylprednisolon Depo-medrol, a podávali jej intratekálně osobám s těžkými případy chronické progresse RS, kteří nemocí trpěli v průměru 10 let a byli imobilní. Studie sice předkládá detailní popis výběrového souboru, ale jeho rozsah je na obecné závěry malý. Studie se účastnilo pouze 10 pacientů, 5 žen ve věku 20 - 55 let a 5 mužů ve věku 28 – 61 let. Autoři uvádí dobu, po níž byl účinný lék na pacientech zkoumán; šlo o 18 měsíců. Lék v dávce 20 – 100 mg byl podáván nejdříve každý týden, postupně se frekvence podávání zmenšovala až na 3 měsíce.

Všichni pacienti se několik hodin až dnů po aplikaci dávek cítili lépe, udávali pocit uvolnění a zmenšení spasmů, což objektivně potvrdili i rehabilitační pracovníci. Hodnotící škálu tvořily tři stupně: zlepšení nepatrné, zřejmé, výrazné. Zlepšení bylo až na jediného pacienta přítomno vždy. Hybnost pacientů se zlepšila u všech, opět až na jediného, téhož pacienta. Zpravidla se toto zlepšení projevilo až několik dnů po aplikaci. Ve fázi zhoršování se hybnost nikdy nevrátila do původního, těžkého stavu. Svěračové obtíže se u všech zlepšily. Odborníci v této studii zaznamenali první na význam včasné léčby poukazující skutečnost: u pacienta, který poruchou chůze trpěl nejkratší dobu, byl shledán největší efekt jejího obnovení. Naopak pacienti s RS trpící 2 a více roků vykazovali jen velmi malá zlepšení. Už tehdy tento výsledek předpokládal větší efekt léčby u případů s kratší dobou trvání a lehčí formou onemocnění.

### **6.2.1.2 Kalita, Bartoušek, Vlček 1978; progresivní forma nemoci**

Kalita, Bartoušek a Vlček publikovali v roce 1978 dlouhodobé (sedmnáctileté) sledování nemocných, kterým byly perorálně podávány glukokortikoidy – Prednison, Triamcinolon a Dexamethazon, dávkování bylo individuální a lék byl pacienty přijímán denně. Takto bylo léčeno 74 pacientů s progresivní formou nemoci; kontrolní skupina, 52 pacientů, byla

léčena nekortikoidními přípravky. Cílem bylo zhodnocení, zda a jak dlouhodobá léčba ovlivnila vývoj chronicko – progresivní fáze nemoci. Tvůrci studie vycházeli ze závěrů starších prací, že 82 % RS je progresivní, ale s individuálním průběhem. Hodnotící škála měla dva stupně, zlepšen, nezlepšen. Po 6 týdnech léčby se zlepšilo 45, tedy téměř 61% pacientů. 18 nemocných z této skupiny (a dva ze skupiny hodnocených jako nezlepšení) pak bylo kortikoidy léčeno sledováno dlouhodobě (od 26 měsíců do 14 let); autoři uvádějí, že ve všech (100%) případech došlo od začátku podávání kortikoidů ke statisticky významnému zpomalení progresu.

### **6.2.1.3 Jedlička 1978; progresivní forma nemoci**

Tato studie uvádí, jak terapie ovlivní celkový stav nemocného, zejména pak jeho hybnost, na Kurtzkeho škále. Hodnotící škála je pětistupňová, od zlepšen o 2 a více stupňů, přes zlepšen o 1 stupeň, v rámci téhož stupně a nezlepšen až k další progresu. Studie probíhaly v průběhu deseti let, což je dostatečně dlouhá doba na to, aby se výsledky mohly pokládat za signifikantní. Účinnou látkou byl – stejně jako v dalších, níže pojednávaných částech studie – nejprve ACTH, dále pak syntetické kortikoidy Prednison, Triamcinolon a Dexamethazon (bez uvedení dávkování).

V případě ACTH bylo při chronicko – progresivním průběhu aplikováno 64 léčebných sérií (mnozí pacienti absolvovali léčbu vícekrát). Přes 67% z těchto sérií vykazovalo zlepšení, 39% o 1 a více stupňů, 28% v rámci stupně. Přes 32% se nezlepšilo nebo zhoršilo.

Perorální podávání syntetických kortikoidů přineslo tyto výsledky: z 27 probandů se u 33% se zlepšil stav, u 35% se stav nezlepšil, ale došlo k zastavení progresu nemoci, u 30% progresu pokračovala. Po podání léku ve stacionárním stádiu došlo pouze u 1 osoby (17%) k uvolnění spasticity bez ovlivnění hybnosti; u ostatních nebyla zaznamenána změna. U části nemocných byla léčba prováděna v návaznosti na jinou formu kortikoterapie se smyslem udržení efektu předchozí léčby. Byly zaznamenány následující výsledky: 22% probandů vykazovalo další zlepšení, u 58% došlo ke stabilizaci efektu první terapie a 20% probandů se i nadále zhoršovalo.

Co se týče intratekálního podávání kortikoidů, bylo provedeno 54 léčebných sérií. Při atakách léky podávány nebyly; byly aplikovány pouze u progresivní a stacionární fáze

nemoci. Pozitivní výsledky byly pozorovány v progresivním stádiu nemoci. U 54% se zlepšilo o 1 a více stupňů, 28% se zlepšilo v rámci téhož stupně (což ovšem u konkrétních nemocných Jedlička hodnotí jako nevýznamné), u 8% se stav nezměnil a 10% pacientů se zhoršilo. Ve stacionárním stádiu nemoci se 3% pacientů zlepšilo o 1 stupeň na EDSS, 40% se zlepšilo v rámci téhož stupně a u 47% se původní stav vůbec nezměnil. Nejmenší smysl je proto podávat léky ve stacionární fázi nemoci.

Nejlepší výsledky, lze-li provést jednoduché srovnání v rámci této podstudie, přineslo u nemocných s progresivní formou podávání ACTH; nejmenší efekt najdeme u perorálního podávání syntetických kortikoidů.

## **6.2.2 Aplikace kortikoidů u atakové formy nemoci**

Situace je shrnuta v tabulce označené jako KA (léčba: kortikoidní, forma: atakovitá/CIS).

### **6.2.2.1 Kalita, Bartoušek, Vlček 1978; atakovitá forma nemoci**

Jde o další část studie, která byla již popsána výše; v této části se však autoři zaměřili na nemocné s atakovitou formou. Léky, forma jejich podávání i hodnotící škála byly tytéž. Autoři provedli srovnání účinků opět po šesti týdnech léčby u dvou skupin nemocných – s první atakou a s druhou, případně další atakou; obě skupiny byly porovnávány se skupinami pacientů léčených jinak než kortikoidy. Výsledky byly tyto: z 19 nemocných s první atakou se zlepšilo 16 (84%) pacientů, ovšem v kontrolní skupině (15 pacientů) se zlepšilo 13, tj. 87%. Tyto údaje tedy neprokazují pozitivní efekt léčby kortikoidy. U nemocných s druhou a další atakou se z 28 nemocných zlepšilo 18, tj. 64%, zatímco v kontrolní skupině z 21 nemocných pouze 10, tedy 48%. Zde tedy o pozitivním vlivu již lze hovořit.

### **6.2.2.2 Jedlička 1978; atakovitá forma nemoci**

V této části studie je zkoumán vliv ACTH a syntetickými kortikoidy podávanými perorálně nemocným s atakovitým průběhem. Autoři rozdělili probandy do skupin podle počtu atak a prezentují výsledky za každou skupinu zvlášť u podávání ACTH, souhrnně pak za všechny nemocné – v této skupině bylo jen deset zkoumaných – u perorálního podávání kortikoidů.

Ukázalo se, že ACTH má větší účinnost při začátcích nemoci, tato pak při dalších atakách resp. při jejich větším počtu klesá. Po aplikaci ACTH se ve všech atakách ukazuje výrazné zdravotní zlepšení, ale v pozdějších atakách se toto významné procento snižuje, naopak se nemoc může zhoršovat. Při první atace se zlepšilo přes 83% pacientů, nezlepšeno zůstalo necelých 17%. O jeden a více stupňů se zlepšilo téměř 67% pacientů. Přehled účinků při různém počtu atak je uveden v tabulce 5; údaje v grafu 1 lze interpretovat tak, že výrazné (o 2 a více stupňů EDSS) zlepšování klesá rychleji, než pokles celkového zlepšování. Celkový vážený průměr zlepšování činí téměř 91%, při druhé a další atace dosahuje hodnoty přes 92%, započteny jsou ovšem všechny stupně zlepšení.

Co se perorálně podávaných glukokortikoidů týče, studie zahrnuje 10 probandů s nárazovou (atakovitou) formou onemocnění; zlepšilo se 9 (90%). O jeden a více stupňů EDSS se zlepšilo 5 (50%) pacientů.

### **6.3 Terapie biologická – studie**

Podobně jako u terapií kortikoidy, i u biologické léčby se budu zabývat jednotlivými studii. Tabulky 6, BP (léčba: biologická, forma: progresivní) i tabulka 7, BC (léčba: biologická, forma: CIS) obsahují jen jeden řádek; formou nemoci, kterou se příslušné studie zabývají, je právě jen progresivní forma resp. CIS. Sloupce pak reprezentují přípravek v kombinaci s jeho podáváním.

#### **6.3.1 Biologická léčba u progresivní formy**

Zde budou středem mého zájmu studie SPECTRIMS (Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group; Havrdová a kol. 2013, str. 273) a IMPACT (Cohen 2002; Havrdová a kol. 2013, str. 273) s účinnou látkou INFB 1a, tzv. evropskou studii (Havrdová a kol. 2013, str. 272) s INFB 1b a dvě studie zkoumající účinky Natalizumabu, AFFIRM (Havrdová a kol. 2013, str. 301) a SENTINEL (Havrdová a kol. 2013, str. 302).

### **6.3.1.1 SPECTRIMS**

Celkem 618 pacientů se SP – RS formou s dominující akumulovanou disabilitou dostávalo subkutánně placebo nebo INFB 1a v dávce 22 nebo 44 µg třikrát týdně po dobu 3 let. U pacientů bylo prováděno hodnocení každé 3 měsíce. Primární výstup, doba do potvrzení progresu disability, nebyla léčbou významně ovlivněna. Míra relapsů byla omezena ze 0,71 ročně na 0,50. Byl sledován větší přínos pro ženy a pacienty, kteří měli nejméně jeden relaps v období do 2 let před studií.

### **6.3.1.2 IMPACT**

436 pacientů trpících sekundárně progresivní formou a EDSS skóre mezi 3,5 a 6,5 bylo randomizováno INFB 1a (60 µg) nebo placebem, a to intramuskulárně v týdenním intervalu po dobu 2 let. Primární parametr, který byl použit poprvé ve velkém měřítku v podobné studii, týkající se RS, byl nový nástroj pro hodnocení stavu pacienta, a to MSFC. I když byly takto hodnocené výsledky pro pacienty pozitivní – 40,4% redukce zhoršení, na EDSS nebyl vliv prokázán. Důvodem může být, že přesto, že tyto škály spolu souvisejí, pro EDSS je významná spíše mobilita, zatímco MSFC bere v úvahu i motoriku horních končetin a kognitivní funkce.

### **6.3.1.3 Evropská studie**

Na základě výsledků léčby remitentního stádia RS byla zorganizována první klinická studie v Evropě týkající se INFB 1b u sekundárně progresivní RS. Bylo zrandomizováno 358 pacientů. Primárním cílem byla doba, za kterou se pacient zhorší na EDSS o 1 stupeň. Po 3 letech se o 1 stupeň zhoršilo 38,9% pacientů z léčené skupiny, 49,8% pacientů na placebo. Na základě této studie byl INFB schválen i k léčbě SP – RS formy v EU a Kanadě.

### **6.3.1.4 AFFIRM, SENTINEL**

U RS jako autoimunitního zánětlivého onemocnění CNS byl Natalizumab zkoušen ve dvou rozsáhlých klinických studiích. V jedné (studie AFFIRM) proti placebo, ve druhé (studie SENTINEL) v kombinaci s INFB proti INFB samému a ve třetí proti GA (studie GLANCE). Již po prvním roce studie byly výsledky vlivu Natalizumabu na snížení počtu atak významné, téměř dvojnásobné, než je tomu u INFB nebo GA. Tyto výsledky vedly ke

zkrácenému řízení o registraci léku v USA a schválení FDA pod komerčním názvem Tysabri (Mareš 2007).

Dvouletá studie AFFIRM probíhala za těchto podmínek: primárním cílem bylo porovnání výskytu relapsů a oddálení progresse dle EDSS. Dvě třetiny z 942 pacientů dostávaly 300 mg Natalizumabu intravenózně, třetina placebo. Počet relapsů byl v prvním roce snížen o 68% a efekt přetrvával. Snížilo se riziko progresse disability o 42%, byl redukován celkový objem i počet nových T1 i T2 lézí.

Ve studii SENTINEL byli sledováni pacienti léčení INFB 1a intramuskulárně randomizováni s pacienty s přidáním Natalizumabem (300 mg intravenózně) a placebo skupinou. U pacientů s přidáním Natalizumabem došlo ke snížení relapsů o 54%, rizika trvalé progresse disability o 24%, počtu nových lézí na MR o 83% a Gd enhancujících lézí o 89% ve srovnání se samotným INFB.

Ke studii AFFIRM i SENTINEL byl přidán test zrakových funkcí. Obě studie prokázaly jejich zlepšení, stejně jako zlepšení fyzické i psychické komponenty kvality života.

### **6.3.2 Biologická léčba CIS**

Data zde uvedených studií jsou obsahem tabulky BC. Jde o studie CHAMPS (Dufek 2011b; Havrdová a kol. 2013, str. 267), CHAMPIONS (Philip Kinkel 2012), BENEFIT (Dufek 2011b; Havrdová a kol. 2013, str. 268) a ETOMS (Dufek 2011b; Havrdová a kol. 2013, str. 268). Všechny sledovaly ovlivnění průběhu nemoci nasazením INFB po CIS. Za stejného stádia nemoci probíhala také studie PreCISe. Předmětem výzkumu byl však GA.

#### **6.3.2.1 CHAMPS**

Primárním cílem studie CHAMPS bylo dosažení klinické jisté RS, tedy druhé ataky nebo progresivní zhoršení neurologického nálezu. Otázkou bylo, zda při okamžitém zahájení terapie INFB u pacientů po CIS bude příznivě ovlivněn další průběh onemocnění. Po dobu tří let bylo zrandomizováno 383 pacientů, bez rozlišení pohlaví. INFB byl podáván jedenkrát týdně v dávce 30 µg i.m.. Léčba byla zahájena do 30 dnů od vzniku CIS. Studie prokázala významně nižší pravděpodobnost konverze do jisté RS u léčené skupiny (35%)

oproti placebo (50%). Na MRI se zmenšil objem T2 lézí a bylo zaznamenáno méně nových T2 lézí.

### **6.3.2.2 CHAMPIONS**

Na CHAMPS navazující studie, CHAMPIONS, byla uskutečněna pro posouzení dlouhodobého efektu včasné léčby. Měla potvrdit, že pacienti s CIS a vysokým rozvojem CDMS budou mít při okamžitém zahájení léčby INFB po dobu 10ti let stabilizovaný, nezhoršující se průběh. Studii dokončilo 127 pacientů ze 155 z předešlé skupiny bez rozlišení pohlaví. Forma, dávka i frekvence podávání byly stejné. Po 5 letech se u 31 pacientů z 81 (38%) ze skupiny užívající INFB vyvinula CDMS. Stejně tak se vyvinula u 39 pacientů ze 74 (53%) u skupiny užívající placebo. Po 10 letech je kumulativní pravděpodobnost vzniku CDMS ve skupině léčené INFB významně nižší (58%) než ve skupině užívající placebo (69%). Roční míra relapsů ve skupině užívající placebo byl dvojnásobný ve srovnání s opravdu léčenou skupinou (0,16 ku 0,33). U 25 pacientů došlo k nežádoucím účinkům.

### **6.3.2.3 BENEFIT**

Další studie, BENEFIT si kladla stejný cíl jako studie CHAMPS; dosažení klinicky jisté RS nebo doba do neurologického zhoršení trvajících alespoň 3 měsíce, a to alespoň o 1,5 bodu EDSS, tak, aby bylo aspoň dosaženo nejméně EDSS 2,5. Smyslem výzkumu bylo též posoudit, zda má INFB 1b pozitivní vliv na stav nemocných RS. Studie pracovala s 468 pacienty po dobu 2 let, léčba byla nasazena do 60 dnů po CIS. INFB 1b byl podáván obden v dávce 250 µg subkutánně. Studie prokázala 50% omezení vývoje CDMS oproti placebo a pravděpodobnost vývoje CDMS do 2 let byla léčbou redukována ze 45% na 28%. Výsledek je obdobný jako u studie CHAMPS, obdobný je také prokázán efekt na MRI. Důležitým poznatkem v této studii byl fakt, že INFB není vždy schopen kontrolovat další progresi choroby u velké části pacientů, ačkoliv je léčba zahájena po první atace. Třetina pacientů na léčbu odpovídá dobře, třetina vůbec ne.



#### **6.3.2.4 ETOMS**

Účelem této studie bylo opět posouzení vlivu INFB 1a na stav nemocných s RS. Studie se účastnilo 248 nemocných do 3 měsíců po CIS a s prokázaným nálezem na MRI, randomizovaných k aplikaci 22 µg subkutánně jednou týdně (nejnižší dávka z uvedených studií) nebo placebo. Trvala 2 roky. Primárním cílem byla doba do jisté RS, tedy další ataky, do 2 let. CDMS dosáhlo 34% pacientů v léčené a 45% pacientů v placebové skupině. I zde se prokázal efekt na MRI (menší počet nových T2 lézí a jejich menší celkový objem).

#### **6.3.2.5 PreCISe**

Dvojitě zaslepenou fází studie dokončilo 409 pacientů randomizovaných k léčbě GA (dávkování 20 mg denně) a placebo. Léčená skupina vykázala omezení rizika CDMS ve výši 41% oproti placebové skupině. Ve třetím roce byla studie ukončena a všem nabídnuta účinná léčba.

### **6.4 Shrnutí výsledků studií**

Na tomto místě se pokusím setřídít výsledky nejprve těch studií, které se zabývají kortikoidní léčbou, následně pak studií k léčbě biologické a vyslovit některé, z tohoto třídění a porovnání vycházející závěry.

Seřadíme-li výsledky studií léčiv kortikoidní terapie vedle sebe a setřídíme-li je podle procenta účinku, obdržíme u progresivní formy onemocnění takovouto řadu: u 100% nemocných udává Kalita et al. zpomalení progresu, ovšem tento údaj není možné porovnávat s ostatními, neboť se nejedná o zlepšení. To je dále zaznamenáno u Hanáka a Zouhara, ovšem jejich výzkum (který je v mé práci nejstarší) pracuje s nejmenším počtem pacientů. Jedlička při podávání ACTH zaznamenal zlepšení u dvou třetin nemocných; Kalita et al. pak při perorálním podávání u 61% po šestitýdenní terapii. Jedlička pozoroval rozeznatelné a pro pacienty významné zlepšení u 54% pacientům, jimž se kortikoidy podávaly intratekálně. A konečně Jedličkovo podávání kortikoidů perorálně způsobilo zlepšení u 33% pacientů, u dalších 35% se pak zastavila progresu.

U nárazového (atakovitého) průběhu onemocnění dostaneme tyto výsledky: jak ACTH, tak kortikoidy jsou velmi úspěšné při léčbě atak, i když míra zlepšení s růstem počtu atak klesá; zdá se, že ACTH vykazuje vyšší efekt než samotné kortikoidy. Výsledky Kality et al. byly zkresleny faktem, že ke zlepšení došlo u vyššího procenta nemocných v kontrolní skupině při první atace, než u testované skupiny; je tedy otázka, nakolik by to ovlivnilo výsledky ostatních posuzovaných studií, pokud by u nich byla použita obdobná kritéria.

Závěrem je však možno konstatovat, a klinická praxe to evidentně potvrzuje, že léčba syntetickými glukokortikoidy i ACTH příznivě ovlivňuje zdravotní stav při atace. Jejich výhody jsou také zaznamenávány při podání v návaznosti na předešlou terapii kortikotropinem. Obě látky ve vysokém procentu též zastavují či zpomalují progresi nemoci, ale nemá smysl je podávat ve stacionární fázi nemoci. Platí, že léčba u případů s kratší dobou trvání a lehčí formou onemocnění má větší léčebný efekt.

Z uvedeného dále plyne, jak obtížné je srovnávat výsledky studií i v případech, kdy jsou testovány obdobné nebo dokonce totožné účinné látky. Autoři používají rozdílné metody: nejenže pracují s různými soubory probandů, ale používají též rozdílné hodnotící škály, zaznamenávají výsledky po uplynutí různých období apod.

Pohled na data u studií biologické terapie u progresivních forem nemoci nám řekne, že kritéria účinnosti léčby, související s primárními cíli studií, tkví ve stanovení resp. snížení rizika progresu. Některé studie pracují s progresí trvalou (AFFIRM, SENTINEL), v dalších je stanoven časový interval – 3 měsíce u SPECTRIMS, 3 roky v evropské studii. Procentuální změny proto lze jen obtížně posuzovat, přijmeme-li za dané, že v delším časovém období progresu vždy přibývá. Srovnat je možno snížení míry resp. počtu relapsů u studie SPECTRIMS a AFFIRM: zatímco v první jmenované došlo ke snížení míry o 30%, ve druhé autoři uvádějí snížení počtu o 68%. Je zde rozdíl v účinné látce (dále též samozřejmě v dávkování, parametrech souboru účastníků studie apod.), který hovoří ve prospěch Natalizumabu.

Všechny studie provedené u CIS ukázaly určitou schopnost aktivní léčby oddálit rozvoj jisté RS. Kritériem účinku testované látky je dosažení CDMS, a to v různých časových intervalech: 3 roky u studií CHAMPS (snížení o 30%) a PreCISe (snížení o 41%), 2 roky u studií BENEFIT a ETOMS, kde lze mluvit o příznivějších výsledcích

v prvně jmenované studii. V obou porovnáních ovšem figurují opět různé účinné látky (INFB 1a x GA resp. INFB 1b x INFB 1a), rozdíl je samozřejmě v metodikách studií.

K porovnání výsledků kortikoidní a biologické léčby jsem použila vybrané klinické studie pro obě terapie. Kritéria studií se liší. Co je možné, je setřídít výsledky těchto studií a odečíst z nich hodnotu parametru účinnosti přípravku podle způsobu, jakým autor studie formuloval svůj cíl. Jsou zde i další komplikace. Časový faktor: kortikoidní léčba je o čtvrt století starší, v té době nebyla biologická léčba a tím pádem ani její výsledky známy, pacienti neměli „na vybranou“. Vztah obou terapií je tedy nesymetrický. Obě terapie mají místo při léčbě odlišných forem nemoci: kortikoidy se dnes nasazují při atakách. Navíc je možné, že se mění zastoupení jednotlivých forem nemoci, v minulosti snad bylo více nárazovitých průběhů, dnes snad více progresu. Tolik k odpovědi na výzkumnou otázku z úvodu této kapitoly.

## **7. Možnosti rehabilitační terapie pacientů s RS**

Rehabilitace v současném pojetí již není chápána jako výhradně zdravotnická aktivita, ale jako interdisciplinární obor, který zahrnuje péči nejen zdravotnickou, ale také sociálně právní a pedagogicko psychologickou (Jankovský 2001, str. 16). Rehabilitace se netýká pouze nápravy poškozených pohybových funkcí – léčebné rehabilitace, ale kromě tělesné oblasti jde o znovuobjevení v oblasti sociální, pracovní a pedagogické (Slowík 2007, str. 53). Člověk je v rámci lidské společnosti humanizován a socializován. To platí i o člověku s určitým typem znevýhodnění, který se může jevit nebo sám sebe stavět na okraj okolní společnosti. Úkolem rehabilitace je mimo jiné, aby člověk s postižením přijal svou nemoc a v maximální možné míře se integroval do společnosti (Jankovský 2001, str. 23).

U skupiny lidí s různou mírou a formou postižení jsou nástrojem sociální prostředky rehabilitace, které se podílejí na řešení specifických problémů podle druhu a stupně postižení. Zde je místo pro metodu reedukace, kompenzace a akceptace (Jankovský 2001, str. 23). V rámci poradenských zařízení nabízí takovým lidem příležitosti k životu a osobnostnímu rozvoji. Mladí nemocní se mohou obrátit na pedagogicko – psychologické poradny a speciálně pedagogická centra. Pro dospělé tyto služby poskytují nestátní, neziskové organizace – sdružení a spolky (Slowík 2007, str. 56). Jesenský používá termín “komprehensivní (komplexní) rehabilitace” se složkami rehabilitace léčebná, pracovní,

sociální a pedagogická; pro jednotlivé soubory zdravotně postižených (děti, mládež, senioři apod.) pak nabízí mixy těchto složek s různými akcenty na jednotlivé součásti, jimiž jsou i konkrétní cíle, totiž požadavky na obnovu rozvoje funkčnosti, osobnosti, sociálně kulturního potenciálu či pracovního potenciálu (Jesenský 1995, str. 26 – 28).

Pracovní rehabilitací je myšleno získávání dovedností, návyků, které pomohou k uplatnění osob s postižením na trhu práce. Výrazným fenoménem 90. let 20. století se staly chráněné dílny. Výrobou a následným prodejem různých předmětů si osoby se zdravotním postižením vydělávají na svou činnost. Zcela nové možnosti přinášejí ergoterapeutické dílny s různým zaměřením, které podporují psychomotorický a sociální rozvoj (Slowík 2007, str. 40).

K uvedeným součástem či složkám rehabilitační péče doplňuje Kábele ještě rehabilitaci výchovně vzdělávací (která se může překrývat s rehabilitací pedagogickou, jak ji vnímají další autoři) a systém péčí – psychologickou péčí s důrazem na zapojení jak klinické, tak vývojové a pedagogické psychologie s důrazem na psychohygienu, péči technickou, v jejímž rámci jako příklad lze uvést např. odstraňování bariér, péči právníkou a ekonomickou (Kábele 1992, str. 20 – 23).

Jak již bylo uvedeno, rehabilitaci je nutno chápat vedle složky sociální a pracovní také jako pedagogický jev. Edukace hraje významnou roli v životě člověka, a to nejen v dětství nebo v dospívání. Hlavním úkolem pedagogické rehabilitace je optimální rozvoj osobnosti se zdravotním postižením a jejich sociální, pracovní a kulturní integrace do společnosti. Pedagogická rehabilitace zaměřuje na reedukaci speciální výchovou a vzděláváním. Reedukace druhu a stupně postižení pak spadá pod doménu speciální pedagogiky (Jankovský 2001, str. 25 – 27). V rámci speciální pedagogiky se od poloviny minulého století rozvíjel nový vědní obor, somatopedie; v minulosti označovaný zprvu jako pedopatologie či defektologie. I když je předmětem zájmu tohoto oboru především zdravotně postižené děti a mládež, uvědomují si odborníci potřebu výchovy a vzdělávání dospělých (Kábele 1992, str. 8 – 9).

Významným přínosem léčebné tělesné výchovy je skutečnost, že pohybovou zátěží lze výrazně minimalizovat vznik dekonidice a udržet optimální úroveň fyzických sil. Hovoříme tak o rehabilitaci léčebné (Vacek 2000, str. 112 – 117).

## **7.1 Význam komplexní rehabilitační péče**

Pohled na terapii pacientů s RS se postupem doby vyvíjel i v oblasti rehabilitace. Dříve, v období zhruba do 60. let minulého století, odborníci doporučovali při diagnóze RS spíše klid na lůžku. Jakákoliv aktivita tělu spíše ubližovala a nemocný měl maximálně omezit fyzickou tělesnou námahu, zanechat cvičení a sportování (Vacek 2000, str. 112 – 117). Později se s výsledky nových studií ukázalo, že takový přístup nemívá pozitivní vliv na průběh choroby. Naopak velmi rychle a zbytečně vede k oslabení svalů, snížení výkonnosti a odolnosti oběhového systému. Negativně působí také na psychiku (Havrdová et al. 2006, str. 121).

Dnes je rehabilitace nedílnou součástí celkové terapie RS. Proces rehabilitace by měl začít ihned po stanovení diagnózy (Havrdová et al. 2006, str. 121). Jejím úkolem je usnadnit a zlepšit vykonávání základních aktivit běžného života, dosáhnout osvojení nových schopností, které povedou k aktivaci pacienta, zajistit mobilitu, soběstačnost, komunikaci a sociální a pracovní integraci do společnosti. Konečným cílem je psychické i sociální přizpůsobení se okolním podmínkám tak, aby se daná porucha funkčních schopností projevila minimálním handicapem pacienta. Pravidelná pohybová aktivita vede ke zlepšení kardiovaskulární zdatnosti, celkové kondice organismu, snížení deprese a zlepšení kvality života u pacientů RS (Hoskovcová et al. 2008, str. 233). Rehabilitaci pacientů s RS řadíme do terapie symptomatické. Nejlépe se pravidelným cvičením dají ovlivnit symptomy jako spastickou parézu, instabilitu, ataxii, únavu, depresi a urologické potíže (Havrdová a kol. 2013, str. 397).

## **7.2 Testování v neurorehabilitaci**

Počátkem 90. let se ustavil mezinárodní multidisciplinární tým evropských odborníků RIMS (Rehabilitation in Multiple Sclerosis). Vznik byl podmíněn faktem, že RS je velmi individualizačním onemocněním a tato terapie pacientů si žádá mnoho odborných zásahů. Na procesu rehabilitace se podílí rehabilitačním týmem. V čele stojí lékař – neurolog, který musí jasně vymezit prostor, v němž se budou odehrávat další postupy. Měl by být obeznámen se zdravotním stavem nemocného a na jeho základě stanovit nejvhodnější rehabilitační techniky, druh i intenzitu zátěže. Dále pak je v týmu rehabilitační lékař, urolog, sexuolog, psycholog, fyzioterapeut, ergoterapeut, logoped, sociální pracovník,

odborná zdravotní sestra a osobní asistent pacienta (Vacek 2000, str. 112 – 117; Hoskovcová et al. 2008, str. 233). Sám pacient je také nezbytným partnerem týmu. Jeho kritický náhled na chorobu, spolupráce a vnímání rozdílů při terapii je důležitým prvkem při vývoji nových nástrojů sloužících k hodnocení terapeutických efektů. Správné postupy v rehabilitaci vychází z analýzy řady faktorů ovlivňující rehabilitační potenciál pacienta. Jsou to typ a stupeň neurologického postižení, komorbidita, úroveň kognitivních funkcí, omezení aktivit denního života, bariéry v okolí a sociální začlenění. Pro získání potřebných údajů se používají testy, které dovolují kvantifikovat sledované parametry. Z jejich výsledků lze nasadit přímo na míru ušitý léčebný plán (Vaňásková 2005, str. 311 – 314).

Světová zdravotnická organizace definovala roku 2001 Mezinárodní klasifikaci poruch, disability a handicapů s cílem srovnat následky RS a jejich hodnocení v klinické praxi, statistice, výzkumu, sociální politice a vzdělávání. Hodnotí se porucha, omezení aktivity a omezení participace.

U RS se pro hodnocení velikosti poruchy používá v této práci již vícekrát zmíněná Kurtzkeova škála. Pro hodnocení omezení aktivity jsou vhodné speciální testy jako Incapacity Status Scale (ISS). Obecné testy pak zastupuje Barthel index (BI) a test funkční soběstačnosti (FIM; Vaňásková 2005, str. 311 – 314).

Při hodnocení participace je nezbytný individuální přístup. Jeho posouzení je nejobtížnější, neboť hodnotí subjektivní pocit z kvality života. Karnofského škála a WHO index hodnotí subjektivní význam ztráty zaměstnání, sexuální atraktivity, změny při sociálních kontaktech. V naší praxi se používá dotazník Short Form 36 a Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) v české verzi (Vaňásková 2005, str. 314).

### **7.3 Rehabilitace v jednotlivých fázích a stupních onemocnění**

Postupy léčebné rehabilitace jsou tedy aplikovány na základě výstupů výše zmíněných testů a také podle toho, v jaké fázi a stupni onemocnění se pacient nachází. Jinak přistupujeme k pacientovi v akutní fázi, jinak v subakutní, tj. v období mezi atakami a chronické.

V časně fázi nemoci je důležité ihned zahájit pohybovou léčbu. Především kvůli negativnímu psychickému tlaku, který je na začátku nemoci na pacienta vyvíjen, je potřeba

mu vysvětlit, že odborně vedená fyzioterapie může přispívat k obnovení porušených funkcí (Hoskovcová et al. 2008, str. 232).

V období ataky je nemocný vystaven výraznému zhoršení tělesných funkcí. Fyzické aktivity by se proto měly spíše omezit. Rehabilitace se zaměřuje na snížení rizika vzniku komplikací souvisejících s akutním stavem. Znamená to pasivní cvičení, udržování rozsahu pohybu ve všech kloubech a relaxaci svalů (Havrdová et al. 2006, str. 128). Pacienta uložíme na lůžko, zajistíme klidné prostředí, které usnadňuje reparační pochody. Provádí se tzv. polohování, prevence dekubitů a kontraktur. Dále s pacienty trénujeme dechová cvičení, izometrické svalové kontrakce, což jsou pomalé pasivní pohyby pro udržení kloubní pohyblivosti. Později přidáváme stále více cviků, abychom procvičili celé tělo s ohledem na specifické problémy nemocného. Cvičení je ideální provádět kratší dobu a několikrát denně.

V subakutním období a při chronické formě postupujeme individuálně podle stavu nemocného a podle jeho snášenlivosti terapie. I když výzkumy ukázaly, že intenzivní a dlouhotrvající zátěž nezhoršuje průběh nemoci, řídíme se subjektivními pocity nemocného a nepřetěžujeme ho. Přehnané cvičení a neuvážená rehabilitační terapie by mohly vyvolat novou ataku nemoci. (Knap 2001, str. 223). S nemocným trénujeme nácvik cílených pohybů, rovnováhy a koordinace.

Ve fázi progresu nemoci se dbá na zajištění co nejvyšší možné kvality života, protože s progresí se výrazně snižuje nezávislost pacienta. V pozdní fázi vede ztráta jednotlivých funkcí ke snížení rozsahu funkční zdatnosti a výkonnosti. Rehabilitační péče se proto v tomto stádiu zaměřuje na obtíže spojené s poruchami chůze, hybnosti, stability, léčbu spasticity, neurogenních dysfunkcí dolních močových cest, sexuálních a emotivních poruch. Značným přínosem je působení ergoterapeuta a výběr vhodných kompenzačních pomůcek (Hoskovcová et al. 2008, str. 232).

#### **7.4 Obecné zásady cvičení a pohybové terapie (Havrdová et al. 2006, str. 125 – 126)**

Každý pacient RS by měl cvičit pravidelně a vytvořit pro tělo návyk k aktivním pohybům. Havrdová doporučuje kratší časové úseky s častějším opakováním. Důraz se přitom klade

na fixaci správného provedení pohybu. Provedení je pak automatické, plynulé a méně namáhavé. Základem náležitého uskutečnění pohybu je správné držení těla. Výchozí pozice pro všechny pohyby jsou rovná záda s držením hlavy v jejím prodloužení. Ramena jsou pomyslně rozšiřována směrem dolů a od uší. Těmito úkony cvičenci zafixují lopatku, která je podle mnohých nejdůležitější kostí v těle, protože je na ni upnuto mnoho svalů. Tělo by se nemělo nijak zaklánět ani předklánět.

Aby byl správně provedený pohyb pro tělo efektivní, je nezbytné pacienty naučit také správně dýchat. Ideální dýchání je tzv. brániční. Při tomto typu se bránice při nádechu oplošťuje a stlačuje vnitřní orgány směrem dolů do pánve. Zapojuje se tak celý svalový řetězec. Vede přes mezižeberní svaly k hrudníku, který se pohybuje dopředu, nikoliv nahoru. Ideální výdech by měl být doprovázen zatnutím břišních svalů, na které jsou nejefektivnější při prudkém výdechu, právě z důvodu zapojení celého svalového řetězce.

Za nesprávné je považováno tzv. dýchání kostální. Při něm se nadměrně zapojují pomocné dýchací svaly, což se projevuje ztuhlostí šíjových svalů a pohybem ramen vzhůru. Hrudní kost se pohybuje nahoru. Důsledkem je špatné držení těla, ztuhlé, bolestivé napětí šíje a zad.

Velmi důležitá je při cvičení koncentrace a představivost. Vědomě řízený pohyb je zárukou správného provedení. Představivost zapojují pacienti hlavně tehdy, když je pro ně pohyb částmi těla složitý, nebo až neproveditelný. Pohyb se dotáhne myšlenkou a umožní tak uložení v podkrových oblastech mozku.

## **7.5 Tréninkový plán a rozvrh cvičební jednotky**

Sestavení tréninkového plánu je individuální. Klinické projevy RS jsou totiž velmi pestré. Před nastavením tréninku je potřeba vyšetřit motorický deficit, poruchy čítí a senzorké poruchy hodnocené dle Kurtzkeho škály (Vacek 2000, str. 112 – 117). V praxi se pro lepší orientaci používá rozdělení do 4 skupin. Do první skupiny jsou zařazeni pacienti s lehkým postižením (Kurtzke 0 – 2), do druhé skupiny pacienti se středně těžkým postižením (Kurtzke 3, 4), do třetí s těžkým postižením (Kurtzke 5 – 8) a do čtvrté skupiny patří pacienti s velmi těžkým postižením, odpovídající stupni 9 dle Kurtzkeho (Valachovičová 2001, str. 216 - 220).



Rehabilitační léčba se neustále opírá o klinickou zkušenost terapeuta, který je schopný posoudit pozitivní nebo negativní vliv jednotlivých příznaků RS na funkční dovednosti pacienta (Havrdová a kol. 2013, str. 397). Proces cvičení pro pacienty s lehkým a středně těžkým postižením (Kurtzke 0 – 4, tedy první dvě skupiny dle Valachovičové) zahrnuje několik fází: zahřívací fáze, aerobní fáze, ochlazení a anaerobní činnost (Vacek 2000, str. 112 – 117; Havrdová et al. 2006, str. 130).

Zahřívací fázi charakterizuje jednoduchá rozcvička. Jemné a pomalé pohyby bez násilí tělo dostávají do pozornosti. Svaly se prokrvují a připravují se na zvýšenou zátěž. Funguje také jako prevence úrazu. Následuje aerobní fáze. Je to pohybová činnost dynamického, vytrvalostního charakteru střední intenzity, která přiměřeně zatěžuje transportní systém i oxidační metabolismus a příznivě jej ovlivňuje (Hoskovcová et al. 2008, str. 232). Zdrojem energie je kyslík, zajišťuje dostatečné okysličení organismu. Dochází k celé řadě pozitivních mechanismů. Zlepšuje dýchací i oběhové ústrojí, oddaluje nástup únavy a zrychluje zotavovací pochody. Snižuje riziko vzniku arteriosklerózy, hypertenze a diabetu (Havrdová et al. 2006, str. 130).

Pro adekvátně zvolený aerobní trénink je potřeba stanovit správnou intenzitu zátěže, trvání zátěže, frekvenci a způsob zátěže. Obecná doporučení pro RS, dle American College of Sports Medicine uvádí, že aerobní trénink by měl probíhat 2 – 3x týdně po dobu 20 – 30 min., nebo 2x 10 – 15 min. při 65 – 75% TF max (maximální tepová frekvence) odpovídající VO<sub>2</sub> max (maximální spotřeba kyslíku). Index subjektivního vnímání únavy/zátěže na RPE či Borgově škále, by se měl pohybovat na stupni 11 – 14, tedy v rozmezí lehké až středně namáhavé zátěže (Hoskovcová et al. 2008, str. 233). Škála hodnotí subjektivní vnímání intenzity a namáhavosti příslušného zatížení. Nastavení těchto parametrů zátěže je opět vysoce individuální a pro správné nastavení intenzity zátěže může sloužit například spiroergometrické vyšetření na bicyklovém ergometru. Pacientu na zátěžovém bicyklu se postupně zvyšuje zátěž až do okamžiku jeho maxima, kdy cítí, že už nemůže. Při aktivitě jsou kontrolovány srdeční a oběhové funkce a následně je vypočtena 60% VO<sub>2</sub> max, kterou by pacient neměl při žádném cvičení překračovat (Zálišová 2001, str. 229 – 231).

V posledních letech je možno se setkat s doporučováním kombinace aerobního tréninku s tréninkem silovým. Obecně se doporučuje provádět 2 – 3 posilovací tréninky za

týden v 1 – 2 sériích po 8 – 15 opakování. Procvičeny by měly být všechny svalové skupiny. Zátěž by měla odpovídat 50 – 80% v maximální svalové síle. Jako vhodné pohybové aktivity se doporučují tzv. cyklické sporty, jízda na rotopedu, veslařském trenažeru, rychlejší chůze, plavání a turistika (Hoskovcová et al. 2008, str. 233).

Je žádoucí neustále monitorovat působení tělesné zátěže na zvýšení tělesné teploty a preventivně zařadit fázi ochlazení. Předpokládá se totiž, že zvýšení tělesné teploty může blokovat vedení po myelinových drahách, protože práh blokády je snížen demyelinizačním procesem (Vacek 2000, str. 112 – 117). Po vlastním cvičení by tedy měla následovat 5 – 15 minutová fáze ochlazení se závěrečnou relaxací (Hoskovcová et al. 2008, str. 234). Při relaxaci se uvolňují posilované svaly a dochází k celkovému uklidnění fyzického i psychického napětí.

U pacientů se středním stupněm postižení (Kurtzke 5, 6) dominují poruchy stereotypu chůze způsobené kombinací snížené svalové síly dolních končetin, spasticity a určitého stupně ataxie. Cvičení zahrnuje mobilizaci periferních kloubů končetin, postupy zaměřené na snížení spasticity, protahování zkrácených svalů, polohování, dlahování, myofasciální techniky k ovlivnění posturálních dysbalancí a Frankelovy cviky. U pacientů se skóre 6 se zaměříme na vhodný výběr ortetických pomůcek při chůzi a správný způsob jejich používání.

Těžce postižení pacienti se skóre 7 jsou při své lokomoci odkázáni na vozík, ale jsou schopni samostatných přesunů. Pacienti se skórem 8 jsou upoutáni na lůžko. Zaměřujeme se na posilování svalů stabilizujících páteř, abychom zvýšili zdatnost a možnost sebeobsluhy, přesuny na vozík a jeho ovládání. U pacientů upoutaných na lůžko se snažíme o maximální aktivizaci pacienta jako prevenci dekubitů (Mayer 2001, str. 212 – 215).

## **7.6 Speciální koncepty**

V této části textu čerpám, není-li uvedeno jinak, z práce Dagmar Pavlů Speciální fyzioterapeutické koncepty a metody (Pavlů 2003).

V závislosti na stupni postižení potřebuje každý člověk se speciálním postižením pro svůj optimální rozvoj určitou míru a typ podpory. Typickými příklady jsou následující speciální metody intenzivní rehabilitace. Speciálními metodami a individuálním způsobem

přístupu k nemocným lze významně ovlivnit průběh akutních obtíží, spojených s RS, ale i následnou kvalitu života pacientů. Níže předkládám popis nejčastěji používaných konceptů v léčebné rehabilitaci.

### **7.6.1 Posilování hlubokého stabilizačního systému páteře (HSSP)**

HSSP je systém hluboce uložených svalů, který zabezpečuje stabilizaci páteře během všech pohybů. Svaly HSSP jsou aktivovány při jakékoliv poloze, tj. stojí, sedu apod. Doprovází každý cílený pohyb horních i dolních končetin. Zapojení svalů do stabilizace páteře je automatické. Tento systém svalů plní významnou ochrannou roli páteře proti působícím silám. Jeho poruchy jsou významným etiopatogenetickým faktorem vzniku vertebrogenních poruch. Cílené ovlivnění stabilizační funkce páteře má význam jak v prevenci, tak i ve vlastní léčbě vertebrogenních poruch.

Jedná se o bránici, svaly pánevního dna, příčný sval břišní a krátké zadové svaly. Tyto svaly ohraničují břišní dutinu, a jsou-li v rovnováze, zajišťují stabilitu páteře. Jejich funkce je navzájem provázaná, tedy pozorujeme-li poruchu v jedné z těchto svalových skupin, lze ji předpokládat i v ostatních. Léčebným působením na jednu skupinu svalů v rámci břišní dutiny zlepšujeme rovněž funkci těch zbývajících (Tlapák 2014, str. 163 – 228).

Pro pacienty s RS je žádoucí snaha o zapojení a správné fungování HSSP.

### **7.6.2 Kabatova technika – propioceptivní neuromuskulární facilitace (PNF)**

Základy této fyzioterapeutické metody vypracoval americký lékař a neurofyziolog Herman Kabat (1913 – 1995). Neurofyziologickým principem PNF je cílené ovlivňování aktivity motorických neuronů předních rohů míšních prostřednictvím impulzů ze svalových, šlachových a kloubních propioceptorů. Potřebné stimulační propioceptorů se dosahuje pomocí různých hmatů a pasivních či aktivních pohybů proti vhodně přizpůsobenému odporu.

PNF využívá standardní pohybové vzorce, které jsou člověku přirozené. Ve skladbě pohybových vzorců hraje významnou roli diagonální a spirálovitý průběh pohybu. Ten je

složen ze tří složek, a to flekční či extenční, addukční či abdukční a zevně či vnitřně rotační.

Centrální úlohu hraje manuální vedení pohybu, které terapeut neustále přizpůsobuje momentální situaci a reakcím pacienta. Terapeut se snaží různými posturami vychýlit pacienta z osy, který musí vychýlení vyrovnávat a neustále tělo stabilizovat. Provádí se buď pasivně, s dopomocí nebo aktivně a proti odporu.

Kabátova technika se využívá při léčbě pacientů s onemocněním CNS (RS, ataxie, poranění míchy), při léčbě periferních paréz, ortopedických onemocnění (degenerativní onemocnění páteře a končetinových kloubů, morbus Bechtěrev, stavy po operacích páteře a končetinových kloubů, svalové dysbalance).

### **7.6.3 Senzomotorická stimulace (SMS)**

Autory této metody jsou český rehabilitační lékař a neurolog profesor Vladimír Janda a rehabilitační pracovnice Marie Vávrová. Podstatou senzomotorické stimulace je motorické učení zvládnout nový pohyb a vytvořit základní funkční spojení.

SMS patří mezi metody založené na neurofyziologickém podkladě. Tyto metody využívají základní schopnost nervového systému, plasticitu a proměnlivost, kterou mozek ani při nejrůznějších poruchách neztrácí. Proto při poruše jednoho pohybového vzorce lze tento vzorec senzorycky stimulovat a tím jeho poruchu léčit a funkci obnovovat. Pracuje se s facilitací kožních receptorů, receptorů plosky nohy a šjíjových svalů. Metoda je zaměřena na chronické vertebrogenní potíže, vadné držení těla, idiopatickou skoliozu, organické mozečkové a vestibulární poruchy a poruchy hlubokého čítí. Cílem SMS je znovuobnovit pohybové stereotypy, které mozek přestal při ztrátě hybnosti používat. Jde víc než o cvičení svalů o cvičení mozku.

Tuto metodu nemá význam používat u akutních bolestivých stavů, u absolutní ztráty hlubokého i povrchového čítí. U akutních případů RS nemá proto uplatnění.

Praktické provedení se uskutečňuje převážně ve vertikálním postavení. Postupuje se od jednodušších balančních cviků na pevné podložce a obou dolních končetinách k obtížnějším ukolům na nestabilních plochách, popřípadě jedné dolní končetině. Cvičení

zahrnuje postrky různými směry (prováděné terapeutem), pohyby horních končetin, chytáním míče, výpady a výskoky. Cvičí se v krátkých intervalech.

#### **7.6.4 Frankelovo cvičení**

Autorem této léčebné metody je švýcarský neuropsychiatr Heinrich S. Frankel (1860 – 1931). Podstatou je soustava opakovaných cviků k reedukaci normálních pohybů u pacientů s ataxií. Cvičení se používá u nemocných s nejistými pohyby, poruchami rovnováhy a třesem. Nemocný provádí přesné, cílené pohyby, ve správném tempu. Postupuje od jednoduchých pohybů ke složitým, od rychlých k pomalým, z poloh vleže k pohybům vstoje a za chůze. Hlavním cílem je odstranění ataxie a pohybové inkoordinace, které jsou důsledkem výpadku aferentních propriocepčních informací ze svalů, šlach, kloubních pouzder a vazů při postižení míchy či mozečku.

Cvičení probíhá nejdříve v kořenových kloubech, v menším rozsahu, později v periferních kloubech a v plném rozsahu. Pohyb je přesně veden povelou terapeuta, který tak určuje směr, rychlost a rozsah pohybů.

#### **7.6.5 Škola zad**

Metoda podrobněji označovaná jako edukační a tréninková metoda s primárním zaměřením na terapii a prevenci vertebrogenních obtíží vzniká na počátku 70. let 20. století ve Skandinávii a současně v Severní Americe, jako reakce na zvyšující se problémy pohybového aparátu u populace. Cílem je prevence funkčních a degenerativních onemocnění páteře vyřazením takových pohybů, které způsobují vysoké zatížení meziobratlových disků. Základem jsou protahovací cvičení, posilovací cvičení, automobilizační cvičení, koordinační cvičení, nácvik jednoduchých pohybových stereotypů, dále provádění základních pohybových činností a zaujímání základních poloh jako je sedání, vstávání, ohýbání a zvedání břemen. V neposlední řadě jsou do školy zad zahrnuty relaxační techniky.

V celé ČR existuje nepřehledné množství školení a školitelů a pořádá se mnoho kurzů.

### **7.6.6 Petöho metoda konduktivní edukace**

Terapii Petöho vypracoval maďarský lékař András Petö. Metodika vychází z logopedie. Postup Petöho otevřel novou cestu k rehabilitaci motorických poruch u dětí a dospělých, jejichž postižení zasahuje centrální nervový systém. Poruchy vývoje včetně motoriky jsou do značné míry ovlivňovány poruchami učení. Jde o systém inductivní výchovy.

Součástí programu je hudba, hra, mluvená řeč, tanec, různé tvořivé činnosti a technické prostředky. Přestože se ve skupině učí stejným úkonům, struktura a výsledky se liší. Metoda hledá individuální řešení, která mohou zlepšit vývoj konkrétního člověka.

### **7.6.7 Brügger koncept**

Autorem terapie funkčních poruch pohybového systému je švýcarský neurolog a psycholog Alois Brügger. Základní myšlenkou konceptu je, že působením patologicky změněných aferentních signalizací dochází ve svalovém systému ke vzniku ochranných mechanismů, které vyvolávají reakce ve formě artrotendomyotických reakcí, v důsledku čehož dochází ke změně fyziologických průběhů pohybů držení, což je pro tělo neekonomické. Cílem terapie je patologicky působící jevy eliminovat tak, aby byly opět nastavené fyziologické jevy s ekonomickým průběhem a držením.

Vybraými terapiemi pro RS jsou následující terapeutické postupy. K nejběžnějším patří aplikace horké role, představující horkou proceduru. Používá se k ovlivnění změny jevem nazývaným Obolenskaja – Goljanitzki – efekt, což jsou edémy, vytvořené nejčastěji v důsledku repetitivně se opakujících pohybů s cílem pozitivně ovlivnit lymfatický oběh. Aplikace horké role bývá dle potřeby kombinována s hlubokou příčnou masáží.

Jiným postupem je cvičení s pružnou gumou. Jedná se o pružný pás, umožňující cvičení, při kterém střídavě dochází k excentrické a koncentrické kontrakci daných svalových skupin. Cvičení s posilovací gumou je díky takřka nekonečným možnostem posilovací gummy univerzální. Jednoduchost této pomůcky umožňuje procvičit každou část vašeho těla, a to bezpečným a pro tělo přirozeným způsobem.

### **7.6.8 Funkční gymnastika**

Autorkou tohoto systému zdravotní gymnastiky je švýcarka Bess Mensendieck. Podstatou je odstranění nesprávných pohybových návyků a vypracování nových zdravotně příznivých. Důraz je přitom kladen na správné provádění pohybu, svalovou relaxaci, správné dýchání a správný sled svalových kontrakcí. Pro pacienty s RS je pak podle autorky velmi důležitá výchova k vnímání vlastního těla a svalstva. Pacient zkoumá, jak by mohl sed, stoj a pohyb provést co nejlépe. Za tímto účelem se při nácviku často používá kontrola v zrcadle. Tento proces by měl vést k tzv. selektivní kontrole svalů. Pacient si též musí umět sám vysvětlit příčinu tuhosti jeho těla, proč jsou svaly zvýšeně napjaté apod.. Nad těmito otázkami probíhá diskuze mezi terapeutem a nemocným, což napomáhá dosažení balance mezi tenzí a relaxací.

### **7.6.9 Dechová gymnastika**

Spíše než o metodu jde o potřebu umět při jakémkoliv cvičení správně dýchat. Za nesprávné dýchání můžeme označit tzv. horní dýchání, které se projevuje zvedáním ramen při nádechu. Přetěžují se horní trapézy, horní fixátory lopatek a vzpřimovače páteře. Při horním dýchání vypadnou z funkce břišní svaly a dochází k typickému prohýbání v bedrech. Dochází tedy ke snížení aktivity HSSP a funkci vnitřních stabilizačních svalů přejímají svaly povrchové. Situaci doprovází typické bolesti bederní páteře.

Za správné dýchání je tedy považováno tzv. dolní, do břicha, které působí jako prevence hybných poruch. Při nádechu do břicha, bránice, která je hlavním dýchacím svalem, postupuje dolů a vytváří píšť stlačující obsah břišní dutiny. Vzniká tekutý míč, podporující bederní páteř zevnitř. Současně se zapojuje hluboké svalstvo zad, rotátory a vzpřimovače, které mají stabilizační funkci. Hluboké břišní svaly působí jako přední část tekutého míče. Poslední částí celého opasku jsou svaly pánevního dna.

Při učení správného dýchání je začátečníkům doporučováno, aby se nadechovali s malou intenzitou, aby nedošlo k nepříjemným pocitům. Člověk by měl cítit nepatrný tlak v třísech. Ideální poloha nácviku je na břiše. S pomocí terapeuta, který prsty označí místo na bocích, kam by se měl cvičenec nadechnout se učením nádechu do břicha uspíší (Tlapák 2014, str. 31 - 55).

### **7.6.10 Autogenní trénink**

Metodu autogenního tréninku vypracoval berlínský nervový lékař prof. J. H. Schulz. Základní principy autogenního tréninku jsou dva: relaxace a koncentrace. Relaxace znamená uvolnění svalstva. Toto svalové uvolnění umožňuje na základě fyziologických souvislostí navodit klid duševní a současně uklidnit a zharmonizovat i činnost vnitřních orgánů. Koncentrace při autogenním tréninku spočívá v soustředění na určitou představu, která pak ovlivňuje organismus. Relaxovaný stav zvyšuje její účinek. K principům patří nácvik pocitu tíhy, pocitu tepla v končetinách, vnímání klidného dechu, pravidelného tepu srdce, tepla v břiše a chladu na čele.

Autogenní trénink je metoda, která při pravidelném provádění přispívá k rychlému obnovení sil a k odstranění příznaků napětí a neklidu. Po dokonalém nacvičení umožňuje autosugestivní ovlivňování některých tělesných funkcí a může pomoci i při odstraňování nevhodných návyků a dosahování žádoucích vlastností. Působí na příznaky, neodstraňuje ovšem příčiny napětí, ani příčiny organických nebo neurotických poruch (Weimarová 2010).

## **7.7 Svépomocná hnutí, občanské aktivity a organizace osob s postižením**

Nezastupitelné místo v oblasti sociální rehabilitace má hnutí svépomocných skupin a občanské aktivity lidí s postižením, jejich rodin a přátel. Zastřešujícím subjektem handicapovaných osob je Národní rada zdravotně postižených, která sdružuje řadu neziskových organizací. Činnost neziskových organizací je o to cennější, že z velké části vychází z dobrovolné aktivity jejich členů, realizovanou mnohdy bez honoráře, přesto s velkým nasazením a ve vysoké kvalitě (Slowík 2007, str. 43).

### **7.7.1 Unie Roska**

Tato organizace s celostátní působností pomáhá pacientům s RS. Při činnosti využívá zejména vlastní svépomoc. Jako zástupce ČR je členem v mezinárodní federaci MSIF se sídlem v Londýně, která má 45 členských národních MS společností, z toho 33 s plným a 12 s přidruženým členstvím. Je také členem její evropské platformy EMSP při EU, která má 40 členských společností z 35 zemí Evropy.



Myšlenka vzniku spolku, který by sdružoval nemocné, vznikla daleko dřív, než byla Unie Roska ustanovena. Inspirací byly zahraniční MS společnosti, které byly zakládány už od roku 1946. Hluboká totalita charitativní akcí nepřála a nemocní se museli spokojit s brožurami, které měly potřebu kontaktu a informovanosti vyřešit. Roku 1983 se tehdejší poměry v tomto smyslu uvolnily a spojením dvou klubů Svazu invalidů Prahy 2 a 4 a za podpory pražské neurologie vznikla Unie Roska. Dnes je již tato organizace pevně zakotvená a nabízí širokou řadu aktivit a možností. Činnost je především zaměřena na osvětu v podobě besed a přednášek a na organizování příležitostí pro nemocné ke zlepšení kondice různými způsoby rekondičních pobytů, rehabilitačním cvičením, hippoterapií atd. Z iniciátorů, průkopníků či cvičitelů jmenuji alespoň J. Pulcharta, A. Boreckou, V. Čermákovou, M. Svobodovou. Velkou roli pro Rosku také sehrála Ivana Rosová, která byla u geneze Unie také. Má dnes několik funkcí. Je místopředsedkyní Rosky Praha, členkou výkonné rady Unie Roska. Je šéfredaktorkou internetového časopisu I Roska a instruktorkou sociální rehabilitace (Unie Roska 2016).

### **7.7.2 Sdružení mladých sklerotiků**

Tato patientská organizace, jejíž činnost má za cíl zkvalitnění a usnadnění života lidí s RS je zaměřena především na nově diagnostikované pacienty, mladé, a to nejen věkem, ale hlavně duchem a přístupem k životu. Usiluje o schopnost se vyrovnat s chronickou nemocí a motivaci nemocných k aktivnímu přístupu. Provozováním internetového fóra poskytuje přístup k ověřeným informacím o RS. Umožňuje sdílení individuálních zkušeností a praktických rad. Pořádá různé akce se sportovním, kulturním a společenským programem. Snaží se zapojit všechny pasivní pacienty do zlepšování kvality života s RS (SMS 2015).

## **8. Praktická část - rehabilitace**

Zúčastnila jsem se jako pozorovatel a zčásti jako asistentka cvičitelky dvou rehabilitačních cvičení různě pohybově zdatných cvičenců, kteří jsou členy sdružení Roska Praha, regionální organizace Unie Roska v ČR. Výzkumnou otázkou je, zda na terapeuta rehabilitace je možno pohlížet jako na pedagoga. Cílem je tedy pedagogická evaluace práce cvičitelky – terapeutky v rámci léčebné rehabilitace resp. cvičební jednotky léčebné tělesné výchovy.

## **8.1 Metody**

Na základě systematického pozorování při pravidelné hodině rehabilitace analyzují obsah a použité koncepty tréninkových jednotek; dále pak práci terapeutky. Výstupem tohoto rozboru je reflexe použitých konceptů a metodiky cvičební jednotky, hodnocení terapeuta jako pedagoga a doporučení, jak případně cvičení rozšířit či obohatit včetně uplatnění dalších vhodných metod.

## **8.2 Soubory cvičenců**

Rehabilitující pacienti tvořili dvě skupiny, kdy kritériem pro zařazení do skupiny byl stupeň jejich postižení dle EDSS. Všichni měli klinicky jednoznačně stanovenou diagnózu RS.

První sedmičlenná skupina zahrnovala jednoho muže a šest žen. Věk pacientů se pohyboval mezi 40 a 60 lety. Terapií většiny z nich byla biologická léčba. Tito cvičenci vykazovali neurologické deficity, typické zejména pro RR – RS formu: poruchy koordinace chůze, mírná neobratnost, lehká spasticita dolních končetin. Na Kurtzkeho škále se pacienti pohybují mezi stupni 2 – 6; pacienti EDSS stupně 1 ve skupině nebyli. Cvičitelkou je žena nemocná zhruba 10 let, na biologické léčbě.

Druhá skupina o deseti členech zahrnovala čtyři muže a šest žen věku mezi 50 – 70 lety s progresivní formou RS, léčenou především kortikoidy. Většina těchto cvičenců byla zatížena neurologickými deficity, které jsou pro RS s progresivní formou typické; vykazovali středně těžkou až těžkou invaliditu, většinou paraparézu a hemiparézu se spastickou parézou a častými křečemi. Na Kurtzkeho škále se tyto pacienti pohybují mezi 6 – 7. Cvičitelka je, jako ostatní, na invalidním vozíku, nemocná 35 let, po kortikoidní léčbě v současnosti léčena jen podpůrně.

## **8.3 Skupina EDSS 2 – 6, vlastní popis tréninku**

Cvičenci mají patrný motorický problém, charakteristickou vrávoravou chůzí. Cvičí v tělocvičně na pěnových podložkách. Terapeutka zahajuje cvičební jednotku hlasitým pozdravem a uvedením cílů dnešní hodiny. Cíli jsou posilování svalů krční páteře a posilování těla.

### **8.3.1 Zahřívací část rehabilitačního cvičení: 10 minut**

Trénink začíná zahřívacím cvičením dynamického charakteru s cílem připravit pohybový a kardiovaskulární systém na další zátěž. Terapeutka využívá pomůcky, posilovací gumy, která je natažena mezi předpaženými pažemi. Důraz je kladen na fyziologické postavení lopatek, ramen a páteře.

### **8.3.2 Druhá část rehabilitačního cvičení, posilování svalů krční páteře: 15 minut**

Následuje další část cvičení a plnění prvního cíle, posilování svalů krční páteře. Trenérka při posilování upozorňuje pacienty na prevenci proti možným zraněním. Cvik mají provádět pomalu tahem, ne švihem. Cvičením by neměli jít přes bolest, jen do mírného napětí. Cvičenci prováděli pět cviků; popíši zde dva z nich.

Při vzpřímeném sedu pacienti upažili tak, že byla jedna horní končetina otočená dlaní ke stropu a druhá byla otočená dlaní k zemi. Pacienti pomalu otáčeli za dlaní hlavu a přitom měnili vytočení dlaní s nádechem na jednu stranu a výdechem na druhou. Cvik prováděli všichni bez problémů.

Při druhém cviku pacienti využili pomůcku, míč overball. Každý si stoupl naproti zdi, umístili míč mezi čelo a zeď a vyvíjeli na míč přiměřený tlak tak, aby jej udrželi na zdi a nemuseli ho přidržovat rukou. Následně měli provádět kývavé a krouživé pohyby hlavou a zvyšovat tlak na míč. Tím se obtížnost zvyšovala. Druhý cvik je tedy podstatně složitější, provádí se ve stoji a cvičencům tolik nejde. Ze začátku měli pacienti problém na zdi míč udržet. Neustálým opakováním si ale osvojili vhodnou techniku a pohyb se naučili procítit.

### **8.3.3 Třetí část rehabilitačního cvičení, posilování těla: 20 minut**

Následuje další část tréninku, posilování. Popíši opět dva cviky z pěti prováděných.

Cvičenci zaujali pozici na všech čtyřech. Terapeutka uvádí pokyny pro danou pozici. Hlava v protažení páteře, ramena od uší, mírně podsazená pánev a rozložená váha na všech čtyřech končetinách se správným dýcháním. Pomalu a s výdechem pacienti zvedají současně pravou ruku a levou nohu. Kdo může, propne obě končetiny. S nádechem se vracejí zpět do výchozí pozice a procvičují druhý pár končetin. Cvik je na cvičence moc náročný, terapeutka volí alternativu zvedání jen jedné končetiny.

Cvičenci si lehnou na záda, mají přilepené lopatky k podložce. Nohy v mírném pokrčení zvednou do pravého úhlu, dlaně jsou opřené o podložku a pomáhají udržovat stabilitu. Terapeutka obchází každého cvičence a snaží se ho postrky do jeho vztyčených nohou v různých místech, vychýlit z osy. Cvičenci mají vychýlení vyrovnávat a udržovat stabilizaci. Každý pohyb je veden přesně a cíleně ve správném tempu. Pacienti jsou viditelně unaveni, následuje relaxace.

### **8.3.4 Čtvrtá část rehabilitačního cvičení, relaxace: 10 minut**

Na závěr cvičenci zaujmou pohodlnou polohu na zádech a mají za úkol si se zavřenými víčky prodýchat a uvolňovat celé tělo. Terapeutka pomáhá tak, že slovně prochází jednotlivé části těla a pracuje na jejich uvolnění. Slovními spojeními – levá ruka je těžká, na čele cítíme lehký vánek apod. terapeutka přenáší pozornost cvičence na tu část těla, která má být zrovna zklidněna.

### **8.3.5 Postup terapeutky ve vztahu k teorii (EDSS 2 – 6)**

První část rehabilitačního zahřívacího cvičení: terapeutka používá metodu Brügger konceptu. Náplní jsou jednoduchá gymnastická cvičení v rychlém tempu. Rychlými kmitavými pohyby se excentricky a koncentricky natahují svaly paží.

Druhá část rehabilitačního cvičení: posilování svalů krční páteře. Druhou částí cvičení je aerobní trénink. Protože vede cvičence k přesnému provádění pohybů krční páteře, jejímu protahování a tím uvolňování spasticity, působí terapeutka preventivně proti potížím s páteří. Využívá tak metodu školy zad a Frankelovo cvičení. Cvičenci také posilují vedle povrchových svalů krku i svaly hluboké, lze proto hovořit o metodě posilování HSSP.

Třetí částí rehabilitačního cvičení je posilování těla. Při prvním cviku terapeutka vysvětluje, že hlavní funkcí svalů, které právě posilují, je podpora stability páteře a vzpřímený postoj. Využívá tedy metodu HSSP. Posilováním středu těla lze také odstranit bolesti zad, na které si tato skupina často velice stěžuje. Můžeme proto také hovořit o metodě školy zad. Při druhém cviku terapeutka vedle metody posilování HSSP použila také Kabatovu metodu (postrkování cvičenců vleže) a metodu senzomotorické stimulace (zdvihání končetin na všech čtyřech).

Čtvrtá část rehabilitačního cvičení: relaxace. Terapeutka u cvičenců navozuje duševní klid a vede je po tréninku ke zrelaxování. Uplatňuje metodu autogenního tréninku. Klade důraz na správné dýchání, využívá tak i metodu dechové gymnastiky.

## **8.4 Skupina EDSS 7, vlastní popis tréninku**

Cvičenci, většinou s těžkou paraparézou či hemiparézou, cvičí na invalidním vozíku. Trenérka, zahajuje cvičení hlasitým pozdravem a uvedením cílů dnešní hodiny. Hlavními cíli je nácvik správného sedu a uvolnění krční a bederní páteře prostřednictvím uvolňovacích cviků.

### **8.4.1 První část rehabilitačního cvičení, stabilizace a dýchání: 10 minut**

Terapeutka zahajuje trénink pokyny: ramena od uší, hlava v prodloužení páteře, lopatky přilepené k hrudníku (lopatky dolů a od sebe) a správné prodýchávání celého těla. Tím dosáhne potřebné stabilizace.

Pacienti si prodýchávají tělo s cílem jej okysličit a přinést svalům potřebné látky. Nejdříve mají pokyny nadechovat se dolů, do břicha, pro stabilizaci páteře. Poté dechovým cvičením horním, hrudním si cvičenci roztahují hrudník. Terapeutka mi později vysvětluje, že vlivem převládající polohy vsedě mají stlačený hrudník a plíce. Vede cvičence pokyny jako např. “představte si, že máte místo hrudníku balonek, který je potřeba co nejvíce naplnit”; následkem je, že se hrudní koš otevírá a rozšiřuje. S výdechem má cvičenec ze sebe dostat všechno zlé a nepříjemné a nechat si jen příjemnou a pozitivní náladu. Všichni se 10x zhluboka nadechli a vydechli. Trenérka kontroluje cvičence, zda dodržují neustálou stabilitu těla a správné dýchání. Někteří pacienti mají problém s rovnováhou. Asistentka terapeutky proto podkládá měkkými polštáři příslušná místa pro jejich stabilitu.

### **8.4.2 Druhá část rehabilitačního cvičení, uvolnění krční páteře: 20 minut**

Cvičenci nyní přistupují k plnění prvního cíle, uvolnění krční páteře, protažení šíjových svalů. Pacient si položí propletené ruce zezadu na hlavu na konci krční páteře. Terapeutka popisuje, co by měl pacient cítit. Čím výše jsou položené ruce na hlavě, tím je protažení intenzivnější. Ruce na hlavu nemají tlačit, pouze ji zatěžují vlastní vahou. Natahováním si

cvičenci rovnají ztuhlé krční obratle a uvolňují šíjové svaly. Takto pacient 5 vteřin protahuje, uvolní. Pět opakování. Cvik plní všichni bez problémů.

Dalším cvikem je protažení svalů a zvedačů lopaky. Hlava je otočena na levou stranu, levá ruka položená na hlavě, pravá ruka visí podél těla a vytahuje se směrem dolů. Pacienti mají v poloze vydržet 5 vteřin, uvolnit a prodýchat. Pět opakování.

Pro napřímení páteře trenérka zařadila následující protahovací cviky. Pokud je to možné přizvednout špičky a tlačit paty do země. Celé tělo od pat se přitom odtlačuje vzhůru. Asistentka pomáhá cvičencům, kteří nohama pohybují velmi ztuhá; provádí žádaný pohyb rukama a dociluje ač pasivní, tak potřebné pozice, totiž špičky nohou vzhůru. Takto pacient pět vteřin protahuje, uvolní. Pět opakování.

#### **8.4.3 Třetí část rehabilitačního cvičení, nácvik správného sedu: 15 minut**

Následuje fáze plnění druhého cíle, nácvik správného sedu. Při správném sedu jsou chodidla opřená celou plochou o zem. V kyčli a v kolenou je pravý úhel. Cvičenec se opírá o sedací hrboly, má napřímenou páteř a temeno se vytahuje vzhůru. Důležité je také fyziologické nastavení pánve, která je ve středním postavení mezi podsazením a vystrčením. Pro správné nastavení napřímeného sedu trenérka používá různé pomůcky; balanční úseč a overball na vypořádání. Pacientům se nácvik správného sedu nedaří. Je pro ně velmi obtížné udržovat rovnováhu. Pro spasticitu často nemohou položit celé chodidlo o zem, křiví se, cvik je pro ně velmi složitý a neprovádí jej správně. Na cvičencích je znát únava.

#### **8.4.4 Čtvrtá část rehabilitačního cvičení, uvolnění obličeje, relaxace: 10 minut**

Závěrem cvičení je uvolnění celého těla a mysli. Trenérka začíná od hlavy. Pro ztuhlost obličeje zařazuje mimické cvičení. Skupina vytvoří dvojice a střídavými pokyny od terapeuta, “teď se mračíme, teď se díváme” stahuje a uvolňuje okohybné svaly. “Našpulte pusu jako kapr” procvičuje kruhový sval ústní. Zahřívají si ruce třením jedné o druhou a pokládají je na ta místa na těle, která je aktuálně nejvíce trápí či bolí. Soustředěním a teplem do sebe nechávají vstupovat energii a sílu. Posledních pět minut je věnováno absolutní relaxaci. Pacienti si mají najít nejpohodlnější polohu na svém vozíku, zavřít oči,

dát dlaně vzhůru a klidně dýchat. Terapeutka teď tichým hlasem prochází jednotlivé části těla a “očišťuje je”.

Pacienti této skupiny měli k dispozici upravený cyklotrenažér umožňující simulaci cyklického pohybu dolních končetin. Průběžně se na něm střídali.

#### **8.4.5 Postup terapeutky ve vztahu k teorii (EDSS 7)**

První část rehabilitačního cvičení: stabilizace a dýchání. Terapeutka nejprve dociluje u cvičenců fyziologického nastavení těla a stabilizace páteře. Uplatňuje metodu funkční a dechové gymnastiky. Terapeutka využívá představivosti cvičenců k usnadnění realizace pohybu.

Druhá část rehabilitačního cvičení: uvolnění krční páteře. Pacienti mají za úkol stále dodržovat stabilizační pozici, nástrojem je funkční gymnastika. Cviky jsou prováděny od jednodušších ke složitějším. Terapeutka vysvětluje, že rovnání krční páteře jako cíl zvolila prot, že pacienti si velmi často stěžují na bolesti v oblasti krční páteře. Cvičení využívá prvky metod školy zad, posilování HSSP a Frankelova cvičení.

Třetí část rehabilitačního cvičení: nácvik správného sedu. Všímám si, jak je důležité při cvicích zapojit představivost. Vzhledem ke ztracené hybnosti dolních končetin je potřeba si pomoci myšlenkou, která zafixuje představu o pohybu. Takto naučený pohyb může být rychleji vyvolán a správně proveden. Terapeutka při cvičení využívá prvky senzomotorické stimulace a představivosti.

Čtvrtá část rehabilitačního cvičení: uvolnění obličeje, relaxace. Vzhledem k uvolňování svalů obličeje je možno hovořit o Petövé metodě konduktivní edukace. Uplatňují se též prvky autogenního tréninku.

### **8.5 Reflexe činnosti terapeuta jako pedagoga ve vztahu k obecným zásadám cvičení, pohybové terapie a tréninkovému plánu**

Smyslem cvičení je mj. vytvoření návyku pro tělo; teorie upřednostňuje kratší časové úseky pro cvičení s častějším opakováním: časový rozvrh částí posuzovaných cvičebních jednotek je na horní hranici doporučení. Z informací cvičenců je možno učinit závěr, že

brzy dosáhli přiměřeného stupně únavy na Borgově škále, což se týkalo zejména druhé skupiny. Bylo by též vhodné věnovat větší pozornost pitnému režimu cvičenců.

Bylo zřejmé, že si terapeutky uvědomují význam správného držení těla; což se projevovalo průběžnou kontrolou a korekcí. Kde to bylo potřebné, použily i cvičební pomůcky (vypodložení pro rovnováhu). Správné dýchání už měli cvičenci osvojeno, přesto jeho význam terapeutky průběžně připomínaly. Bylo též patrné, že stupeň koncentrace cvičenců jim umožňuje pohyby vědomě řídit a provádět žádoucím způsobem.

Struktura cvičební jednotky první skupiny odpovídá teoretickým doporučením; byla zařazena zahřívací fáze, aerobní trénink s posilováním těla a fáze relaxace. U druhé skupiny rozcvička chyběla, byla nahrazena nácvikem správného dýchání a stabilizace těla. Dále trénink odpovídal teoretickému plánu.

Velmi vhodná je možnost použití upravených cyklotrenažérů. Pasivní cyklický pohyb dolních končetin snižuje spasticitu a mobilizuje periferní klouby.

Co se zátěže a jejích parametrů týče, obě skupiny cvičí 1x týdně; bylo by proto vhodné uvažovat o zařazení druhé cvičební jednotky v týdnu. Otázkou je, nakolik je to z organizačně technických i dalších důvodů možné.

Metody, které terapeutky u obou skupin použily, nejsou zdaleka jediné, které se hodí pro rehabilitaci u diagnózy RS. Uvádím jen výčet další použitelné metody v rehabilitaci RS pacientů. Jde o Bobath koncept, Vojtův princip, metodu Perfetti, přístup Cotton – Kinsman, Petzoldova integrativní pohybovou terapii, cvičení s využitím míčů, hippoterapii či canisterapii (Pavlů 2003, str. 71, 100, 117, 150, 157, 219). Jistě by stálo za to zamyslet se nad aplikací některých z nich při cvičení.

Lze říci, a tak zní i odpověď na výzkumnou otázku týkající se pedagogiky při rehalibitaci, že obě terapeutky zaujaly ke své pedagogické roli vhodný přístup. Na začátku jednotky uvedly její časové rozvržení i cíle, jichž pak dosahovaly pomocí příslušně zvolených metod a postupů. Vhodně pracovaly s motivací, pochvalou, podporou. Bylo patrné, že obě skupiny jsou sehané, na formu cvičení a styl vedení terapeutek zvyklé. Obě jednotky probíhaly dle oboustranně akceptovaných pravidel v přátelském prostředí. Práce terapeuta jako pedagoga se proto může jevit snazší vzhledem k neformálnímu prostředí rehabilitace a vědomí, že cvičení prospívá nebo alespoň částečně uleví tělu i psychice. Zkrátka, bylo zřejmé, že cvičenci chodí cvičit rádi.



## 8.6 Srovnání skupin při rehabilitaci

Přehledné srovnání obou skupin uvádím v tabulce 8.

## 9. Diskuse

Roztroušená skleróza je nemoc nesmírně variabilní s různorodými klinickými obrazy. Obtížně by se hledali dva nemocní se stejnými projevy, příznaky a potížemi. Na začátku nelze určit, jak se bude nemoc vyvíjet v bližší, natož vzdálenější budoucnosti. Jako příklad lze uvést, jaké procento nemocných s CIS přechází do CDMS. Takový přístup k interpretaci forem nemoci vedl vlastně ke stanovení kategorie CIS. Rozdělení forem nemoci je diagnosticko-terapeutickou pomůckou, kterou nemoc může, ale nemusí „respektovat“. Z tohoto úhlu pohledu též platí, že definitivní výrok o formě nemoci je možno učinit až na jejím konci. Je zde i souvislost s klinickými studii: v okamžiku zařazení pacienta do výzkumu parametry jeho nemoci mohou odpovídat požadovaným vstupním kritériím, budoucnost to ale může změnit. Tato skutečnost pak ovlivňuje samozřejmě i výsledky studií; z publikací je zřejmé, že si autoři tuto skutečnost uvědomují. Na druhou stranu, objektivita výsledků studií je ovlivněna rozvojem diagnostických metod: např. v době před zavedením MRI používané vyšetření likvoru připouštělo subjektivní chybu při hodnocení.

Současné studie prostředků biologické léčby pracují oproti starším studiím kortikoidních terapií s daleko větším souborem pacientů. Je to jistě dáno posunem počítačových technologií s většími možnostmi lépe statisticky údaje zpracovat. Opět, výsledkům těchto studií pak lze přikládat jinou váhu.

Na výsledky klinických studií je třeba pohlížet nejen z úhlu potvrzení účinnosti testované látky, je třeba též zkoumat, zda s sebou nenese taková rizika v podobě nežádoucích účinků, která by převážila její léčebný efekt; jen v takovém případě dojde k registraci látky ke konkrétní diagnóze, neboť její používání má pro nemocné význam. Studie vedle testů jednoho přípravku mohou zkoumat i kombinace léčiv (např. studie SENTINEL) a jejich vliv oproti použití jen jedné účinné látky.

Zvolila jsem studie těch léčiv, která se v současnosti zdají být na vybrané formy nemoci nejúčinnější. Je třeba mít na paměti, že každá z účinných látek ve formě

registrovaného léku musela projít fází klinické studie, a že léčiv s různými účinnými látkami určených k léčbě RS jsou desítky. Nahlédneme-li do databáze SÚKL, zjistíme, že české subjekty se do současnosti podílely nebo podílejí na 88 klinických studiích léčiv pro diagnózu roztroušená skleróza.

Ke srovnání výsledků studií je možno uvést toto: autoři studií si formulují parametry klinických testů tak, jak to odpovídá jejich možnostem a potřebám, s ohledem na podmínky, v nichž studie probíhají, i s ohledem na testovanou látku. Výsledkem jsou různá kritéria pro soubory probandů, liší se sledované parametry, různé jsou i cíle. Nesmírně obtížně se pak vyhledávají kategorie, které lze jednoduše porovnat. Ke smysluplnému srovnání by bylo třeba mít k dispozici řadu studií, pracujících s totožnými výše uvedenými atributy. Výzkum a vývoj v medicíně – jako v jiných oborech – jde kupředu, obtížné je pak srovnání i vzhledem k faktoru času. Pozitivum spočívá ve skutečnosti, že dají očekávat další významné objevy v terapii, které snad někdy vyústí v nalezení kauzální terapie a tím k vyškrtnutí RS ze skupiny nevyléčitelných nemocí

Tématem této práce je terapie RS. Farmakoterapie, ať už kortikoidní nebo léčba biologická, má přímou souvislost s činnostmi v rámci léčebné rehabilitace: tím, kdo obě oblasti spojuje, je právě nemocný. Na smysl rehabilitace a na vysokou úroveň jejího provádění u svých pacientů ve studii upozorňuje už Jedlička (Jedlička 1978). Podobně Havrdová prakticky ve všech publikacích, které se staly zdroji pro tuto práci, spolu s výroky o farmakoterapii jedním dechem hovoří o významu rehabilitace. Nezastupitelnou roli rehabilitace však dnes přiznávají všichni autoři.

Terapeut zřejmě musí ovládat základní pedagogické znalosti, jak soustavně a cílevědomě formovat osobnost cvičence tak, aby cvičení přinášelo žádoucí efekt. Jako terapeut pedagogicky působí na cvičence, tak i jemu by se mělo dostat základů pedagogické erudice. Práce se zdravotně postiženými cvičenci místy připomíná práci s dětmi. Z pozorování cvičení jsem si odnesla následující postřehy: velký rozdíl je v intenzitě cvičení. U skupiny EDSS 2 – 6 zvolila terapeutka jiný přístup k intenzitě než tomu bylo u druhé skupiny. Skupina EDSS 2 – 6 má výrazně rychlejší tempo cvičení, kratší pauzy mezi cvičeními, více cviků, cviky náročnější na provedení a více cviků na posilování než skupina EDSS 7. Důvodem je forma nemoci a stupeň postižení, které stanoví možnosti pacientů. Je též příznačné, že většina cvičenců EDSS 2 – 6 byla podrobena biologické

léčbě, zatímco skupina EDSS 7 léčbě kortikoidní. Je ovšem třeba vzít v úvahu, že skupina EDSS 7 je v průměru o cca 20 let starší, v době kdy u nich nemoc začínala být aktivní, jiná efektivní léčba než kortikoidní k dispozici nebyla. Je zde též další neznámá: stav cvičenců skupiny EDSS 2 – 6 v budoucnosti, právě třeba za oněch 20 let.

Terapeutka skupiny EDSS 7 proto musí cvik co nejvíce popsat, tím cvičence dovést ke správnému provedení cviku. Cvičenci této skupiny se hůře orientují, terapeut je proto více sleduje, názorně ukazuje, případně opravuje a pomáhá. V této skupině probíhá daleko více komunikace mezi pacienty a terapeutem i mezi cvičenci samotnými. Cvičencům trvá déle, než si osvojí správné provedení cviku. Je to jistě dáno jak tím, že v této skupině jsou cvičenci vyššího průměrného věku, tak skutečností, že RS může ovlivňovat kognitivní schopnosti nemocného. Skupina EDSS 2 – 6 je ve cvičení akčnější a flexibilnější, nepotřebuje tolik cviky popisovat. S tím souvisí další pozorovaný jev: skupina EDSS 7 daleko více pracuje s imaginací. Terapeutka ve skupině EDSS 7 používá více empatie. Více tuto skupinu chválí a odměňuje tak píli pacientů. Důležitou vlastností terapeuta je trpělivost.

Sounáležitost lidí s podobně závažnými problémy nabízí uklidňující pocit pobytu na jedné lodi a motivuje nemocné k lepším výkonům. Cvičence spojuje míra postižení i nemoc samotná. Velký význam má práce v kolektivu. Všichni se podporují i motivují navzájem. Je vhodné klást důraz na pochvalu, ocenit i sebemenší pokrok. Spíše než to, co cvičenci nezvládnou, je na místě převést pozornost k jejich úspěchům.

Samostatnou kapitolou představují cvičební prostory. Je nutné, aby cvičenci měli dostatek místa jednak pro samotné cvičení, jednak pro možnost zásahu terapeuta, aby mohl korigovat případné chyby. V tomto konkrétním případě prostředí bylo jen málo vhodné, tělocvična je malá. Opět; jde o problematiku, přesahující zaměření této práce.

Svépomocné organizace pacientů jako je Unie Roska přinášejí svým klientům mnoho pozitivního. Jde o fenomén několika posledních desítek let, měnící situaci nemocných, jejich pohled na svět i to, jak jsou oni vnímáni okolím. Pacienti s RS nejsou v těchto aktivitách osamoceni, podobné organizace mají i jiní nemocní. Je u nás obecným jevem, že taková sdružení obtížně shánějí prostředky na svou činnost. Část financí získávají z grantů subjektů státní a veřejné správy, část prostředků určenou na mzdu poskytují Úřady práce na základě § 78 zákona 435/2004 Sb. o zaměstnanosti; do velké míry jsou však odkázáni na

podporu soukromých osob a nadací. Těmi, kdo byli při zakládání těchto patientských organizací, jsou pochopitelně sami nemocní, kteří obvykle pracují jako funkcionáři, často, jak již bylo uvedeno, na dobrovolné bázi bez nároku na mzdu. Není asi daleko od pravdy, že manažerské schopnosti vedení těchto sdružení, patřičně ohodnocené, by mohly vést k růstu objemu použitelných prostředků, což by se příznivě odrazilo na jejich činnosti. V tomto smyslu jde o začarovaný kruh.

## **10. Závěr**

Ve své práci jsem se pokusila pohlédnout na problematiku roztroušené sklerózy dvojí optikou. Na jedné straně jsem hledala možnosti srovnání mezi dvěma v současné době nejobvyklejšími formami farmakoterapie a snažila se odpovědět na otázku po přednostech a záporech, výhodách i nevýhodách obou z nich, terapie kortikoidní a biologické. Na straně druhé jsem se zamyslela nad úlohou či významem pedagogiky při terapii rehabilitace nemocných s roztroušenou sklerózou. Všemu tomu předcházel výklad etiopatogeneze, příčin, pokud jsme je poznali, klinického obrazu a forem nemoci; v závěru částí věnovaných praxi se pokouším zodpovědět otázky formulované v jejich úvodu.

Problematika je tak rozsáhlá, že jen orientovat se v ní je obtížné. Nekladla jsem si za cíl zmnožovat poznatky, to je úkol vysoce vzdělaných a zkušených odborníků, měla jsem však možnost využít zkušeností, jichž se mi dostalo tím, že mám ke komunitě těchto nemocných blízko. Snad se mi podařilo alespoň v hrubých rysech načrtnout základní rámec toho, co je spojeno s životem s touto nemocí mnoha tváří, kterou prozatím stále musíme zařazovat k těm nevléčitelným.

*Cura praecox, individualis, sufficiens et satis longa* (Rosa 2016), bylo řečeno snad již v době Hippokratově (tenkrát samozřejmě řecky). Jistě, pro ty, u nichž neurodegenerace probíhala léta či desetiletí, je ona „cura satis longa“ již nastálo a na uzdravení je dnes už pozdě, přesto ale část jejich terapie může probíhat tak, že jim přináší prospěch nejen pro tělo, ale i pro duši. A věřím, že se blíží doba, kdy věda nalezne příčinné řešení.

## 11. Přílohy

Tabulka 1: základní přehled vybraných forem nemoci a typů léčby

Základní tabulka	Kortikoidní léčba	Biologická léčba
progresivní forma	léčba: kortikoidní forma: progresivní	léčba: biologická forma progresivní
CIS		léčba: biologická forma: CIS
atakovitá forma	léčba: kortikoidní forma: atakovitá	

Tabulka 2: redukovaná tabulka

Redukovaná tabulka	Kortikoidní léčba	Biologická léčba
progresivní forma	léčba: kortikoidní forma: progresivní	léčba: biologická forma progresivní
CIS / atakovitá forma	léčba: kortikoidní forma: CIS / atakovitá	léčba: biologická forma: CIS

Tabulka 3: typ léčby: kortikoidní, forma nemoci: progresivní

KP	Hanák, Zouhar/metylprednizolon intratekálně	Kalita/Prednizon Triamcinolon Dexamethazon perorálně	Jedlička/ACTH	Jedlička/kortikoidy perorálně	Jedlička/kortikoidy intratekálně
<b>progrese</b>	90% zlepšeno / 10% nezlepšeno	po 6 týdnech: 61% zlepšeno / 39% nezlepšeno dlouhodobě: 100% zpomalení progrese	67% zlepšeno	33% zlepšeno 35% zastavení progrese 30% progrese	54% (významně) zlepšeno / 18% nezlepšeno n. zhoršeno

Tabulka 4: typ léčby: kortikoidný, forma nemoci: atakovitá

legenda 1: % zlepšení / % zlepšení o 2 a více stupňů / % zlepšení o 1 a více stupňů (zaokrouhledno na jednotky %)

legenda 2: % zlepšení (zaokrouhledno na jednotky %); u první ataky však kontrolní soubor vykázal vyšší procento zlepšení!

KA	Jedlička/ACTH (legenda 1)	Jedlička/Prednizon Triamcinolon Dexamethazon perorálně (legenda 1)	Kalita/Prednizon Triamcinolon Dexamethazon perorálně (legenda 2)
<b>1. ataka</b>	83% / 33% / 67%	90% / 20% / 50%	84%
<b>2. ataka</b>	96% / 23% / 73%		64%
<b>3. ataka</b>	95% / 10% / 48%		
<b>4. ataka</b>	82% / 18% 73%		
<b>5. ataka</b>	100% / 0% / 60%		
<b>6. ataka</b>	75% / 0% / 75%		

Tabulka 5: data studie Jedlička 1978

Počet atak	Počet léčených pacientů	zlepšeno	zlepšeno o 2 a více stupňů	zlepšeno o 1 a více stupňů	nezlepšeno	% zlepšeno	% zlepšeno o 2 a více stupňů	% zlepšeno o 1 a více stupňů	% nezlepšeno
1. ataka	12	10	4	8	2	83,3	33,3	66,7	16,6
2. ataka	22	21	5	16	1	95,5	22,7	72,7	4,5
3. ataka	21	20	2	10	1	95,2	9,5	47,6	4,8
4. ataka	11	9	2	8	2	81,8	18,2	72,7	18,2
5. ataka	5	5	0	3	0	100	0	60,0	0
6. ataka	4	3	0	3	1	75	0	75	25

Tabulka 6: typ léčby: biologická, forma nemoci: progresivní

Legenda 1: Studie SENTINEL přidává Natalizumab k INFB 1a

BP	SPECTRIMS / INFB 1a	IMPACT / INFB 1a	European Study Group on INFB 1b	AFFIRM / Natalizumab	SENTINEL / Natalizumab (legenda 1)
<b>progresivní forma</b>	doba do progresu (3 měs.) neovlivněna. Snížení míry relapsů za rok z 0,71 na 0,50	MSFC: 40% redukce zhoršení oproti skupině placebo	zhoršení EDSS o 1 stupeň po 3 letech: 39% (placebo 50%)	Riziko trvalé progresu sníženo o 42%. Snížení počtu relapsů v 1. roce o 68%	Riziko trvalé progresu sníženo o 24%. Snížení počtu relapsů o 54%

Tabulka 7: typ léčby: biologická, forma nemoci: CIS

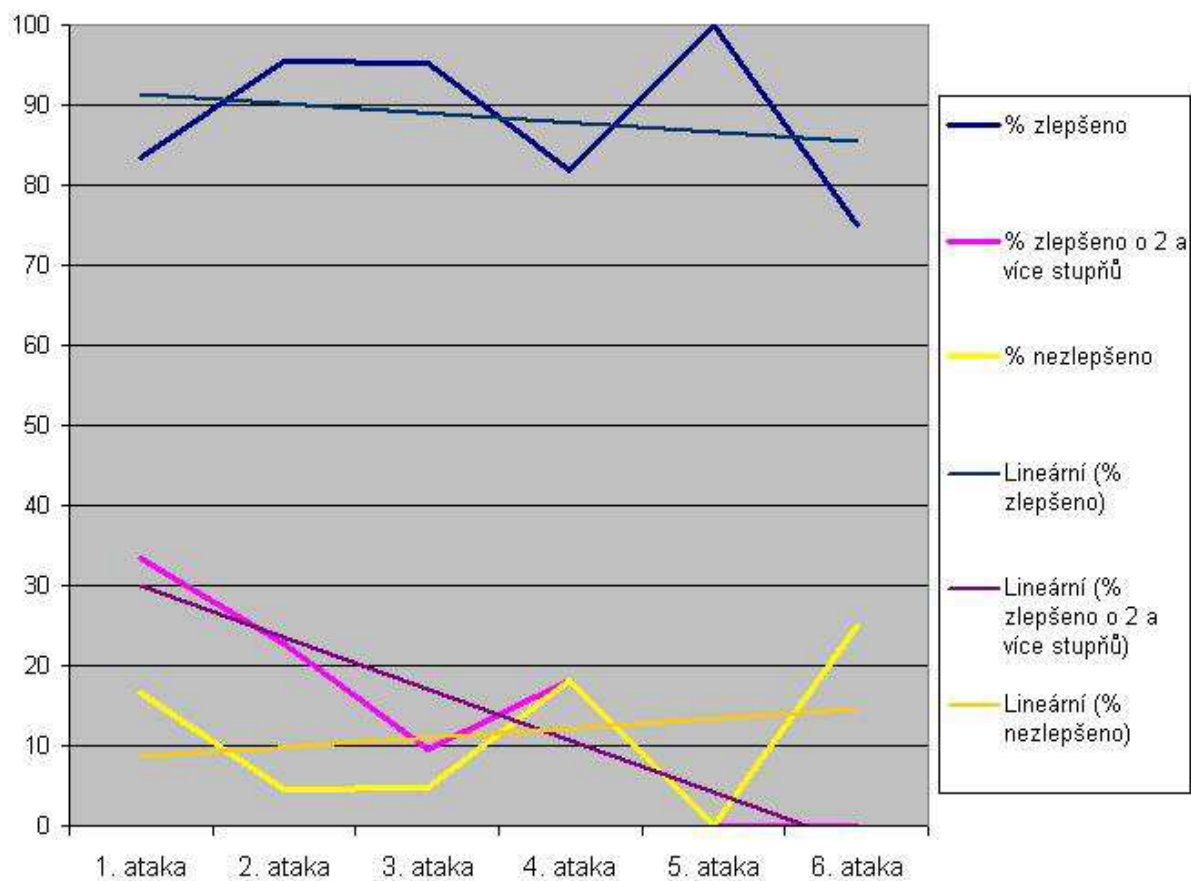
BC	CHAMPS / INFB 1a	CHAMPIONS / INFB 1a	BENEFIT / INFB 1b	ETOMS / INFB 1a	PreCISe / GA
<b>CIS</b>	35% CDMS do 3 let (placebo 50%)	58% CDMS do 10 let (placebo 69%)	28% CDMS do 2 let (placebo 45%)	34% CDMS do 2 let (placebo 45%)	Riziko CDMS do 3 let sníženo o 41%

Tabulka 8: srovnání skupin při rehabilitaci

	1. skupina EDSS: 2 - 6	2. skupina EDSS 7
Diagnóza a pohybové možnosti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lehká mono a paraparéza</li> <li>• lehká slabost a spasticita, jemný třes končetin</li> <li>• více či méně patrný motorický problém, schopnost chůze v různé míře zachována</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• těžká paraparéza, částečná kvadruparéza</li> <li>• velká slabost a spasticita</li> <li>• viditelný motorický problém, neschopnost chůze</li> </ul>
Metody rehabilitace	Brügger koncept – pružný pás, metoda školy zad, posilování HSSP, senzomotorická stimulace, Kabátova metoda, Frankelovo cvičení, představivost, autogenní trénink	Funkční gymnastika Mensendieck, metoda funkční a dechové gymnastiky, metoda školy zad, senzomotorická stimulace, posilování HSSP, Frankelovo cvičení, představivost, Petöho metoda konduktivní edukace, autogenní trénink
Intenzita cvičení	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rychlé tempo</li> <li>• kratší pauzy mezi cvičeními = víc cviků</li> <li>• náročnější cviky na provedení</li> <li>• více cviků na posílení HSSP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pomalé tempo</li> <li>• delší pauzy mezi cvičeními, potřeba většího odpočinku = méně cviků</li> <li>• důraz spíše na uvolnění spasticity a protažení</li> </ul>
Výkonnost cvičenců, jak trénink zvládali	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rychlé tempo zvládají bez problémů</li> <li>• po cvičení nejsou tak unavení</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pomalé tempo spíše zvládají, někteří cviky vynechávají</li> <li>• potřebují si víc odpočinout</li> </ul>
Přístup terapeuta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• není potřeba cvik tolik popisovat</li> <li>• cvičenci jsou akčnější, flexibilnější – rychleji si osvojí provedení cviku</li> <li>• menší potřeba komunikace mezi sebou i mezi terapeutem</li> <li>• potřeba menší imaginace</li> <li>• méně cvičence chválí</li> <li>• menší izolovanost cvičenců od světa, menší citlivost terapeuta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• důraz na větší popis cviku</li> <li>• potřeba nápovědy, co a kde mají cítit – pomalejší osvojení</li> <li>• větší potřeba komunikace mezi sebou i mezi terapeutem</li> <li>• potřeba větší imaginaci – dotažení pohybu myšlenkou</li> <li>• více cvičence chválí</li> <li>• větší izolovanost cvičenců od světa, větší citlivost terapeuta</li> </ul>
Typy pomůcek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gumový pružný pás</li> <li>• overbally</li> <li>• podložky</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pomůcky na vypodložení</li> <li>• cyklotrenažér</li> </ul>



Graf 1: srovnání zlepšených, výrazně zlepšených a nezlepšených  
ve studii Jedlička 1978



Obraz 1: cvičení skupiny EDSS 2 – 6



Obraz 2: cvičenec na cyklotrenažéru



## 12. Seznam použitých informačních zdrojů

### Literatura

BERKOVICH, Regina. Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. In: *Springer : Neurotherapeutics* [online]. U. S. National Library of Medicine, Bethesda, USA, 2013. [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557364/#MOESM1>

BURDA, Jiří. Vedlejší účinky celkově podávaných kortikosteroidů. In: *Zdravotnické noviny*. Praha: Avicenum, 2002, roč. 51, č. 2. ISSN: 1805-2355

COHEN, J. A. et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS [online] In: *Neurology* 2002:59 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12221157>

DOSTÁL, Ondřej. Nová zákonná pravidla dostupnosti zdravotních služeb a biologická léčba roztroušené sklerózy. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2013; 14 (4) [cit. 2016-06-07]. Dostupné z: [http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201304-0014\\_Nova\\_zakonna\\_pravidla\\_dostupnosti\\_zdravotnich\\_sluzeb\\_a\\_biologicka\\_lecba\\_roztrousene\\_sklerozy.php](http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201304-0014_Nova_zakonna_pravidla_dostupnosti_zdravotnich_sluzeb_a_biologicka_lecba_roztrousene_sklerozy.php)

DUFEK, Michal. Roztroušená skleróza – EDSS (expanded disability status scale), tzv. Kurtzkeho škála. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2011a, 12 (Suppl.G); [cit. 2016-06-07]. Dostupné z: [http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201192-0002\\_Roztrousena\\_skleroza\\_8211\\_EDSS\\_expanded\\_disability\\_status\\_scale\\_tzv\\_Kurtzkeh\\_o\\_skala.php](http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201192-0002_Roztrousena_skleroza_8211_EDSS_expanded_disability_status_scale_tzv_Kurtzkeh_o_skala.php)

Co je nového v terapii roztroušené sklerózy interferonem beta v České republice? In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2011b; 12 (1) [cit. 2016-06-07]. Dostupné z: [http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201101-0009\\_Co\\_je\\_noveho\\_v\\_terapii\\_roztrousene\\_sklerozy\\_interferonem\\_beta\\_v\\_Ceske\\_republice.php](http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201101-0009_Co_je_noveho_v_terapii_roztrousene_sklerozy_interferonem_beta_v_Ceske_republice.php)

Léčba roztroušené sklerózy v České republice – možnosti a realita. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2014; 15 (1) [cit. 2016-06-07]. Dostupné z: [http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201401-0007\\_Lecba\\_roztrousene\\_sklerozy\\_v\\_Ceske\\_republice\\_8211\\_moznosti\\_a\\_realita.php](http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201401-0007_Lecba_roztrousene_sklerozy_v_Ceske_republice_8211_moznosti_a_realita.php)

EBERS, G. C. Natural History of Multiple Sclerosis. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. London, BMJ Publishing Group Ltd. 2001; 71 (suppl II) [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1765574/pdf/v071p0ii16.pdf>

GURČÍK, Ladislav. Primárne progresívna roztrúsená skleróza – diagnostika, klinické aspekty a liečba. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2011,12 (5); 2 [cit. 2016-05-07]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201105-0007> Primarne progresivna roztrusena skleroza 8211 diagnostika klinicke aspekty a liecba.php

HANÁK, L.; ZOUHAR, A. Naše dosavadní zkušenosti s intratekální léčbou sclerosis multiplex depotními kortikoidy: Část I. – výsledky klinické. In: *Československá neurologie a neurochirurgie*. Praha: Avicenum, 1974, č. 5. ISSN 0301-0597

HAVRDOVÁ, Eva. Roztroušená skleróza: zánět nebo neurodegenerace? In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2007; 2 [cit. 2016-05-07]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-200702-0009.php>

Terapeutický algoritmus u roztroušené sklerózy. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2005/3 [cit. 2016-05-07]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-200503-0007.php>

*Léky druhé volby*. Aktivní život [online]. Aktivnizivot.cz, provozuje Hana Potměšilová [cit. 2016-05-07]. Dostupné z <http://www.aktivnizivot.cz/informace-ors/lecba-roztrousene-sklerozy/leky-druhe-volby/>

HAVRDOVÁ, Eva a kolektiv. *Roztroušená skleróza*. Praha 4: Mladá fronta a. s., 2013. ISBN 978-80-204-3154-7

HAVRDOVÁ, Eva et al. *Roztroušená skleróza v praxi*. Praha 5: Galén, 2015. ISBN 978-80-7492-189-6.

HAVRDOVÁ, Eva; HOSKOVCOVÁ, Martina; DUŠÁNKOVÁ, Jana; KRASULOVÁ, Eva; PURŠOVÁ, Martina. *Je roztroušená skleróza váš problém?* Praha 2: Unie Roska – česká MS společnost, 2006. Bez ISBN.

HORÁKOVÁ, Dana. Klinicky izolovaný syndrom a prognostické markery u roztroušené sklerózy. Proč léčit včas? In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2008; 9 (4) [cit. 2016-06-07]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-200804-0004.php>

Roztroušená skleróza – naše současné možnosti při diagnostice, stanovení prognózy nemoci a sledování efektivity léčby. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2011; 13 (4) [cit. 2016-05-07]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201104-0012> Roztrousena skleroza 8211 nase soucasne moznosti pri diagnostice stanoveni prognozy nemoci a sledovani ef.php

HORÁKOVÁ, Dana; VANĚČKOVÁ, Manuela. Význam magnetické rezonance ve sledování aktivity roztroušené sklerózy – pohled klinického neurologa. In: *Neurologie pro*

*praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2012; 13 (6) [cit. 2016-06-07]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2012/06/08.pdf>

HOSKOVCOVÁ, Martina; HONSOVÁ, Kamila; KECLÍKOVÁ, Lucie. Rehabilitace u roztroušené sklerózy. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2008; 9 (4) [cit. 2016-06-07]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-200804-0008.php>

JANKOVSKÝ, Jiří. *Ucelená rehabilitace dětí*. Praha: Triton, 2001. ISBN 80-7254-192-7

JEDLIČKA, Pavel. Naše zkušenosti s kortikoterapií u roztroušené mozkomíšní sklerózy. In: *Československá neurologie a neurochirurgie*. Praha: Avicenum, 1978, č. 1, 41/74. ISSN: 0301-0597

Léčba roztroušené mozkomíšní sklerózy. In: *Remedia*. Praha: Svoboda, 1993, roč. 3, č. 5. ISSN: 0862-8947

JESENSKÝ, Ján. *Uvedení do rehabilitace zdravotně postižených*. Praha: Univerzita Karlova, vydavatelství KAROLINUM, 1995. ISBN 80-7066-941-1

KÁBELE, František. *Somatopedie*. Praha: Univerzita Karlova, vydavatelství Karolinum, 1993. ISBN 80-7066-533-5

KALITA, Z.; BARTOUŠEK, V.; VLČEK, F. Dlouhodobá léčba roztroušené mozkomíšní sklerózy kortikoidy. In: *Československá neurologie a neurochirurgie*. Praha: Avicenum, 1978, č. 3, 41/74. ISSN: 0301-0597

KNAP, V. Možnosti rehabilitácie v jednotlivých štádiách sclerosis multiplex. In: *Rehabilitácia* [online]. Bratislava: Vydavateľstvo LIEČREH, 2001, Vol. 34, No. 4 [cit. 2016-12-07]. Dostupné z <http://www.rehabilitacia.sk/archiv/cisla/4REH2001-m.pdf>

KOVÁŘOVÁ, Ivana. Léčba progresivní roztroušené sklerózy. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2008; 9 (4) [cit. 2016-05-07]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-200804-0006.php>

KRASULOVÁ, Eva; HAVRDOVÁ, Eva. Léčba relaps – remitentní roztroušené sklerózy mozkomíšní. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2008; 9 (4) [cit. 2016-06-07]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-200804-0005.php>

LENSKÝ, Petr. *Roztroušená skleróza mozkomíšní – nemoc, nemocný a jeho problémy*. Praha: Unie Roska – česká MS společnost, 1996. Bez ISBN.

*Roztroušená skleróza: strategie přístupu k chronické nemoci*. Praha: Unie Roska – česká MS společnost, 2002. Bez ISBN.

LIBERDOVÁ, Jana. *Cesta ke zdraví*. Praha: Unie Roska v ČR, česká MS společnost, 1997. Bez ISBN.

MAREŠ, Jan. Význam časně diagnostiky a terapie v životní perspektivě pacientů s roztroušenou sklerózou. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2012; 13 (5) [cit. 2016-06-07]. Dostupné z: [http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201205-](http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201205-0008)

[0008\\_Vyznam\\_casne\\_diagnostiky\\_a\\_terapie\\_v\\_zivotni\\_perspektive\\_pacientu\\_s\\_roztrousenou\\_sklerozou.php](http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201205-0008)

MARRIE, Ruth Ann; CUTTER, Gary, TYRY, Tuula; CAMPAGNOLO, Denise a VOLLMER, Timothy. Smoking Status over Two Years in Patients with Multiple Sclerosis. In: *Karger : Neuroepidemiology* [online]. U. S. National Library of Medicine, Bethesda, USA, 2008. [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824575/>

MAYER M. Zkušenosti s efektivitou rehabilitace u nemocných roztroušenou sklerózou mozkomíšní na všeobecném lůžkovém rehabilitačním oddělení. In: *Rehabilitácia* [online]. Bratislava: Vydavateľstvo LIEČREH, 2001, Vol. 34, No. [cit. 2016-12-07]. Dostupné z <http://www.rehabilitacia.sk/archiv/cisla/4REH2001-m.pdf>

MELUZÍNOVÁ, Eva. Současné možnosti léčby roztroušené sklerózy. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2010; 11 (5) [cit. 2016-05-07]. Dostupné z [http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201005-](http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201005-0007)  
[0007\\_Soucasne\\_moznosti\\_lecby\\_roztrousene\\_sklerozy.php](http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201005-0007)

Dimethyl-fumarát v léčbě relabujících – remitujících formy roztroušené sklerózy. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2014; 15 (4) [cit. 2016-10-07]. Dostupné z [http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201404-0007\\_Dimethyl-fumarat\\_v\\_lecbe\\_relabujici-remitujici\\_formy\\_roztrousene\\_sklerozy.php](http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201404-0007_Dimethyl-fumarat_v_lecbe_relabujici-remitujici_formy_roztrousene_sklerozy.php)

Alemtuzumab v léčbě roztroušené sklerózy. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2014; 15 (4) [cit. 2016-10-07]. Dostupné z [http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201504-0015\\_Alemtuzumab\\_v\\_lecbe\\_roztrousene\\_sklerozy.php](http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201504-0015_Alemtuzumab_v_lecbe_roztrousene_sklerozy.php)

PAVLŮ, Dagmar. *Speciální fyzioterapeutické koncepty a metody*. Brno: CERM 2003. ISBN 80-7204-312-9

PHILIP KINKEL, R. et al. Association Between Immediate Initiation of Intramuscular Interferon Beta-1a at the Time of a Clinically Isolated Syndrome and Long-term Outcomes: A 10-Year Follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. In: *JAMA Neurology* [online]. American Medical Association. 2012, Vol 69, No. 2 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1108056#noc110059t1>

PÍŤHA, Jiří. Novinky a trendy v terapii roztroušené sklerózy. In: *Farmakoterapie*. Praha: Farmakon Press, 2005, Roč. 1, č. 6. ISSN: 1801-1209

Chyby a omyly v diagnostice roztroušené sklerózy. . In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2015; 16 (3) [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2015/03/07.pdf>

Imunosupresiva v léčbě neurologických onemocnění. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2011; 12 (6) [cit. 2016-06-07]. Dostupné z [http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201106-0004\\_Imunosupresiva\\_v\\_lecbe\\_neurologickych\\_onemocneni.php](http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201106-0004_Imunosupresiva_v_lecbe_neurologickych_onemocneni.php)

Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. [online] In: *Neurology* 2001:56 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Secondary%20Progressive%20Efficacy%20Clinical%20Trial%20of%20Recombinant%20Interferon-Beta-1a%20in%20MS%20\(SPECTRIMS\)%20Study%20Group%5BCorporate%20Author%5D&report=docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Secondary%20Progressive%20Efficacy%20Clinical%20Trial%20of%20Recombinant%20Interferon-Beta-1a%20in%20MS%20(SPECTRIMS)%20Study%20Group%5BCorporate%20Author%5D&report=docsum)

SLOWÍK, Josef. *Speciální pedagogika*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2007. ISBN 978-80-247-1733-3

TALÁB, Radomír. Cesta ke spolehlivé diagnostice roztroušené sklerózy. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2008; 9 (4) [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-200804-0003.php>

TALÁB, Radomír; TALÁBOVÁ, Marika; HOFMAN KLZO, Ludovít. Glatiramer acetát a léčba roztroušené sklerózy. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2015; 16 (4) [cit. 2016-06-07]. Dostupné z [http://neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201504-0014\\_Glatiramer\\_acetat\\_a\\_lecba\\_roztrousene\\_sklerozy.php](http://neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201504-0014_Glatiramer_acetat_a_lecba_roztrousene_sklerozy.php)

THON, Vojtěch. Teriflunomid v léčbě relabující – remitující formy roztroušené sklerózy – imunomodulační mechanismy. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2016; 17 (1) [cit. 2016-10-07]. Dostupné z [http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201601-0013\\_Teriflunomid\\_v\\_lecbe\\_relabujici-remitujici\\_formy\\_roztrousene\\_sklerozy\\_8211\\_imunomodulacni\\_mechanismy.php](http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201601-0013_Teriflunomid_v_lecbe_relabujici-remitujici_formy_roztrousene_sklerozy_8211_imunomodulacni_mechanismy.php)

TLAPÁK, Petr. *Posilování kloubní kondice. Centračně – stabilizační cvičení*. Praha, Nakladatelství ARSCI, 2014. ISBN 978-80-7420-037-3

VACEK, Jan. Rehabilitace u roztroušené sklerózy. In: *Rehabilitace a fyzikální lékařství*. Praha : Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, 3/2000, ISSN: 1211-2658

VALACHOVIČOVÁ, I. Návrh metodického postupu rehabilitácie u pacientov s diagnózou sclerosis multiplex. In: *Rehabilitácia* [online]. Bratislava: Vydavateľstvo LIEČREH, 2001, Vol. 34, No. 4 [cit. 2016-12-07]. Dostupné z <http://www.rehabilitacia.sk/archiv/cisla/4REH2001-m.pdf>

VAŇÁSKOVÁ, Eva. Testování v neurorehabilitaci. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2005; 6 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-200506-0006.php>

ZÁLIŠOVÁ K. Ovlivnění únavy u roztroušené sklerózy mozkomíšní aerobním cvičením v rámci komplexního fyzioterapeutického programu. In: *Rehabilitácia* [online]. Bratislava: Vydavateľstvo LIEČREH, 2001, Vol. 34, No. 4 [cit. 2016-12-07]. Dostupné z <http://www.rehabilitacia.sk/archiv/cisla/4REH2001-m.pdf>

## Webové zdroje

BENEŠOVÁ, Yvonne. *Roztroušená skleróza : epidemiologie, etiopatogeneze, genetika, patofyziologie, klinický obraz* [online]. Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno, 2013 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <http://is.muni.cz/do/rect/el/estud/lf/js13/rs/web/media/rs-vyukovy-text.pdf>

Biologická léčba. In: *Wikipedie: otevřená encyklopedie* [online]. St. Petersburg (Florida) : Wikimedia Foundation, 2016 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z [https://cs.wikipedia.org/wiki/Biologick%C3%A1\\_l%C3%A9%C4%8Dba](https://cs.wikipedia.org/wiki/Biologick%C3%A1_l%C3%A9%C4%8Dba)

HOROVÁ, Renata. *Co to jsou klinické studie?* [online]. Sestra, Mladá fronta a. s., 2006 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <http://zdravi.euro.cz/clanek/sestra/co-to-jsou-klinicke-studie-277585>

Klinické testy léčiv. In: *Wikiskripta, projekt sítě lékařských fakult MEFANET* [online]. 2014 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z [http://www.wikiskripta.eu/index.php/Klinick%C3%A9\\_testy\\_l%C3%A9%C4%8Dv](http://www.wikiskripta.eu/index.php/Klinick%C3%A9_testy_l%C3%A9%C4%8Dv)

MAREŠ, Jan. *Monoklonální protilátky v léčbě roztroušené sklerózy*. Zdravotnictví + medicína [online]. Mladá fronta a. s., 2007 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/monoklonalni-protilatky-v-lecbe-roztrousene-sklerozy-298584>

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o. a dodavatelé obsahu (ČTK). Diagnóza RS přestává být pro pacienty osudová. In: *Medical tribune CZ: tribuna lékařů a zdravotníků* [online] 20. 12. 2009 [cit. 2016-05-07]. Dostupné z <http://www.tribune.cz/clanek/16038-diagnoza-rs-prestava-byt-pro-pacienty-osudova>

NÁRODNÍ REFERENČNÍ CENTRUM, *Klinický standard pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica* [online] Česká neurologická společnost, Praha 4, 2012 [cit. 2016-05-07]. Dostupné z: <http://www.czech-neuro.cz/data/q/O/V/0031-rs-odborna.pdf>

Pacientům s roztroušenou sklerózou by mohla pomoci léčba využívající kmenové buňky. *Česká televize, televizní studio Brno* [online]. 2013 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z



<http://www.ceskatelevize.cz/zpravodajstvi-brno/zpravy/241296-pacientum-s-roztrousenou-sklerozou-by-mohla-pomoc-lecba-vyuzivajici-kmenove-bunky/>

PERLMUTTER, David. Příčinná léčba neurodegenerativních chorob (Výživa a preventivní medicína). In: *Vegetarián & vegan* [online]. Praha: Česká vegetariánská společnost, 2004 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <http://www.vegspol.cz/view.php?cislocclanku=2004080005>

Smoking – MS risk factor. *Multiple Sclerosis: All About MS* [online]. 2009 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <https://scamparoo.wordpress.com/2009/01/13/smoking-ms-risk-factor/>

SMS. Sdružení mladých sklerotiků. ©*Občanské sdružení SMS 2015* [online]. [cit. 2016-12-07]. Dostupné z <http://www.mladisklerotici.cz/>

Unie Roska. Česká multiple sclerosis společnost. *Česká multiple sclerotics společnost Unie Roska eu* © 2016 [online]. [cit. 2016-12-07]. Dostupné z <http://www.roska.eu/>

Virus Epstein – Barrové. In: *Wikipedie: otevřená encyklopedie* [online]. St. Petersburg (Florida): Wikimedia Foundation, 2015 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z [https://cs.wikipedia.org/wiki/Virus\\_Epstein-Barrov%C3%A9](https://cs.wikipedia.org/wiki/Virus_Epstein-Barrov%C3%A9)

VLČKOVÁ, Eva. Kondukční studie. In: *Neuromuskulární fórum* [online]. Olomouc: Solen s.r.o., 2015 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z [http://www.solen.cz/incpdfs/act-000209-0003\\_10\\_2.pdf](http://www.solen.cz/incpdfs/act-000209-0003_10_2.pdf)

WEIMAROVÁ, Monika. Autogenní trénink – návod ke cvičení. In: *Dobrá psychiatrie* [online]. 2010, Www.dobrapsychiatrie.cz [cit. 2016-12-07]. Dostupné z <http://www.dobrapsychiatrie.cz/relaxace/autogenni-trenink>

2000 pacientů s roztroušenou sklerózou stále nemá léčbu včas. *Česká televize* [online]. 2012 [cit. 2016-06-07]. Dostupné z <http://www.ceskatelevize.cz/ct24/domaci/1132723-2000-pacientu-s-roztrousenou-sklerozou-stale-nema-lecbu-vcas>

## **Jiné zdroje**

BEMBENEK, Radoslav. Osobní sdělení. 2015

EHLER, Edvard. Osobní sdělení. 2016.

MEDOVÁ, Eva. Osobní sdělení. 2016

ROSA, Ladislav. Osobní sdělení. 2016

### **13. Seznam příloh**

Tabulka 1: základní přehled vybraných forem nemoci a typů léčby

Tabulka 2: redukovaná tabulka

Tabulka 3: typ léčby: kortikoidní, forma nemoci: progresivní

Tabulka 4: typ léčby: kortikoidní, forma nemoci: atakovitá

Tabulka 5: data studie Jedlička 1978

Tabulka 6: typ léčby: biologická, forma nemoci: progresivní

Tabulka 7: typ léčby: biologická, forma nemoci: CIS

Tabulka 8: srovnání skupin při rehabilitaci

Graf 1: srovnání zlepšených, výrazně zlepšených a nezlepšených ve studii Jedlička 1978

Obraz 1: cvičení skupiny EDSS 2 – 6

Obraz 2: cvičenec na cyklotrenažéru