

ÚNAVA U ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ A MOŽNOSTI JEJÍHO OVLIVNĚNÍ V NEUROLOGICKÉ PRAXI

MUDr. Martin Vališ, MUDr. Radomír Taláb, CSc., MUDr. Jiří Masopust

RS centrum, Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RSM) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému, které vede k demyelinizaci nervových vláken a jejich přímému poškození. Je řazena mezi autoimunitní onemocnění. RSM je nejčastější neurologickou příčinou invalidity u mladší a střední věkové populace. Únava patří mezi časté a závažné klinické příznaky onemocnění. Příčina patologické únavy je nejednotná a nejpravděpodobnější je multifaktoriální etiologie. Diagnostika únavy u RSM a její kvantifikace je obtížná. K ovlivnění únavy využíváme na prvním místě nefarmakologických možností léčby například: stanovení ekonomického denního plánu, vyřazení aktivit zvyšujících únavu, nutriční podpurný režim a energii šetřící režim, pravidelná aerobní zátěž. Pokud jsou tyto postupy nedostačující, přistoupíme k farmakoterapii. Z farmakoterapie používáme v první řadě amantadin, modafinil a jako léčbu druhé linie antidepresiva (SSRI), vitaminoterapie B řady, nootropika.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, patologická únava, multifaktoriální etiologie, nefarmakologická terapie, farmakoterapie, amantadin, modafinil, antidepresiva, vitaminoterapie, nootropika.

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RSM) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému, které vede k demyelinizaci nervových vláken a jejich přímému poškození. Je řazena mezi autoimunitní onemocnění. Tato choroba je jednou z nejčastějších příčin invalidity lidí mladších věkových skupin. Řada patogenetických mechanismů RSM je již známa a rozšiřují se i možnosti léčby. Přesto zůstává toto onemocnění zahalené rouškou tajemství a opředeno v laické (ale někdy i odborné) veřejnosti množstvím mýtů a pověr.

Klinické příznaky RSM jsou variabilní. Mezi nejčastější patří poruchy zraku, citlivosti, hybnosti, cerebellovestibulární příznaky, autonomní a cerebrální dysfunkce. Méně často je zmiňována únava. Je prokázáno, že únava patří mezi nejčastější (vyskytuje se až u 90% pacientů) a nejvíce pacienta zatěžující projev onemocnění (1). Z klinické praxe jsou také známy případy výskytu patologické únavy jako prvního a izolovaného příznaku nerozpoznaného demyelinizačního onemocnění CNS. Příčina nadměrné únavy je dosud nejasná. Pravděpodobná se jeví multifaktoriální etiologie. Jedním ze základních faktorů je primární poškození centrálního nervového systému a dysfunkce imunitního systému. Významný vliv mají také sekundární faktory onemocnění jako bolest, poruchy afektivity, spánku a nežádoucí účinky farmakoterapie. Další nedílnou součástí na míře únavy je spolupodíl fyzické kondice u pacientů s hybnými poruchami.

Stanovení definice únavy je obtížné. U pacientů s RSM, na rozdíl od běžné únavy zdravých jedinců, se jedná o patologickou únavu. Více než polovinu nemocných RSM únava ovlivňuje v běžných denních aktivitách. Nejméně třetina pacientů jí přikládá největší význam z faktorů ovlivňujících kvalitu života. Únava významně interferuje s motorickou funkcí, náladou, kvalitou

života a významně omezuje schopnosti pacienta v běžném životě (3).

Diagnostika únavy u RSM a její kvantifikace není úplně jednoduchá. V hovorové řeči, v běžné klinické praxi, ale také v odborném tisku používáme běžně, a někdy zástupně, pojmy, jako je ospalost, únava, vigilita, bdělost. Většina těchto pojmů nemá jasnou klinickou definici a jejich popis může být ovlivněn subjektivními pocity nemocného. Při zjišťování míry únavy vycházíme z osobní a rodinné anamnézy, zevrubného interního a neurologického vyšetření, komplexních laboratorních výsledků. Kvantifikaci únavy provádíme pomocí škál.

Podrobná anamnéza nám pomůže vyloučit některé reverzibilní a léčbou ovlivnitelné příčiny únavy. Důležité je zjištění koincidence jiného závažného onemocnění jako např. nádorového, kardiovaskulárního, infekčního, hematologického nebo endokrinního. Pátráme po poruchách spánku – syndromu neklidných nohou nebo syndromu spánkové apnoe. Spánek mohou narušit bolest a sfinkterová dysfunkce, tedy samotné projevy RSM. Zamyslet se musíme nad možným vlivem podávané medikace na únavu. Objektivizujeme abúzus alkoholu a jiných návykových látek, kouření a pití černé kávy. V některých případech může být opomenuta deprese, mezi její příznaky únava a pocit nedostatku energie patří. Deprese se vyskytuje asi u třetiny pacientů s RSM. Může se jednat o psychologickou reakci na závažné onemocnění nebo souvisí s nemocí samotnou. Emoční labilitu či depresivní symptomy mohou způsobit léky používané v terapii roztroušené sklerózy. Zmiňovány jsou steroidy, baklofen nebo interferony.

Základní laboratorní vyšetření zahrnuje krevní obraz, mineralogram, jaterní testy, glykémii, dusíkaté katabolity a hladinu hormonů štítné žlázy. Při vyšetření protilátek proti borrelióze

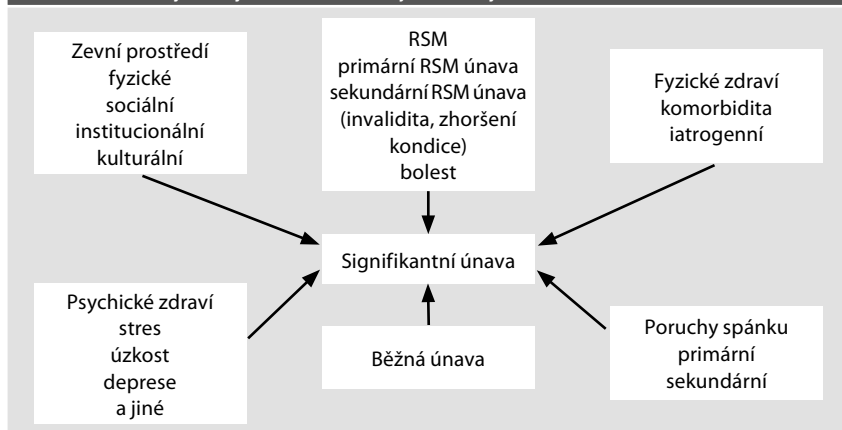
preferujeme stanovení IgG a IgM v séru metodou Western – Blot či PCR. Zobrazovací metody nehrají významnou roli v diagnostice únavy.

Při kvantifikaci únavy používáme v praxi dva typy hodnocení – jednodimenzionální a multidimenzionální škály. Příkladem jednodimenzionálního hodnocení je vizuální analogová stupnice (VAS) pro únavu. Používáme stobodovou stupnici (v modifikaci desetibodovou), kdy bod jedna znamená nepřítomnost únavy a 100 je nejvyšší možná únava. Její nevýhodou je kolísání s aktuálním stavem pacienta, vliv má také čas provedení a okolí. Dále je užívána stupnice tíže únavy (The Fatigue Severity Scale – FSS) sestávající z devíti jednoduchých testovacích otázek. Jinou multidimenzionální škálou je stupnice vlivu únavy (The Fatigue Impact Scale – FIS), kterou tvoří 40 otázek zjišťujících vliv únavy na sociální, kognitivní a fyzickou aktivitu pacienta (2).

Vedle farmakoterapie v ovlivnění únavy používáme jiné možnosti léčby a režimová opatření. Jedná se o stanovení ekonomického denního plánu, vyřazení aktivit zvyšujících únavu, nutriční podpurný režim a efektivní energii šetřící režim. Neplatí dříve doporučované šetření fyzickou aktivitou. Pravidelné přiměřené fyzické cvičení je nezbytné. Preferujeme mírnou až středně těžkou, systematickou a dlouhodobou aerobní zátěž (4, 8).

Z nefarmakologické terapie vždy zahajujeme podrobným časovým denním rozbořem – deníkem aktivity. Zhodnocení nám pomůže vyřadit činnosti zvyšující únavu a upravit denní zátěž pacienta na energii šetřící režim. Dalším jednoduchým a účinným krokem je pečlivé odebrání spánkové anamnézy. Při zjištěných poruchách spánku postupujeme dle běžného doporučení. Příznivý vliv aerobního cvičení na zmírnění únavy je znám již 20 let (5). Nejlepšího efektu dosáhneme při nižších stupních neurologického deficitu.

Obrázek 1. Příčiny únavy u RSM a ovlivňující faktory



K farmakoterapii přistupujeme až pokud selhávají uvedené postupy. Nejvíce používaným a účinným lékem k potlačení únavy je amantadin, antivirotikum s pravděpodobným nepřímým dopaminomimetickým účinkem. Předpokládaný dopaminomimetický efekt je jedním z hlavních předpokládaných mechanismů ovlivnění únavy. Efekt amantadinu v této indikaci byl ověřen dvojité slepými, placebem kontrolovanými studiemi. Odpověď na léčbu je udávána u více než 40% pacientů s klinicky významnou únavou. Lék je většinou dobře snášen. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nauzea, vertigo a insomnie. Opatrnost je nutná u pacientů s anamnézou poruch chování, afektivity a vnímání. Léčbu začínáme dávkou 100 mg pro die a můžeme titrovat až do celkové denní dávky 300 mg. Pro zvýšení účinku lze s výhodou léčbu přerušit při zlepšení stavu (takzvané lékové prázdniny) (6, 9, 11). Dalším doporučeným lékem je modafinil. Jedná se o centrální psychostimulans běžně užívaný u pacientů s narkolepsií či jinou primární hypersomnií. Preparát je dobře tolerován a z vedlejších účinků je třeba zmínit tranzitorní cefaleu a nauzeu. Dávkování je jednoduché. Podáváme 100 mg v jedné ranní dávce. Maximální denní dávka je 200 mg. Velmi dobrý efekt je u pacientů léčbených interferony. Modafinil ovlivňuje produkci cyto-

kinů po aplikaci interferonu, globální aktivaci CNS s ovlivněním mezokortikolimbického systému (fight or flight systém) a zvýšením motorické aktivity.

Dalším psychostimulans používané v zahraničí (pemolin) má nesignifikanční výsledky.

Mezi léky druhé linie patří především moderní antidepresiva. Ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) preferujeme mírně aktivizující fluoxetin a sertralin (12). Ze stejných

důvodů jsou ze 4. generace antidepresiv uváděny jako vhodné k použití inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu venlafaxin a inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu bupropion. Při výskytu deprese u nemocných s RSM bychom s nasazením antidepresiva neměli váhat. Účinek a dobrou snášenlivost v této indikaci prokázala retrospektivní studie u sertralinu (12). Amidopirin je účinná látka ze třídy blokátorů draselného kanálu s možným příznivým efektem na zmírnění únavy. Empiricky účinná a rozšířená je vitaminoterapie řady B. Dobré klinické zkušenosti jsou s komplexně působícím extraktem z ginkgo biloba Egb 761 a nootropiky.

Náš přístup k léčbě únavy jako závažného symptomu onemocnění RSM musí být komplexní a individuální. Pacientovy příznaky nelze bagatelizovat a přecházet. Cílem našeho terapeutického plánu je minimálně redukce či nejlépe odstranění únavy, ale i významné zlepšení kvality života a prognózy pacientů s RSM. Výše uvedená opatření a farmakoterapeutická doporučení nám mohou významně pomoci v boji se symptomem únavy.

Literatura

- Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, et al. Fatigue in MS associated with specific clinical features. *Acta Neurol. Scand.* 1995; 92: 353–352.
- Fisk JD, et al. Measuring the functional impact of fatigue; initial validation of the Fatigue Impact scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18(suppl): 79–83.
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvi PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol. Sci* 1994; 21: 9–14.
- Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 135–138.
- Freal JF, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in MS. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1984; 65: 135–138.
- Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline and placebo. *Neurology* 1995; 45: 1956–1961.
- Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 934–939.
- Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 432–441.
- Rosenberg GA, Appenzeller O. Amantadine, fatigue, and multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1988; 45: 1104–1106.
- Scott T, Nussbaum P, McConnell H, et al. Measurement of treatment response to sertraline in depressed multiple sclerosis patient using The Carroll Scale. *Neurology Research* 1996; 7: 421–422.
- The Canadian MS Research Group. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1987; 14: 273–278.
- Vercoulen JHMM, Swanink CMA, Zitman FG, et al. 1996b. Randomized, double blind, placebo –controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 347: 858–61.