



MODUL 4  
**Léčba RS**

Česká verze



## Název modulu CME Léčba roztroušené sklerózy

### Cíle výuky

Po dokončení tohoto kurzu by účastník měl být schopen lépe:

- Vysvětlit dopad relapsů na jednotlivé pacienty.
- Vysvětlit řízení péče o pacienta trpícího první atakou RS.
- Popsat léčbu příznaků relapsu.
- Popsat přínosy a vedlejší účinky léčby steroidy.
- Souhrnně popsat druhy chorobu modifikující léčbu běžně používané pro osoby s RS.
- Rozlišovat mezi imunomodulátory a imunosupresivy.
- Vysvětlit rizika a přínosy léčby.
- Objasnit roli RS sestry při povzbuzování pacienta k aktivní spolupráci při léčbě (konkordanci) a k setrvání v léčbě (adherenci).
- Souhrnně popsat nežádoucí účinky léčby.
- Souhrnně popsat příznaky, které se mohou projevit u osob s RS.
- Popsat léčbu těchto příznaků.

### Posluchači, jimž je kurz určen

Tento kurz byl vypracován pro potřeby vzdělávání zdravotních sester, které mají zájem optimalizovat řízení péče (management) u osob s onemocněním RS.

### Akreditace

Tento studijní e-learning program získal akreditaci od České asociace sester a je zařazen do kreditního systému celoživotního vzdělávání dle platných zákonů.

Tento odborný kurz kontinuálního vzdělávání byl schválen Mezinárodní radou sester (International Council of Nurses, ICN) pro udělování mezinárodních kreditů v kontinuálním vzdělávání sester (ICNEC) do 31. ledna 2016.

### Stanovení počtu kreditů

České asociace sester stanovila pro tento studijní e-learning program maximální počet 3 kreditů. Mezinárodní rada sester stanovily pro tento výukový materiál maximální počet 30 kreditů. Po absolvování kurzu (tj. všech 5 modulů) si budete moci stáhnout osvědčení (certifikát).

Přibližný čas potřebný na absolvování tohoto modulu: 10 hodin

### Prohlášení k uvádění údajů o použití látek mimo jejich schválenou indikaci

Tento vzdělávací kurz může obsahovat diskusi o publikovaném a/nebo výzkumném použití látek, které evropská léková agentura EMEA nebo místní regulační orgány (SÚKL) neschválily pro dané použití. Organizace CAS, ICN, EANN, EMSP, RIMS, IOMSN, SCI a Novartis nedoporučují použití jakýchkoli látek mimo jejich schválené indikace.

Názory vyjádřené v tomto vzdělávacím kurzu jsou názory lektorů a nevyjadřují nezbytně názory organizací CAS, ICN, EANN, EMSP, RIMS, IOMSN, SCI a Novartis. V diskusi o schválených indikacích, kontraindikacích a výstrahách pro každý přípravek se prosím řídte oficiálními informacemi o předepisování léků ve Vaši vlastní zemi.

### Způsob účasti

Za účast v tomto kurzu a získání kreditu CME (kontinuálního lékařského vzdělávání) se neplatí žádné poplatky. Během období červen 2013 až ledna 2016 jsou účastníci povinni: (1) procít si cíle výuky a prohlášení lektorů, (2) zúčastnit se celého vzdělávacího kurzu, sestávajícího z 5 základních modulů, (3) absolvovat následný test pro každý modul s tím, že označí pouze jednu (tu nejlepší) odpověď na každou otázku, a (4) vyplní formulář pro hodnocení každého modulu. Po úspěšném absolvování všech 5 testů (na 75 % nebo lépe) a vyplnění webových formulářů hodnocení modulů obdržíte potvrzení o kreditu/tech, které si můžete stáhnout, uložit a vytisknout.

### Prohlášení o odmítnutí odpovědnosti

Má se za to, že účastníci nesou odpovědnost za používání nově získaných informací pro zlepšení výsledků péče o pacienty a pro svůj vlastní profesní rozvoj. Informace předkládané v tomto kurzu nemají za účel sloužit jako směrnice či instrukce pro řízení péče o pacienta. Sestry by neměly používat žádné procedury, léky nebo jiné postupy pro stanovení diagnózy a pro léčbu, popsáne nebo doporučované v tomto kurzu, aniž posoudí stav svého pacienta a případné kontraindikace ohledně nebezpečí při jejich použití, aniž si přečtou veškeré příslušné informace výrobce o daném přípravku a aniž je porovnají s doporučeními jiných odborných orgánů.

### Prohlášení o grantu

Tento kurz je vypracován s podporou vzdělávacího grantu od společnosti Novartis Pharma AG.

## Obsah: Modul 4

### Léčba RS

- 1.0 Úvod
- 2.0 Léčba akutní epizody
  - 2.1 Cíle výuky
  - 2.2 Úvod
  - 2.3 První ataka
  - 2.4 Relaps
    - 2.4.1 Úvod
    - 2.4.2 Dopad chorobu modifikující léčby
    - 2.4.3 Záměry zvládání choroby
    - 2.4.4 Léčba
    - 2.4.5 Role RS sestry
  - 2.5 Shrnutí
- 3.0 Prevence relapsů a progrese onemocnění
  - 3.1 Cíle výuky
  - 3.2 Typy chorobu modifikujících léčeb
  - 3.3 Mechanismy působení
  - 3.4 Role RS sestry
    - 3.4.1 Aktivní spolupráce pacienta při léčbě (konkordance)
    - 3.4.2 Vedlejší účinky
      - 3.4.2.1 Místa podávání injekcí
      - 3.4.2.2 Bolest a kožní reakce
      - 3.4.2.3 Příznaky podobné chřipce
    - 3.4.3 Překážky
  - 3.5 Interferon beta
    - 3.5.1 Úvod
    - 3.5.2 Účinnost
    - 3.5.3 Nežádoucí účinky
    - 3.5.4 Laboratorní testy
    - 3.5.5 Neutralizační protilátky
- 3.6 Glatiramer acetát
  - 3.6.1 Úvod
  - 3.6.2 Účinnost
  - 3.6.3 Nežádoucí účinky
- 3.7 Fingolimod
  - 3.7.1 Úvod
  - 3.7.2 Účinnost
  - 3.7.3 Nežádoucí účinky
  - 3.7.4 Hlediska poskytování péče sestrou
- 3.8 Natalizumab
  - 3.8.1 Úvod
  - 3.8.2 Účinnost
  - 3.8.3 Nežádoucí účinky
  - 3.8.4 Hlediska poskytování péče sestrou
- 3.9 Mitroxantron
  - 3.9.1 Úvod
  - 3.9.2 Účinnost
  - 3.9.3 Nežádoucí účinky
  - 3.9.4 Hlediska poskytování péče sestrou
- 3.10 Nově vyvíjené způsoby léčby
- 3.11 Shrnutí
- 4.0 Léčba příznaků
  - 4.1 Cíle výuky
  - 4.2 Úvod
  - 4.3 Chůze
    - 4.3.1 Východiska
    - 4.3.2 Léčba
    - 4.3.3 Fampridin

## Obsah: Modul 4

### Léčba RS

- 4.4 Spasticita
  - 4.4.1 Východiska
  - 4.4.2 Léčba
- 4.5 Únava
  - 4.5.1 Východiska
  - 4.5.2 Léčba
- 4.6 Dysfunkce močového měchýře
  - 4.6.1 Východiska
  - 4.6.2 Vyhodnocení
  - 4.6.3 Léčba
- 4.7 Střevní dysfunkce
  - 4.7.1 Východiska
  - 4.7.2 Vyhodnocení
  - 4.7.3 Léčba
- 4.8 Sexuální dysfunkce
  - 4.8.1 Východiska
  - 4.8.2 Vyhodnocení
  - 4.8.3 Léčba
- 4.9 Deprese
  - 4.9.1 Východiska
  - 4.9.2 Vyhodnocení
  - 4.9.3 Léčba
- 4.10 Myšlení
  - 4.10.1 Východiska
  - 4.10.2 Léčba
- 4.11 Bolest
- 4.11.1 Východiska
- 4.11.2 Léčba
- 4.12 Komplementární / alternativní medicína
- 4.13 Shrnutí

**Shrnutí modulu**

**Úplný seznam odkazů**



## Modul 4: Léčba RS



### 1 Úvod

#### Intro

V tomto modulu se budeme zabývat farmakologickou léčbou roztroušené sklerózy (RS). Budeme hovořit o chorobu modifikujících léčbách a rovněž o souvisejících otázkách práce sestry. Budeme také probírat různé strategie léčby příznaků.

Přestože jsou pro snížení frekvence relapsů a zpomalení progrese postižení používány chorobu modifikující léčby, u většiny osob se čas od času projeví příznaky RS<sup>1</sup>. Jiní pacienti mohou trpět relapsy během léčby, což může vyvolat nové příznaky<sup>1</sup>. Bylo konstatováno, že chorobu modifikující léčba představuje „dlouhodobou“ léčbu, čili investici do budoucnosti, a měla by se proto kombinovat s aktivní léčbou příznaků<sup>1-3</sup>.

Po absolvování tohoto modulu budete lépe chápát možnosti chorobu modifikující léčby pro osoby s RS, její účinnost a nejčastěji hlášené nežádoucí účinky, stejně jako typické použití chorobu modifikující léčby pro různé typy pacientů. Modul se také zabývá otázkami léků používaných pro léčbu příznaků, které se běžněji vyskytují u osob s RS, a poskytuje souhrnný přehled této problematiky.

## 2 Léčba akutní epizody

### 2.1 Cíle výuky

V této části se budeme zabývat léčbou akutních příznaků RS. Po zopakování této části budete schopni lépe:



- Vysvětlit dopad relapsů na jednotlivé pacienty.
- Vysvětlit řízení péče o pacienta trpícího první atakou RS.
- Popsat léčbu příznaků relapsu.
- Popsat přínosy a vedlejší účinky léčby steroidy.

### 2.2 Úvod

#### Intro

U většiny lidí s RS dojde v průběhu jejich onemocnění k akutní exacerbaci (neboli k relapsu) jejich příznaků. U těch s relaps-remitující RS (RRRS) se může jednat o relaps, ze kterého se zotaví, přestože v průběhu času může u některých z nich dojít ke ztrátě funkcí.

Navíc u většiny pacientů s RRRS dojde k progresi onemocnění na sekundárně progresivní RS (SPRS), během které nastává progresivní postižení. Podobně se u pacientů s primárně progresivní RS (PPRS) mohou vyskytovat období, během kterých je zapotřebí léčba akutního zhoršení jejich příznaků.

### 2.3 První ataka

RS se může projevovat různými způsoby a u mnoha lidí jsou počáteční příznaky neurčité a relativně mírné, např. problémy s chůzí nebo optická neuritida, které mohou prominout bez intervence. V té době dosud nelze stanovit diagnózu (viz *Modul 3: Diagnóza*), a pacienti mohou potřebovat symptomatickou léčbu svých akutních příznaků, jak je popsána v části 4 (Léčba příznaků RS). U pacientů, u kterých se projevují příznaky relapsu, může také léčba vyžadovat podávání vysokých dávek kortikosteroidů, jak je popsáno v části 2.4 (Relaps).

## 2.4 Relaps

### 2.4.1 Úvod / východiska

Je známo, že akutní virové infekce, jako je např. chřipka nebo infekce močových cest, a pravděpodobně i další zátěžové faktory, včetně hormonálního cyklu u žen, mohou ovlivňovat neurologické funkce<sup>4,5</sup>.

Je tedy důležité rozlišovat mezi skutečným „relapsem“ a pseudorelapsem. Potvrzení základní příčiny příznaků u konkrétního pacienta však může být obtížné vzhledem k široké škále příznaků, které se u pacienta s RS mohou projevovat. Na snímku z vyšetření MR mohou být při porovnání s předchozími snímky viditelné nové plaky v CNS, ale tyto léze mohou být klinicky němé, takže pro ně nelze nezbytně předpokládat příčinnou souvislost. Rozlišování mezi exacerbací a funkčními neurologickými příznaky vyžaduje pečlivé záznamy o klinické anamnéze a vyšetření provedené zkušeným neurologem.

### 2.4.2 Dopad chorobu modifikující léčby na relapsy

U pacienta s RRRS může docházet k relapsu průměrně každé dva roky; chorobu modifikující léčba může během jednoho roku snížit pravděpodobnost relapsu přibližně o jednu třetinu (viz část 3, Prevence relapsů a progrese onemocnění: chorobu modifikující léčba) a jak bylo prokázáno, časné zahájení chorobu modifikující léčby (ať již s použitím interferonu beta nebo glatiramer acetátu) zpomaluje progresi od klinicky izolovaného syndromu (CIS) ke klinicky definitivní RS. Jak bylo rovněž prokázáno, soustavná chorobu modifikující léčba zpomaluje progresi k SPRS.



Časné zahájení chorobu modifikující léčby (ať již s použitím interferonu beta nebo glatiramer acetátu) zpomaluje progresi od klinicky izolovaného syndromu (CIS) ke klinicky definitivní RS.

### 2.4.3 Záměry zvládání relapsu

Dokonce i při chorobu modifikující léčbě může dojít k relapsu; ten může být v rozsahu od extrémně mírné formy až po velmi závažné postižení, které občas vyžaduje hospitalizaci a podpůrnou péči<sup>6</sup>. Některé relapsy jsou klinicky němé a lze je zjistit pouze vyšetřením MR v době zánětu, takže u osob s RS může docházet k časně ztrátě mozkové tkáně bez zjevných známek poškození.

Záměrem léčby při jejím zahájení je rychle zmírnit zánět a urychlit tak zotavení. Při mnohých epizodách dojde ke spontánnímu zlepšení bez ohledu na léčbu (obvykle léčbu steroidy - viz část 2.4.4). Je důležité zvážit přínosy steroidů v porovnání s možnými nežádoucími účinky léčby; lékaři v průměru léčí pouze 25 % relapsů<sup>7</sup>.

### 2.4.4 Léčba relapsu

#### Léčba steroidy: Principy a účinnost

Léčba steroidy je účinná při zkracování doby trvání relapsů u pacienta a urychlování jeho zotavení<sup>8,9</sup>.



Léčba steroidy je účinná při zkracování doby trvání relapsů u pacienta a urychlování jeho zotavení.

Přípravky na bázi steroidů se používají pro léčení relapsů při RS již déle než 50 let; nejčastěji používanými přípravky jsou methylprednisolon a prednison<sup>8</sup>. Neexistují však žádné důkazy o tom, že léčba steroidy má jakýkoli účinek na průběh onemocnění, a je důležité, aby pacient s RS chápal, že dlouhodobé zotavování z akutního relapsu bude probíhat stejně, ať již užívá nebo neužívá steroidy.



Neexistují žádné důkazy o tom, že léčba steroidy má jakýkoli účinek na průběh onemocnění a je důležité, aby pacient s RS chápal, že dlouhodobé zotavování z akutního relapsu bude probíhat stejně, ať již užívá nebo neužívá steroidy.

Obvyklým lékem pro relapsy je methylprednisolon. Je to syntetický kortikosteroid s dlouhodobým účinkem, který je pokládán za účinnější než kortisol vyrobený z přírodních látek. Pro léčbu akutních relapsů se používají steroidy podávané perorálně i nitrožilně, a i když existují dobré důkazní materiály pro oba způsoby použití, jen málo studií se zabývalo srovnáním nitrožilně a perorálně podávaných léků<sup>8</sup>. Na základě dostupných důkazních materiálů se léčba steroidy podávanými perorálně a nitrožilně jeví jako stejně účinná, a centra pro léčbu RS používají různé způsoby volby jak samotných steroidů, tak způsobu jejich podávání<sup>8,9</sup>.

Steroidy někdy nelze podávat, jestliže má pacient optickou neuritidu; ačkoli jsou imunologické charakteristiky pacientů s RS s optickou neuritidou podobné charakteristikám pacientů s jinými formami relapsu<sup>10</sup>, účinky vysokých dávek methylprednisololu nebyly jednoznačné; některé výsledky naznačovaly zlepšení příznaků na vizuální analogové stupnici, ale nikoli zlepšení zrakové ostrosti<sup>11</sup>. Klinické hodnocení léčby optické neuritidy byla studie s účastí 15 výzkumných center, prováděná v USA pro porovnání účinků prednisolunu (1 mg/kg/den po dobu 14 dnů), methylprednisolunu (250 mg nitrožilně každých 6 hodin po dobu 3 dnů) a placeba. Při tomto klinickém hodnocení bylo zjištěno, že léčba s nitrožilním podáváním vysokých dávek methylprednisololu a s následným perorálním podáváním prednisonu zrychlila zotavení zraku, ale nezlepšila výsledky hodnocení zraku v době 6 měsíců nebo 1 roku ve srovnání s placebem, zatímco léčba pouze perorálně podávaným prednisonem nezlepšila výsledky a byla spojena s vyšší mírou opakovaného výskytu optické neuritidy. U většiny pacientů došlo k úplnému nebo téměř úplnému zotavení 1 rok po atace<sup>12,13</sup>.

Běžně používané léčebné režimy jsou:

- nitrožilní methylprednisolon, 500-1000 mg denně, po dobu 3 až 5 dní, nebo
- vysoké perorální dávky methylprednisololu, 500-2000 mg denně, po dobu 3 až 5 dní<sup>9</sup>.



Obvyklou léčbou pro relapsy jsou vysoké dávky nitrožilně nebo perorálně podávaných steroidů. Centra pro léčbu RS používají různé způsoby volby steroidů (obvykle je to methylprednisolon) a různé způsoby podávání.

Právě probíhající klinické hodnocení porovnává účinky perorálně podávaného methylprednisololu (1400 mg denně po dobu 5 dnů) a nitrožilně podávaného methylprednisololu (1000 mg denně po dobu 5 dnů)<sup>14</sup>.

Neexistují žádné podstatné důkazy ohledně optimální doby podávání steroidů v případě, kdy u pacienta dojde k relapsu. Steroidy se však během epizody relapsu často začínají podávat relativně brzy. Někdy může být dávka v průběhu několika dnů postupně omezována (snižována).

Některé pacienty relaps postihuje tak závažně, že potřebují hospitalizaci a podpůrnou péči<sup>6</sup>; jiné lze ošetřovat doma nebo jako ambulantní pacienty.

Existují určité důkazy o tom, že k zotavení z relapsu napomáhá rehabilitace stejně jako podávání steroidů. Rehabilitace může pro zvládání RS kombinovat různé přístupy, včetně fyzioterapie, pracovní terapie, dietetického poradenství a služeb pro hledání zaměstnání. Relapsy mohou také vést ke změně léčby, například k přechodu na jinou chorobu modifikující léčbu.

#### Vedlejší účinky léčby steroidy

Ne u všech pacientů, kteří podstupují léčbu steroidy v případě relapsu, dochází k vedlejším účinkům. V jedné studii s účastí 55 pacientů, kteří užívali vysoké dávky steroidů, však nežádoucí účinky nastaly u 53 % pacientů<sup>15</sup>.

Mezi nežádoucí účinky steroidů patří:

- účinky na gastrointestinální trakt a nadýmání;
- změna v charakteru spánku/nespavost;
- změny nálady; strach, mánie a deprese;
- celková malátnost;
- kovová chuť v ústech (zvláště během nitrožilního podávání léku a po něm);
- zmatenost;
- retence tekutin.

Mezi jiné, méně běžné, příznaky patří:

- hyperglykémie (vysoká hladina krevního cukru);
- akné;
- přechodné zrudnutí obličeje;
- urogenitální infekce;
- zvýšený tlak krve;
- otoky kotníků a přírůstek tělesné hmotnosti;
- infekce.

Může dojít k dlouhodobým účinkům na kostní densitu, avšak při krátkodobé léčbě to není důvod k obavám<sup>16</sup>.

#### 2.4.5 Role RS sestry

Klíčovou rolí sestry při zvládání relapsu je informovat pacienty o možných nežádoucích účincích léčby steroidy. RS sestra rovněž musí být připravena řešit nežádoucí účinky v případě, že se vyskytnou. Důležitou součástí role RS sestry je také objasňování důvodů, proč se *nemusí* nezbytně podávat steroidy, i když se pacient domnívá, že u něj dochází k relapsu. Sestra rovněž musí pacienta informovat o tom, že ať již užívá nebo neužívá steroidy, bude výsledek stejný. Musí mít také na paměti psychologický dopad efektu „otočných dveří“ při pocitech zármutku a ztráty, i sociálně-ekonomickou zátěž, kterou relaps představuje.



Důležitou rolí sestry při zvládání relapsu je informovat pacienty o možných nežádoucích účincích léčby steroidy.

## 2.5 Shrnutí



- Zvládání akutního relapsu je zaměřeno na zahájení léčby příznaků tak, jak je zapotřebí.
- To může zahrnovat léčbu příznaků, nebo v případě akutních relapsů/exacerbací podávání vysokých dávek steroidů (nitrožilně nebo perorálně).



### Bod reflektivního učení:

Jak zajistíte, aby se pacientům (včetně pacientů léčených ambulantně), u kterých došlo k relapsu, dostalo kromě léčby steroidy také příslušné podpory?

---

---

---

---

---

## 3 Prevence relapsů a progrese onemocnění: chorobu modifikující léčba

### 3.1 Cíle výuky

V této části se budeme zabývat principy choroby modifikující léčby a dostupnými druhy léčby z hlediska jejich bezpečnosti//tolerability a účinnosti, a rovněž rolí sestry před léčbou a v jejím průběhu.

Po zopakování této části budete schopni lépe:



- Souhrnně popsat druhy chorobu modifikující léčby běžně používané pro osoby s RS.
- Rozlišovat mezi imunomodulátory a imunosupresivy.
- Vysvětlit rizika a přínosy léčby.
- Objasnit roli RS sestry při povzbuzování pacienta k aktivní spolupráci při léčbě (konkordanci) a k setrvání v léčbě (adherenci).
- Souhrnně popsat nežádoucí účinky léčby.

### 3.2 Typy chorobu modifikující léčby: imunosupresiva a imunomodulátory

Jak bylo popsáno v Modulu 1 „Porozumění RS“, jedná se o složité onemocnění. Chorobu modifikující léčba je však nyní základním kamenem zvládání onemocnění pro pacienty s RRRS.

Přestože většina pacientů s RS bude potřebovat léčbu existujících nebo nově vznikajících příznaků (viz část Léčba příznaků), chorobu modifikující léčba je používána pro snížení míry výskytu relapsů RS a kumulace postižení. Kromě toho, chorobu modifikující léčba může pomáhat některým pacientům s SPRS a překrývajícími se relapsy (např. léčba IFN $\beta$ -1b) nebo s rychle se zhoršující SPRS či RPRS (např. léčba mitoxantronem).



Chorobu modifikující léčba se používá pro snížení míry výskytu/zpomalení relapsů RS a kumulace postižení.

Máme nyní důkazy nasvědčující tomu, že časná intervence, například s použitím interferonu beta nebo glatirameru u pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS), může oddálit začátek klinicky definitivní RS<sup>17,18</sup>.

Při těchto běžných léčbách se léky podávají parenterálně, a pacient si je může podávat sám (např. interferon beta, glatiramer acetát), nebo mu je může podávat zdravotnický pracovník (např. natalizumab). Novější léky, především pak fingolimod, se však podávají perorálně.

Starší chorobu modifikující léčba používala konvenční imunosupresiva, která redukuje aktivitu

imunitního systému, čímž snižují zprostředkované autoimunitní účinky, které jsou základem patogeneze RS. Taková léčba však také snižuje schopnost imunitního systému reagovat na cizí antigeny. To může zvýšit nebezpečí infekcí a potenciálně i některých malignit<sup>19</sup>.



Imunosupresiva redukují aktivitu imunitního systému, čímž snižují zprostředkované autoimunitní účinky, které jsou základem patogeneze RS.

Přestože se stále vyhodnocuje použití některých konvenčních imunosupresiv pro léčbu RS, a mitoxantron (část 3.9) má imunosupresivní účinky, nyní se v oblasti chorobu modifikující léčby soustřeďuje pozornost na imunomodulátory. Imunomodulátory působí tak, že potlačují specifická stádia autoimunitní odpovědi a v ideálních případech umožňují imunitnímu systému působit proti cizím antigenům.

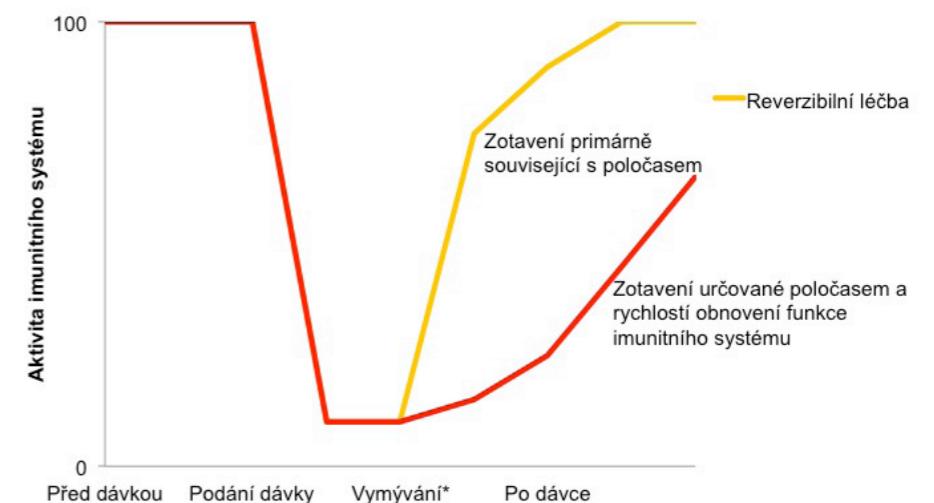


Imunomodulátory působí tak, že potlačují specifická stádia autoimunitní odpovědi a umožňují imunitnímu systému působit proti cizím antigenům.

V současnosti schválené typy chorobu modifikující léčby zahrnují imunomodulátory interferon beta a glatiramer acetát a rovněž novější, specifitější imunosupresiva - fingolimod a natalizumab.

Dalším důležitým konceptem je reverzibilita účinku chorobu modifikující léčby. Mnohé imunomodulátory jsou aktivní pouze v době, kdy je lék přítomen v těle; to znamená, že jakmile se chorobu modifikující léčba zastaví a hladiny léku poklesnou pod hodnotu vykazující jakoukoli aktivitu, účinky na imunitní systém jsou ztraceny. Naproti tomu při léčbě, která má irreverzibilní účinek (například léčba imunosupresivy, která inhibuje syntézu lymfocytů), musí nastat nejen pokles koncentrací léku pod léčebné úrovni, ale také obnovení funkce imunitního systému (například prostřednictvím produkce nových lymfocytů) (obr. 1).

#### Hypotetický model: Reverzibilita chorobu modifikujících léčeb a účinky na obnovení funkce imunitního systému



\*rychlosť obnovení funkce po podávání „reverzibilního“ přípravku bude záviset na době přetrvávání jejich „terapeutických“ hladin v krvi

Obr. 1 – Hypotetický model obnovení funkce imunitního systému: Důležitost reverzibilita

U chorobu modifikujících léčeb s irreverzibilním účinkem je nutno nejen čekat na pokles koncentrací léku na „subterapeutickou“ úroveň, ale také na přirozené obnovení funkce imunitního systému (například na produkci nových buněk imunitního systému). U chorobu modifikujících léčeb s reverzibilním účinkem jsou účinky ztraceny, jakmile je lék „vymyt“ z těla (Obr. 1). Tabulka 1 uvádí přehled doporučení při přechodu na použití/z použití v současnosti schválených chorobu modifikující léků (podle označení EMEA). Příslušné farmaceutické společnosti mohou poskytovat dodatečné informace a doporučení. Jednotlivá centra pro léčbu RS také mohou mít své vlastní léčebné protokoly. To může ovlivnit doporučení pro pacienty při změně chorobu modifikující léčby.

Přípravek	Při přechodu „na tento lék“	Při přechodu „z tohoto léku“	Odkazy
<b>Interferon beta</b>	Žádná konkrétní doporučení	Není zde žádny konkrétní protokol a většinou se nepokládá za nezbytný „odpočinek od léku“ při přechodu na jiný lék, pokud se nevyskytly související nežádoucí účinky, které by se při zahájení nové léčby mohly zhoršit (např. neutropenie).	Souhrn údajů o přípravku pro léky Gilenya a Tysabri <sup>20,21</sup>  Osobní sdělení - Biogen Idec UK
<b>Glatiramer acetát</b>	Žádná konkrétní doporučení	Není zde žádny konkrétní protokol a většinou se nepokládá za nezbytný „odpočinek od léku“ při přechodu na jiný lék, pokud se nevyskytly související nežádoucí účinky, které by se při zahájení nové léčby mohly zhoršit (např. neutropenie).	
<b>Fingolimod</b>	Pacienti mohou přejít na tento lék přímo z IFNβ nebo glatiramer acetátu, pokud nejvíce žádné známky s léčbou souvisejících anomalií (např. neutropenie).  Vzhledem k dlouhému poločasu natalizumabu a riziku souběžných imunitních účinků až po 2-3 měsíce po ukončení léčby natalizumabem je nutno při přechodu pacienta z natalizumabu na jiný lék postupovat opatrně.  Při přechodu z imunosupresiv musíme zachovávat opatrnost, abychom zabránili dodatečným imunosupresivním účinkům.	Po ukončení podávání fingolimu je před zahájením jiných druhů léčby nezbytný interval 2 měsíců bez léčby. Počty lymfocytů se postupně vrátí do normálního rozsahu hodnot během 1-2 měsíců od zastavení léčby.	Souhrn údajů o přípravku <sup>20</sup>
<b>Natalizumab</b>	Pacienti mohou přejít na tento lék z IFNβ nebo glatiramer acetátu, pokud nejvíce žádné známky s léčbou souvisejících anomalií (např. neutropenie).  Ujistěte se, že nedochází k žádné imunosupresi u pacientů, kteří dostávali imunosupresiva s dlouhodobým účinkem (např. mitoxantron, azathioprin).	Tyto účinky (např. zvýšený počet lymfocytů v krvi) přetrávají po 12 týdnů po poslední dávce.  Přestože kombinované použití natalizumabu s IFNβ a glatiramer acetátem nevyvolalo žádné obavy ohledně bezpečnosti, musíme pečlivě zvážit podávání imunosupresiv během „vymývacího“ období vzhledem k riziku dodatečných účinků.	Souhrn údajů o přípravku <sup>21</sup>

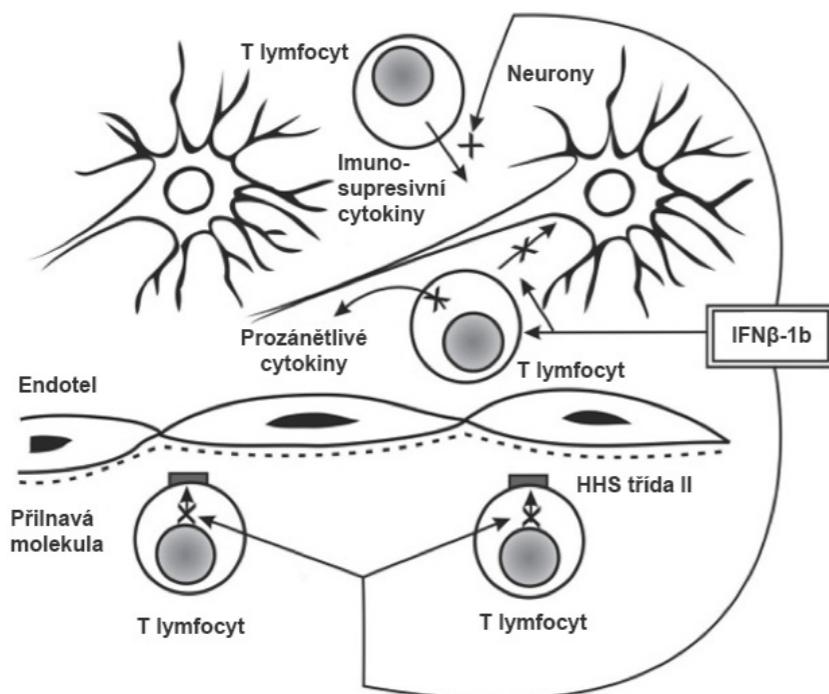
Tabulka 1 – Navrhované protokoly při přechodu na použití/z použití v současnosti schválených chorobu modifikující léků (podle označení EMEA, pokud není uvedeno jinak; jednotlivá centra pro léčbu mohou vydávat svá vlastní doporučení)

### 3.3 Mechanismy působení chorobu modifikující léčby

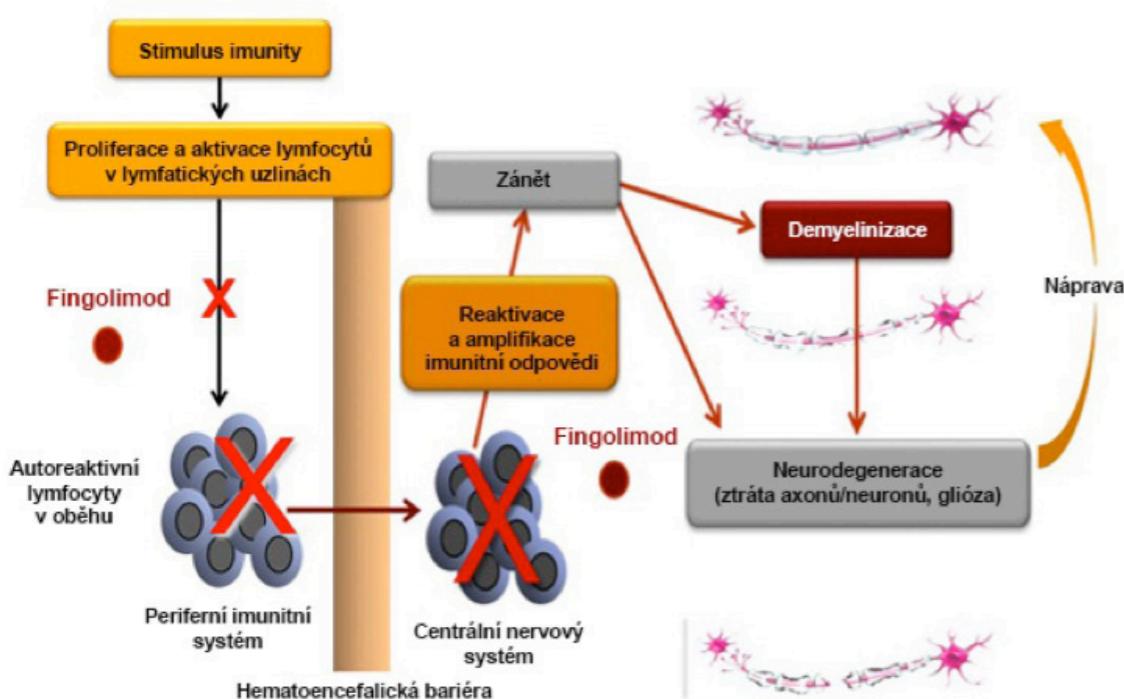
Pochopení mechanismů působení chorobu modifikující léčby nám také umožní chápout její případné účinky. Schválené druhy léčby RS působí různým způsobem (jak souhrnně ukazuje Tabulka 2).

Léčba	Imunomodulátor nebo imunosupresivum	Předpokládaný mechanismus působení
<b>Interferon beta (1a a 1b) (obr. 2)</b>	Imunomodulátor	Interferon typu I s protivirovými a protizánětlivými vlastnostmi.  Inhibuje aktivaci T buněk a snižuje pronikání zánětlivých buněk hematoencefalickou bariérou <sup>22</sup> .
<b>Glatiramer acetát</b>	Imunomodulátor	Převádí Th lymfocyty z fenotypu Th1 na predominanci fenotypu Th2.  Mění signály v receptoru T buňky <sup>23</sup>
<b>Fingolimod (obr. 3)</b>	Selektivní imunosupresivum	Inhibuje migraci imunitních buněk prostřednictvím své interakce s receptory sifingosin-1-fosfátu (S1P). S1P se váže na receptory S1P na lymfocytech a signalizuje jim příkaz, aby opustily lymfatické uzliny a dostaly se do krevního oběhu <sup>24</sup> . S1P také reguluje různé buněčné funkce, jako přežívání a proliferaci <sup>25</sup> .  Fingolimod působí jako antagonist receptoru S1P, brání vázání S1P a brání migraci lymfocytů z lymfatických uzlin. Tyto lymfocyty však mohou stále reagovat na systémovou infekci <sup>26-29</sup>
<b>Natalizumab</b>	Selektivní imunosupresivum	Monoklonální protilátka proti integrinu $\alpha_4\beta_1$ , což je protein na povrchu lymfocytů. Integriny $\alpha_4\beta_1$ vyvíjejí interakci s vazkulární adhezivní molekulou 1 (VCAM-1) umožňující adhezi lymfocytů na endotel cévy.  Natalizumab brání migraci zánětlivých lymfocytů skrze hematoencefalickou bariéru do CNS <sup>30</sup>
<b>Mitoxantron</b>	Imunosupresivum	Inhibuje buněčné dělení T buněk a makrofágů a blokuje tak replikaci těchto buněk. Redukuje prozánětlivé cytokiny Th1 a snižuje prezentaci抗原 <sup>31</sup>

Tabulka 2 – Mechanismy působení chorobu modifikující léčby



Obr. 2 – Mechanismus působení interferonu beta-1b



Chun & Hartung, Clin Neuropharmacol 2010; 33: 91–101  
Mehling et al, Neurology 2010; 75: 403–10  
Aktas et al, Nature Reviews 2010; 6: 373–82

Obr. 3 – Interakce fingolimodu s klíčovými imunitními jevy v patologii RS



## Rady pro sestry

Jakým způsobem a kdy byste vysvětlili rizika a přínosy chorobu modifikující léčby někomu, kdo se má rozhodnout, jakou léčbu podstoupí?

Snažím se vysvětlit rizika a přínosy chorobu modifikující léčby pacientovi s RS v době, kdy je schopen soustředit se a vnímat tyto informace, kdy není unaven a kdy jej někdo doprovází.

Pro bližší ilustraci těchto informací často popisují mechanismus působení léku, například s použitím pomůcek dodaných pro tento účel společností, která některý konkrétní lék vyrábí. Většina společností má k dispozici podobné pomůcky a sestra může použít tu z nich, která jí připadá nevhodnější.

Snažím se také vždy dát pacientovi s RS písemné materiály a informace pro objasnění bodů našeho rozhovoru o chorobu modifikující léčbě, aby si je mohl vzít s sebou domů. Tyto materiály mají také obsahovat údaje o zacházení s léky, o způsobu a frekvenci jejich podávání, o možných nežádoucích účincích a o tom, jak tyto účinky sledovat. Farmaceutické společnosti často dodávají brožury, které můžete dát pacientovi.

- Jakým způsobem byste nejlépe zkontovali, zda Vám pacient rozumí a zda je schopen smysluplně se podílet na rozhodnutí o své léčbě?

RS sestra se musí ujistit, že pacient s RS chápe poskytnuté informace, je si plně vědom případných nežádoucích účinků a ví, co dělat v případě jejich výskytu. Způsob a načasování sdělení těchto informací jsou velmi důležité - snažte se nezahrnout pacienta přílišným množstvím údajů, protože to jen sníží jeho schopnost je vnitřně zpracovat a porozumět jím. Sestra se může přesvědčit, že jí pacient rozumí, když jej požádá o zopakování sdělených informací vlastními slovy. RS sestra se také může přesvědčit, zda pacient informacím porozuměl, při jeho další návštěvě. To dá pacientovi s RS možnost přečíst si brožury, přemýšlet o nabytých informacích a učinit informované rozhodnutí o léčbě.

V současnosti se také zkoumá řada **hodnocených léčiv** s novými mechanismy působení.

### 3.4 Role RS sestry při poskytování podpory pacientům, podstupujícím chorobu modifikující léčbu: obecné koncepce

#### 3.4.1 Role RS sestry při povzbuzování pacienta k aktivní spolupráci při léčbě (konkordanci)

Pacienti, kteří neužívají své chorobu modifikující léky podle pokynů, mohou ohrozit své zdraví v budoucnosti a zvýšit riziko většího počtu relapsů, což může vést k invaliditě a větší potřebě dlouhodobé zdravotní péče. Podle nedávné studie přibližně polovina pacientů s RS přestala se svou chorobu modifikující léčbou do 2 let od zahájení podávání léků<sup>40</sup>.

V prospektivní studii z r. 2010 používající objektivní metody posuzování adherence (setrvání v léčbě) bylo navíc zjištěno, že přibližně jedna pětina pacientů s RS vyneschává více než 20 % svých plánovaných dávek léků<sup>41</sup>. Důvody souvisí s nepředvídatelným vývojem onemocnění, fyzickým postižením, pocity beznaděje a kognitivním postižením, stejně jako se skutečností, že chorobu modifikující léčba nemá okamžité výsledky.

Nedávno se přístup změnil od paternalistického postoje zdravotníka, předepisujícího léky a vyžadujícího od pacienta dodržování plánu léčby, směrem k vytváření partnerských vztahů s pacientem, který potřebuje informace, než dospěje k informovanému rozhodnutí o tom, zda začne užívat léky (tato spolupráce se označuje pojmem konkordance). Konkordance předpokládá vzájemné pochopení mezi zdravotníkem a pacientem ohledně plánu léčby; východiskem je, že pacient aktivně a ochotně spolupracuje s klinickým odborníkem a zodpovědně se podílí na své vlastní zdravotní péči. Informovaný pacient dokáže pochopit jakékoli přínosy a rizika, která mohou, nebo nemusí být v rozporu s jeho vlastním přesvědčením a postoji.

Pacientova konkordance/adherence při chorobu modifikující léčbě je otázka, na níž se musíme zaměřovat od stanovení diagnózy po celou dobu vývoje nemoci. Je také velmi důležité, aby pacienti užívající perorální léky v důsledku toho nepodceňovali své onemocnění a důležitost léčby. Musíme pacientovi s RS vysvětlit důležitost spolupráce a setrvání v léčbě, tedy konkordance/adherence, a také skutečnost, že musí „brát vážně“ svou diagnózu a chorobu modifikující léčbu.



Musíme pacientovi s RS vysvětlit důležitost spolupráce a setrvání v léčbě, tedy konkordance/adherence, a také skutečnost, že musí „brát vážně“ svou diagnózu a chorobu modifikující léčbu.

Je proto důležité, aby RS sestra byla připravena vysvětlit pacientovi chorobu modifikující léčbu, což může také znamenat vysvětlit mu mechanismus působení nebo nežádoucí účinky léků (viz další části).

První krok při povzbuzování pacienta ke konkordanci je poskytování informací. Podle jedné studie bylo méně než 50 % pacientů spokojeno s informacemi, které jim byly sděleny ohledně vedlejších účinků a řízení užívání jejich léků<sup>42</sup>. Než pacient zahájí chorobu modifikující léčbu, zdravotníci musí pacientovi a jeho rodině objasnit, jaký je průběh onemocnění. Při této edukaci pacienta a jeho rodiny musíme klást důraz na stanovení cílů zpomalujících

#### Hodnocených léčiv

Léčba	Předpokládaný mechanismus působení
<b>Alemtuzumab</b>	Humanizovaná monoklonální protilátká (mAb) namířená proti antigenu CD52 exprimovanému na povrchu T a B lymfocytů, monocytů, makrofágů a eosinofilů, ale nikoli kmenových buněk. Působí depleci cilových buněk prezentujících antigen, což vede k rychlému odstranění T buněk z krve, kostní dřeně a orgánů. Vazbou na CD52 tak dochází k depleci cilových buněk, což vede k déle trvající imunosupresi <sup>32</sup>
<b>Dacizumab</b>	Blokuje IL-2 vázající doménu alfa-řetězce receptoru IL 2 (CD25). Receptor IL-2 se podílí na aktivaci T buněk.
<b>Laquinimod</b>	Pravděpodobně moduluje rovnováhu Th1 a Th2 lymfocytů a indukci transformujícího růstového faktoru b. Může vyvolat snížení odpovědi na stimulaci hlavního histokompatibilního systému II, chemokinů T lymfocytů v mononukleárních buňkách periferní krve a snížení odpovědí TH17. Redukce periferních monocytů <sup>33</sup>
<b>BG 12</b>	Přesný mechanismus působení dosud není zcela jasný. Pokusy <i>in vitro</i> ukazují následující: Změna odpovědi Th lymfocytů z fenotypu Th1 na fenotyp Th2 <sup>34</sup> Modulátor oxidativního stresu <sup>35-37</sup> Snižuje akumulaci krevních leukocytů <sup>38</sup> Tyto údaje napovídají, že BG 12 může mít jak neuroprotektivní, tak protizánětlivý účinek.
<b>Teriflunomid</b>	Inhibuje mitochondriální enzym zvaný dihydroorotát. Cytostatický účinek na proliferaci T a B buněk. Redukuje tvorbu cytokinů. Narušuje interakci mezi T buňkami a antigen prezentujícími buňkami (APC) <sup>39</sup>
<b>Rituximab</b>	Monoklonální protilátká, zaměřující se na CD20 a působící depleci CD20, což je antigen prezentovaný na pre-B buňkách a zralých B buňkách, ale nikoli na buňkách produkujících protilátky v plazmě nebo na kmenových buňkách v kostní dřeni. Redukuje počet B buněk v oběhu <sup>32</sup>

Tabulka 2s – Chorobu modifikující léčby pro RS, které jsou předmětem výzkumu

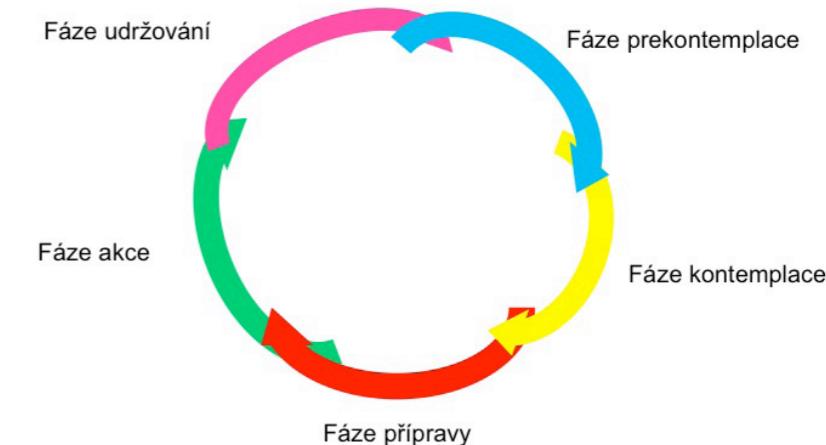
progresi postižení a snižujících četnost relapsů a poruch zjištěných při vyšetření magnetickou rezonancí. Pacient, který dobré rozumí svému onemocnění, je schopen lépe rozhodovat o své léčbě a bude mít pravděpodobně realističtější očekávání, co se týče jejich výsledků.

Při rozhodování o zahájení chorobu modifikující léčby je nutno s pacientem projednat schválené možnosti léčby, způsoby a harmonogramy podávání léků, stejně jako případné vedlejší účinky. V této fázi má zásadní význam kompletní edukace pacient a jeho rodiny, aby si mohli vytvořit realistická očekávání a diskutovat o účinných strategiích zvládání nemoci<sup>43</sup>.

Edukace pacientů s RS je pro RS sestru strategií pomáhající zajistit pacientovu konkordanci prostřednictvím poskytování srozumitelných informací, předvádění způsobu podávání léků, a vysvětlování přínosů i možných vedlejších účinků léků. Mnozí pacienti s chronickým onemocněním mají určité pochyby o léčích, a tento postoj může být ještě výraznější, když přínosy nejsou zřejmé nebo jsou ve vzdálené budoucnosti, a léky nemají bezprostřední účinek<sup>44</sup>. Často se chorobu modifikující léčba předepisuje pacientům s RS v době, kdy jsou v remisi nebo nemají žádné příznaky. Musíme jim proto vysvětlit mechanismus působení snižujícího výskyt relapsů, stejně jako skutečnost, že léky nemají žádný okamžitý přínos, protože tento přínos se projeví pouze jako snížení počtu relapsů. Když to pacienti nepochopí, mohou mít nerealistická očekávání ohledně léčby a může pro ně být těžké vyrovnávat se s vedlejšími účinky, což často vede k tomu, že léky přestanou užívat.

Munschauer a Weinstock-Guttman<sup>45</sup> uvádějí, že používání transteoretického modelu změny povzbuzuje pacienty k setrvání v chorobu modifikující léčbě. Model se zakládá na názoru, že postoje a přesvědčení jednotlivce jsou dynamické a ke změně konkordance při léčbě může dojít v jakékoli fázi (obr. 4). RS sestra může v kterékoli z následujících fází ovlivnit změnu v konkordanci poskytnutím informací zvolených podle přístupu individuálního pacienta:

- **Fáze prekontemplace:** RS sestra poskytuje informace, které pacientovi pomáhají pochopit jeho onemocnění, a povzbuzuje jej k tomu, aby slovně vyjádřil jakékoli překážky léčby zakládající se na nedostatku znalostí nebo osobních postojích.
- **Fáze kontemplace:** Během této fáze sestra poskytuje informace, které pacientovi umožní pochopit proces chorobu modifikující léčby, stejně jako její potenciální přínosy a profil vedlejších účinků.
- **Fáze přípravy:** Sestra může posoudit potřeby zvyšování znalostí u daného pacienta a naplánovat individuální vzdělávání pacienta s použitím učebních pomůcek.
- **Fáze akce:** Sestra bude muset během prvních 3-6 měsíců v pravidelných měsíčních intervalech (nebo častěji, je-li to zapotřebí) kontrolovat, jak pacient zvládá léčbu, sledovat výskyt jakýchkoliv vedlejších účinků a posoudit techniku pacienta při podávání injekcí.
- **Fáze udržování:** Tato fáze nastává, když během pravidelných kontrolních návštěv v intervalech 3-6 měsíců lze učinit závěr, že pacient zachovává konkordanci při léčbě. Sestra může posoudit jakékoli problémy, které se u pacienta vyskytují a které v případě, že nebudou řešeny, mohou vést k tomu, že pacient léčbu zastaví.



Obr. 4 – Transteoretický model změny, který může pomoci zajistit pacientovu konkordanci<sup>45</sup>

Jsou období, kdy se pacient může z různých důvodů cítit odrazen od dalšího pokračování v chorobu modifikující léčbě, například v důsledku lokální kožní reakce nebo opakujících se příznaků podobných chřipce. RS sestra musí v takovém období pacientovi pomoci a povzbuzovat jej, aby pokračoval v léčbě. Pro pacienty s nižší úrovní soběstačnosti bude taková individuální podpora přínosem. Můžeme jim doporučit, aby si vedli pravidelný deník, a tyto denní zápisů pak můžeme prohovořit při každé návštěvě. Podrobnější popis jakýchkoliv nepříjemných vedlejších účinků nebo problémů může pacientům poskytnout vědomí závazku a kontroly. Pocit, že mají své užívání léků pod kontrolou, dává pacientům s RS při léčbě lepší možnosti rozhodování a pomáhá zajistit jejich konkordanci.

RS sestra má významnou roli při poskytování pomoci pacientům s RS při užívání jejich chorobu modifikujících léků podle pokynů. Může například zaškolenit pacienta v podávání injekcí, a poskytovat mu proaktivní rady a podporu v případě nežádoucích účinků. RS sestra si může vyhradit čas na to, aby pacientovi předvedla a naučila jej, jak si podávat subkutánní nebo intramuskulární injekce. Podle jedné studie RS sestry mohou vynaložit až pět hodin času na učení pacienta technikám podávání injekcí a zvládání vedlejších účinků, ať již u něj doma, nebo ve zdravotnickém zařízení<sup>46</sup>. Pacient se tak obeznámí s prováděním tohoto úkonu v uvolněném prostředí a může si tyto techniky procvičovat. Sestře to také umožňuje pozorovat, zda pacient projevuje jakékoli problémy s manuální zručností nebo kognitivními problémy, které mohou mít dopad na jeho konkordanci a zvládání onemocnění. Důležitou rolí RS sester je rovněž pomocí osvědčených kontrolních strategií zajistit konkordanci (adherenci) pacientů při užívání předepsaných léků, ať již perorálně nebo ve formě injekcí.



## Rady pro sestry

### Jaké jsou užitečné techniky napomáhající ke konkordanci při léčbě?

Jednoduchým počátečním krokem pro povzbuzení pacientů s RS k adherenci (tedy setrvání v léčbě) je objasnit jim nezbytnost této léčby, ale zajistit také, aby jejich očekávání byla realistická. Správná úroveň poradenství pro pacienta před zahájením léčby může předejít pozdějším problémům s adherencí.

Musíme pacienty s RS informovat, že léky, které máme k dispozici, u nich sníží výskyt relapsů, a relapsů, a přestože RS nevyléčí, díky menšímu počtu relapsů a oddálení progrese jím pomohou zachovat si své funkce a kvalitu života.

Pacienti s RS, kteří jsou v remisi, musí také chápát, že přestože u nich nemusí nastávat projevy progrese onemocnění, jejich choroba může být aktivní na subklinické úrovni, a pokračování v léčbě je proto nezbytné pro snížení celkového zasažení chorobou.

Objasňování způsobů podávání injekcí a také toho, co lze rozumně očekávat od léčby i od samotné RS, je klíčová strategie pro úspěšné zachování adherence k léčbě, a tedy něco, co musíme dělat průběžně.

Musíme také opakovaně zdůrazňovat, jak důležitý je režim léčby a adherence. Další užitečnou strategií je získat ke spolupráci rodinu a přátele, aby mohli pacientovi poskytovat podporu.

Při zajišťování konkordance během léčby musí mít sestra na paměti následující:

- Dva hlavní důvody, proč lidé s RS přestávají se svou léčbou, jsou nežádoucí účinky a nedostatečná účinnost léků. Nežádoucí účinky vedou k zastavení léčby pacientem dříve než nedostatek účinnosti. Nebyl stanoven žádný konkrétní ukazatel, který by nám umožnil zjistit, zda chorobu modifikující léčba optimálně působí na daného pacienta s RS.
- Někteří lidé předpokládají, že na ně léčba nepůsobí, když jejich současné příznaky neustoupí ani po pravidelných injekcích chorobu modifikujících léků, nebo když se u nich projeví nové příznaky. Tento názor na nedostatek účinnosti může povstat z nerealistických očekávání ohledně léčby.

### 3.4.2 Role RS sestry při zvládání vedlejších účinků léčby

Vedlejší účinky léků na RS mohou ovlivnit konkordanci při dodržování předepsaných režimů léčby, když si pacienti nejsou vědomi možných vedlejších účinků a nevědí, jak se s nimi vyrovnávat. Sestry mají podstatnou roli při objasňování možných vedlejších účinků pacientům, stejně jako při jejich prevenci a minimalizování. Často se pacienti zdráhají zahájit chorobu modifikující léčbu kvůli případným vedlejším účinkům, které mohou narušovat jejich každodenní život. Když pacienty ujistíte, že existuje mnoho možností zvládání vedlejších účinků, je to často první krok k zahájení léčby.

RS sestra se musí ujistit, že osoba s RS si je plně vědoma všech případných nežádoucích účinků léků a ví, co dělat v případě jejich výskytu. Mezi nejčastější vedlejší účinky spojené s léčbou IFNβ patří reakce v místě vpichu a příznaky podobné chřipce. K méně obvyklým vedlejším účinkům patří poruchy krve, deprese, vysoký krevní tlak, nevolnost a zvracení, zvýšení hladiny jaterních enzymů, kožní reakce a spasticita. Jiné vedlejší účinky se vyskytují vzácněji a vzhledem k rozdílu v různých chorobu modifikujících léčbách je vždy užitečné prostudovat preskripční informace pro každý lék.

Nejčastější vedlejší účinky spojené s glatiramer acetátem jsou bolest a reakce v místě vpichu a příznaky, kterým se běžně říká „postinjekční syndrom“, sestávající z bolesti na hrudi, bušení srdce a úzkosti. Mezi další účinky patří návaly horka, sevření hrdla a kopřívka. Tyto příznaky jsou obvykle přechodné a nevyžadují zvláštní léčbu<sup>47,48</sup>. Je důležité, aby sestra objasnila tyto možné reakce pacientům a lidem, kteří jim poskytují podporu. Musí se snažit relaxovat, zhluboka dýchat, a počkat, až reakce odezní, obvykle asi 15 minut.

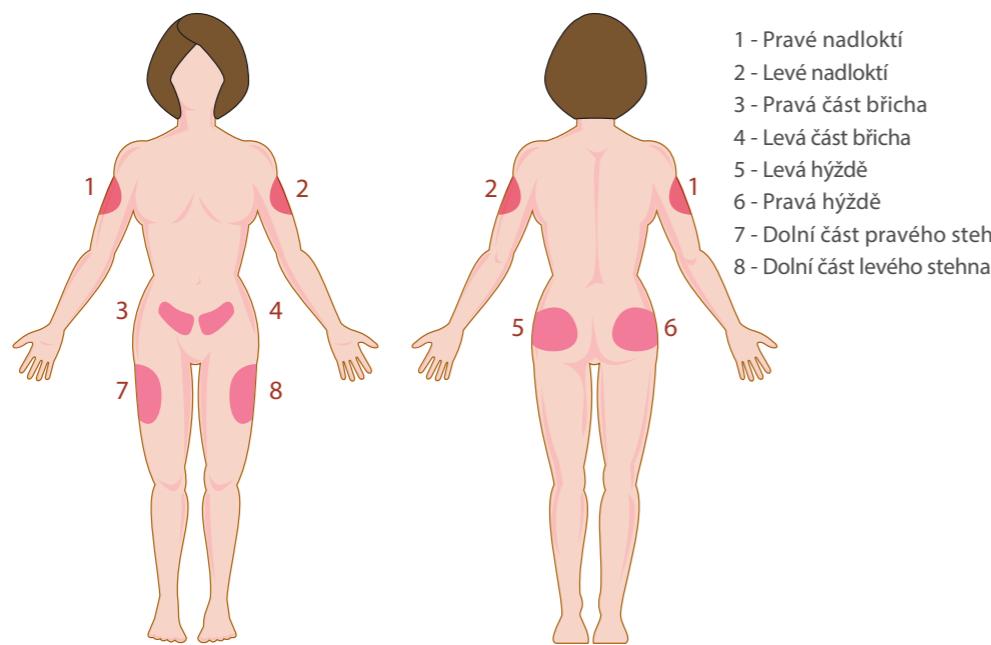
#### 3.4.2.1 Reakce v místě podání injekce

Mezi reakce v místě vpichu patří zarudnutí, otok, modřiny, pálení a bolest. Zpravidla jsou tyto reakce způsobeny tím, že jehla není suchá. I malé množství léku odkapávající z hrotu jehly může být velmi dráždivé pro pokožku, když jí proniká další část jehly. Zavedení technologií autoinjektorů usnadnilo podkožní injekce a zvýšilo spokojenost pacientů<sup>49</sup>. Pacienty je však přesto nutno naučit správnou techniku podávání injekcí a strategie pro omezení reakcí v místě vpichu. Mezi techniky úspěšně používané ke snížení nebo prevenci reakcí v místě podání injekce patří rutinně střídat místa vpichu, nechat lék zahrát na pokojovou teplotu a ochladit nebo zahřát místo vpichu před podáním injekce<sup>47,48</sup>. K prevenci bolesti v místě vpichu lze také použít lokální anestetika<sup>50</sup>.

#### 3.4.2.2 Léčba bolesti a kožních reakcí

Bolest v podobě citlivosti na dotyk se může projevit okamžitě po injekci a/nebo 24-48 hodin po injekci. Po injekcích IFNβ-1a a 1b byly hlášeny bolesti svalů. Glatiramer acetát a IFNβ někdy vyvolávají přechodný pocit pálení, který však jen vzácně vede k zastavení léčby. Glatiramer může vyvolat lokální zarudnutí, svědění nebo zánět. Někteří pacienti hlásili, že se jim vytvořila ztvrdlá místa pod kůží provázená bolestí, ale jedná se zpravidla o mírný příznak, který časem odezní. Pro léčbu těchto vedlejších účinků má RS sestra k dispozici celou řadu možností. RS sestra by měla pacientovi s RS poradit následující:

1. Zajistit používání správné techniky podávání injekcí.
2. Zajistit střídání místa podání injekce a nepoužívat stejné místo vpichu nejméně sedm dní (obr. 5).
3. Přikládat na místo vpichu led před a po injekci - ale nevstříkovat ledový roztok, ten je nutno nechat nejdříve zahrát na pokožovou teplotu.
4. Jemně masírovat místo vpichu pro rozptýlení roztoku, ale netřít je.
5. Vstříkovat injekce pouze do zdravé tkáně a po několika hodinách zkонтrolovat, zda pokožka není zarudlá, citlivá nebo oteklá.
6. Používat adaptéry na injekční lahvičky, jsou-li k dispozici.
7. Nevystavovat nadměrně místo vpichu slunečnímu nebo ultrafialovému světlu.
8. Užívat paracetamol nebo ibuprofen, pokud to lékař dovolí.



Obr. 5 – Místa podávání injekcí

Nekróza v místě vpichu (rozklad tkáně pokožky) je vzácná kožní reakce, kterou však nesmíme ignorovat, protože může způsobit komplikace, jako je infekce a ztráta tkáně. Musíme zahájit vhodnou lokální léčbu na základě počtu bílých krvinek, stádia vývoje rány a přítomnosti nebo absence infekce; v případě infekce může být zapotřebí podávat antibiotika. Pokud se tyto zákonky nesetkají s úspěchem a nekróza v místě vpichu je stále problém, může být nutné pozastavit nebo změnit léčbu.



## Rady pro sestry

Co potřebuje znát pacient s RS, když se má naučit samostatně aplikovat injekce - techniky vlastního podávání injekce, tipy pro snížení rizika infekce, střídání místa vpichu apod.?

Pacientova adherence k injekční léčbě RS je problematika, na kterou se musíme zaměřovat od stanovení diagnózy po celou dobu vývoje nemoci. Když je pacientům s RS řečeno, že si mají samostatně podávat injekce, jejich reakce jsou často strach, vyhýbání se léčbě, úzkost, autonomní reakce a znechucení. Někteří lidé s RS si nechtějí sami aplikovat injekce a spolehají na to, že jim budou injekce podávat členové jejich rodiny. Závislost na jiné osobě při podávání injekcí může být překážkou adherence k léčbě, protože omezuje pacientovu nezávislost a zvyšuje pravděpodobnost vynechání injekcí, když dotyčný člen rodiny není k dispozici.

Vždy se snažím dát pacientům písemné informace a/nebo DVD se vzdělávacími materiály o technice podávání injekcí, střídání místa vpichu a kožních problémech, které se mohou vyskytnout, i o tom, jak je zvládat. Musíme také vzít v úvahu, že schopnost učení souvisí s myšlením a pracováním informací

- Jak může sestra při této edukaci pacienta postupovat?

Zaškolování pacienta s RS k samostatné aplikaci injekcí se zakládá na individuálním a nestrukturovaném přístupu. Je důležité snažit se zvolit správný styl vysvětlování pro daného pacienta s RS a mít s ním vztah zakladající se na vzájemných sympatiích. Když je pacient s RS motivován, má zájem a sám se předem obeznámil s poskytnutými materiály, je to dobrý začátek.

Pokud možno navštivte pacient doma - je to prostředí, ve kterém se pacient s RS cítí bezpečně. Nebudou Vás také rozptylovat jiné věci a úkony, které jinak musíte provádět. Poskytne Vám to rovněž dostatek času a pacient nebude neklidný. Snažte se, aby se Vašeho výkladu zúčastnila i osoba, která žije s pacientem, protože dva lidé slyší a vidí více věcí než jeden člověk.

Optimální je, abyste byli přítomni při nejméně prvních dvou aplikacích injekce. Poté se zeptejte, zda má pacient s RS pocit, že si může podávat injekce bez problémů samostatně. Naplánujte si telefonickou poradu s pacientem na tentýž týden, a poté po 2, 4 a 6 týdnech.

### 3.4.2.3 Léčba příznaků podobných chřipce

Příznaky podobné chřipce se vyskytují u většiny lidí za 2-6 hodin po injekci. Mezi příznaky patří myalgie, bolest hlavy, nevolnost, zimnice, únava a horečka. Příznaky většinou ustoupí během 24 hodin, ale někdy mohou trvat až tři nebo i šest měsíců. Pokud k těmto příznakům dochází, může být užitečné stanovit při zahájení léčby rozvrh postupné titrace. Mnoho pacientů zjišťuje, že když začnou s nízkou dávkou a pomalu ji zvyšují, mohou tak ovlivnit vedlejší účinky a příznaky podobné chřipce často prominou<sup>51</sup>. S lékařem lze projednat i možnost užívání analgetik, a pokud je pacient užívá, lze načasovat jejich užívání tak, aby plně účinkovaly právě v době podání injekce. Lze také načasovat podávání injekce tak, aby se vedlejší účinky projevovaly v době, kdy pacient spí. Pokud tato opatření neúčinkují, může lékař na 3-4 týdny snížit dávku chorobu modifikujících léků, než ji zase postupně zvýší podle toho, jak ji pacient bude snášet.

### 3.4.3 Překážky konkordance a strategie pro jejich překonání

Pacientova schopnost pokračovat v léčbě je ovlivňována velkým množstvím faktorů. Přístup ke klinickým pracovníkům a možnost s nimi komunikovat jsou klíčové aspekty napomáhající konkordanci. Je důležité, aby RS sestra mohla nejen posoudit výskyt „klinických“ projevů a příznaků u pacienta s RS, ale aby mohla pacientovi pomoci také s jeho psychologickými potřebami a problémy. Pouze správné chápání obav a překážek, s nimiž se potýká konkrétní pacient, umožňuje používat účinné strategie pro zajištění konkordance při léčbě (Tabulka 3).

Překážka	Strategie
Nerealistická očekávání	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Připusťte, že se stále mohou vyskytovat relapsy.</li> <li>• Zdůrazněte, že bez léčby mohou být relapsy častější nebo závažnější.</li> <li>• Zdůrazněte, že léčba může pomoci zachovat si normální funkce a kvalitu života.</li> </ul>
Strach z injekcí/jehel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naučte pacienta správné přípravě a technice injekcí.</li> <li>• Snažte se rozptýlit obavy ohledně bezpečnosti injekcí.</li> <li>• Zvažte změnu kognitivní interpretace nebo použití relaxačních technik.</li> </ul>
Nežádoucí účinky	<p><b>Příznaky podobné chřipce</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sdělte pacientovi, jaké konkrétní příznaky může očekávat.</li> <li>• Pomalu zvyšujte dávku, dokud nedosáhnete předepsané dávky.</li> <li>• Doporučte profilaktické užívání acetaminofenu nebo nesteroidních protizánětlivých léků.</li> <li>• Načasujte nebo naplánujte injekce na dny, kdy příznaky budou nejméně rušivé.</li> </ul> <p><b>Reakce/bolest v místě podání injekce</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zajistěte stálé střídání místa podání injekce.</li> <li>• Před injekcí je nutno si pečlivě umýt ruce.</li> <li>• Očistěte místo vpichu alkoholem nebo mýdlem a vodou a nechejte oschnout.</li> <li>• Nechejte lék zahřát na pokojovou teplotu.</li> <li>• Před podáním injekce ochlazujte nebo zahřívejte místo vpichu po 30 až 60 sekund.</li> <li>• Použijte autoinjektoru zajistí kompletní proniknutí jehly a zabrání tak intradermálnímu vstříknutí injekce.</li> <li>• Pro zmírnění bolesti použijte lokální anestetika.</li> </ul>
Falešné uklidnění	Připomeňte pacientům, že i když jsou v remisi, nemoc může být stále aktivní na subklinické úrovni.
Unavenost léčbou	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posilujte pacientovo vědomí významu léčby pro zachování zdraví a kvality života.</li> <li>• Upravte harmonogram injekcí, aby lépe odpovídaly životnímu stylu pacienta.</li> </ul>
Kognitivní deficit / zhoršení jemné motoriky	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doporučte systém připomínek (např. alaromy, poznámky).</li> <li>• Doporučte léčbu s použitím namíchaných roztoků v předplněných injekčních stříkačkách.</li> <li>• Doporučte, aby injekce připravoval a podával člen rodiny pacienta.</li> </ul>
Změna v rodinných poměrech	Promluvte s pacientem o těchto změnách a podle potřeby zařidte domácí pečovatelskou službu.
Změna ve finančních poměrech	Doporučte pacientovi programy finanční pomoci, které nabízejí farmaceutické společnosti.

Tabulka 3 – Překážky konkordance a strategie pro jejich překonání

Pacientky s RS, které podstupují chorobu modifikující léčbu, možná plánují těhotenství. Pro různé chorobu modifikující léčby existují rozličné informace ohledně těhotenství, a RS sestra musí znát aktuální doporučení ohledně antikoncepcí, těhotenství a rizik. Tyto informace se mohou časem měnit s tím, jak se naše znalosti rozšiřují, takže může být nutné požádat o dodatečnou odbornou radu a možná i pravidelně (například každý rok) požádat o nové údaje farmaceutické společnosti.

Společnou povinností zdravotníků i pacientů je vytváření otevřených a upřímných vztahů mezi klinickými pracovníky a pacienty, stanovení realistických očekávání ohledně léčby, a průběžná edukace o RS, technice podávání injekcí a léčbě při výskytu nežádoucích účinků. Zajištění té nejlepší motivace a tím i konkordance u pacientů s dlouhodobou RS jim umožní získat nejvíce přínosů z chorobu modifikující léčby.



## Rady pro sestry

Jak sledujete konkordanci a jak vyhodnocujete postoj pacienta k léčbě: používáte nějaké kontrolní postupy?

Vynechané návštěvy a vyhýbavé odpovědi pacienta naznačují problém s adherencí. Musíme se pacientů s RS ptát, jak zvládají svůj režim léčby, a to pomocí konkrétních otázek, přímočaře, ale bez konfrontace. Nestačí se jen zeptat, zda užívají své chorobu modifikující léky. Měli bychom pacientům s RS klást konkrétní otázky, jako například: „Kolik injekcí jste za minulý měsíc vynechal?“ Nebo: „Musel jste za minulý měsíc vynechat mnoho injekcí, a jakými problémy to bylo hlavně způsobeno?“

Pokud pacient vyjádří problém s adherencí, kliničtí pracovníci musí vyvinout veškeré úsilí, aby s ním pracovali na hledání přijatelného řešení. Někdy může být zapotřebí požádat o pomoc členy rodiny a/nebo přátele. Jindy můžeme potřebovat systém připomínek, například deník užívání léku nebo alarmy, zejména pro pacienty s RS trpící kognitivním postižením. V každém případě musíme zvážit několik různých opatření pro co nejlepší zachování adherence konkrétního pacienta k léčbě, jako je stanovení realistických očekávání, rozptýlení obav z podávání injekcí, léčba a zvládání nežádoucích účinků.



Zajištění té nejlepší motivace a tím i konkordance u pacientů s dlouhodobou RS jim umožní získat nejvíce přínosů z chorobu modifikující léčby.



RS sestra má významnou roli při poskytování pomoci pacientům s RS při užívání jejich chorobu modifikujících léků podle pokynů, ať již se jedná o perorální léky nebo léky ve formě injekce. Může například zaškolit pacienta v podávání injekcí, poskytovat mu proaktivní rady a podporu v případě nežádoucích účinků, a zajistit patřičnou kontrolu.

## 3.5 Interferon beta

### 3.5.1 Úvod

Interferon beta (IFN $\beta$ ) je jeden z nejdéle používaných chorobu modifikující léků při RS. Používá se IFN $\beta$ -1a, stejně jako IFN $\beta$ -1b, a to v různých formách podávaných podkožně (subkutánně - SC) nebo nitrovalově (intramuskulárně - IM). Konkrétní doporučení pro dávkování se liší pro různé přípravky, jak je uvedeno v Tabulce 4.

Generický název	Obchodní název	Cesta podání	Dávka	Frekvence dávkování
IFN $\beta$ -1a	Avonex	IM	30 $\mu$ g	Týdně
	Rebif	SC	22 $\mu$ g nebo 44 $\mu$ g	TIW (třikrát týdně)
IFN $\beta$ -1b	Betaferon Extavia	SC	250 $\mu$ g	EOD (každý druhý den)

Tabulka 4 – Lékové formy interferonu beta pro RS

### 3.5.2 Účinnost

Při klinických hodnoceních s účastí pacientů s různými charakteristikami onemocnění a různými stupni závažnosti při výchozím vyšetření ukázaly pivotní studie pro všechny tři (čtyři) lékové přípravky IFN $\beta$  podobnou účinnost převažující nad placebem (Tabulka 5)<sup>52</sup>. Obecně řečeno, v těchto studiích bylo hlášeno snížení ročního počtu relapsů o přibližně jednu třetinu, se středním časem do prvního relapsu téměř 1 rok, a s přibližně jednou třetinou pacientů bez výskytu relapsů po celou dobu studie.

Přestože tyto údaje neumožňují určit účinek u jednotlivého konkrétního pacienta, můžeme říci, že obecně má pacient o jednu třetinu menší pravděpodobnost výskytu relapsu během 1 roku<sup>52</sup>.



Všeobecně řečeno, léčba s použitím interferonu beta snižuje roční výskyt relapsů o přibližně jednu třetinu, a třetina pacientů nemá relapsy po 2 letech léčby.

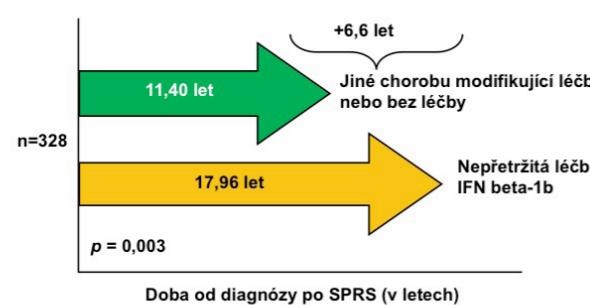
Léčivo	Dávka	Snížení ročního počtu relapsů (%)*	Počet pacientů bez relapsů po dobu 2 let (%)	Střední čas do prvního relapsu	Omezení progrese onemocnění (%)
IFNβ-1a	30 µg IM týdně	32	38	331	37
IFNβ-1a	22 µg SC TIW	29	27	228	23
	44 µg SC TIW	32	32	288	31
IFNβ-1b	250 µg SC EOD	34	31	295	29

Tabulka 5 – Hlavní klinické výsledky z pivotních studií IFNβ při léčbě RRRS \* ve srovnání s placebem<sup>52</sup>

Klinická hodnocení přímo porovnávala lékové formy/dávky IFNβ<sup>53,54</sup> a IFNβ s glatiramerem<sup>55,56</sup>. Existují určité důkazy, že vyšší dávky IFNβ mohou být účinnější než nízké dávky,<sup>53</sup> ale to je sporné<sup>55</sup>. Výběr lékového přípravku IFNβ tedy zpravidla závisí na rozhodnutí lékaře a/nebo pacienta. Pro osoby dávající přednost autoinjektoru může být také důležité otázka dostupnosti přípravků pro podávání injekcí a jejich vlastní preference v tomto směru (když například dávají přednost spíše „technickému“ než „lékařskému“ prostředku)<sup>57,58</sup>.

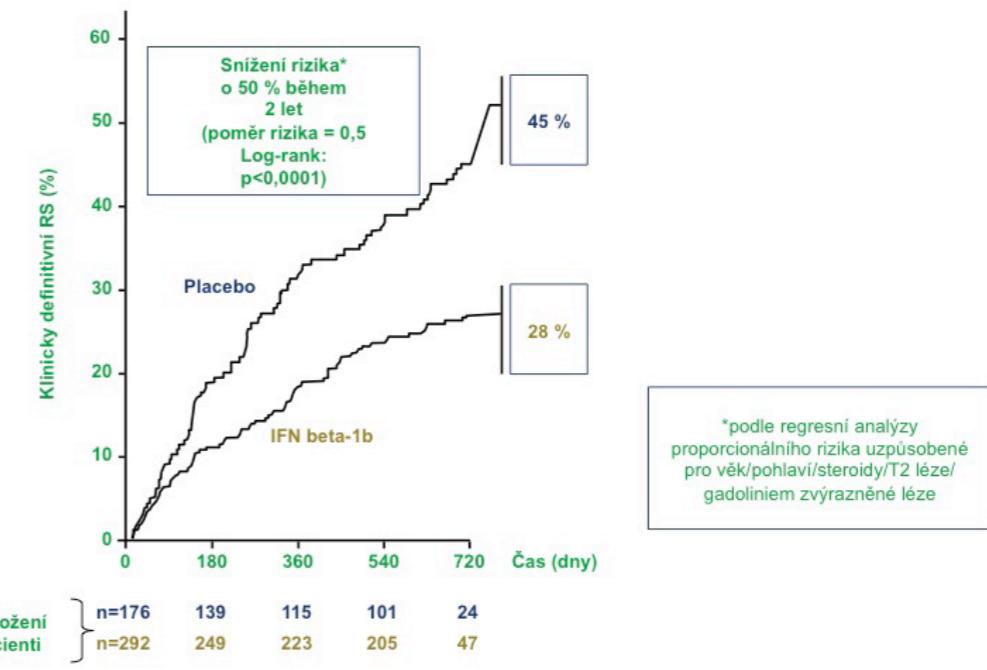
Bylo zjištěno, že dlouhodobé podávání IFN zpomaluje u pacientů s RRRS progresi směrem k SPRS. Například ve „studii s dlouhodobým sledováním“ nastala SPRS u pacientů podstupujících nepřetržitou léčbu přípravkem IFNβ-1b o více než 6 let později (obr. 6)<sup>59,60</sup>.

- U pacientů užívajících IFN beta-1b bylo prokázáno dlouhodobé snížení počtu relapsů během jednoho roku až o 40 % po dobu 17 let.
- Léčba pomocí IFN beta-1b oddálila progresi k SPRS o 6,6 let ve srovnání s jinými chorobu modifikujícími léčbami nebo s pacienty bez léčby.



Obr. 6 – Učinek dlouhodobého podávání přípravku IFNβ na RRRS<sup>59,60</sup>

Bыло проявлено, что ранняя интервенция с использованием IFNβ у пациентов с клинически изолированным синдромом (CIS) привела к отдалению начала клинически definitivní RS; в одной из исследований это было на 50% в течение периода 2 лет<sup>17</sup> (обр. 7). Кроме того, было установлено, что с последующей лечебной терапией, следующей за этой ранней интервенцией, к более позднему повреждению мозга, меньшему снижению качества жизни и более медленному прогрессу были достигнуты<sup>61</sup>.



Kappos L et al. Neurology 2006; 67:1242-9.

Obr. 7 – Vliv IFNβ-1b na zpomalení progrese ke klinicky definitivní RS u pacientů s CIS<sup>17</sup>

Bylo prokázáno, že ранняя интервенция с использованием IFNβ или глатирамера у пациентов с клинически изолированным синдромом (CIS) привела к отдалению начала клинически definitivní RS. Длouhodobá léčba s použitím IFNβ u osob s RRRS oddálila progresi k SPRS.

Pacienti se SPRS, kteří dálé trpí vysoce aktivním onemocněním definovaným jako přetrvávající epizody relapsu, mohou dostávat IFNβ-1b každý druhý den (EOD)<sup>62,63</sup> nebo IFNβ-1a třikrát týdně (TIW). Bylo však zjištěno, že nízké (týdenní) dávky IFNβ-1a nejsou účinné<sup>64,65</sup>.



### 3.5.3 Nežádoucí účinky

Kromě toho, že pacienty léčené přípravkem IFN $\beta$  naučíme samostatně si aplikovat injekce, musíme je také informovat o možných nežádoucích účincích.

Mezi běžné účinky patří příznaky podobné chřipce, které jsou zejména časté na počátku léčby, a reakce v místě vpichu (Tabulka 6). Příznaky podobné chřipce může zmírnit postupná titrace dávky IFN $\beta$  a užívání paracetamolu (acetaminofenu). Musíme pacienty uklidnit s tím, že tyto příznaky se dají očekávat a že by se měli soustředit na „pozitivní“ účinky interferonu na své onemocnění. Střídání míst vpichu snižuje závažnost a riziko reakcí v místě podávání injekcí a pomoci může také používání autoinjektoru<sup>58</sup>.

Účinek	IFN $\beta$ -1b 250 µg EOD (%)	Placebo (%)
Reakce v místě vpichu (během 2leté studie)		
Během prvního roku*	48	9
Během druhého roku†	46 30‡	8 7§
Příznaky podobné chřipce (během 2leté studie)		
Během prvního roku*	44	18
Během druhého roku†	42 13§	15 10§
Bolesti hlavy	27	17
Astenie	22	17
Leukopenie¶	18	6
Infekce horních dýchacích cest	18	19
Parestézie	16	17
Horečka	13	5
Vyrážka	11	3
Deprese	10	11
Abnormální laboratorní hodnoty		
ALT ≥ 5krát vyšší než při výchozím vyšetření	18	5
AST ≥ 5krát vyšší než při výchozím vyšetření	6	1

Tabulka 6 – Nežádoucí účinky související s IFN; zkušenosť ze studie BENEFIT pro počáteční fázi RS<sup>17</sup>

Uvedená incidence je počet pacientů, kteří hlásili dané nežádoucí účinky (nebo u nichž došlo k dané změně laboratorních hodnot) nejméně jednou.

\* Datum začátku nejpozději ve dny 360. † Neustálé nežádoucí účinky a nežádoucí účinky, které začaly po dny 360.

‡ N=250 pacientů užívajících IFN beta-1b dosáhlo druhého roku. § N=107 pacientů užívajících placebo dosáhlo druhého roku.

¶ Pokud to zkoušející nahlásil jako nežádoucí příhodu.

Deprese je u pacientů léčených IFN značný problém, protože může těžce postihovat některé pacienty, i když existují protichůdné výsledky ohledně otázky, zda léčba přípravkem IFN-beta může skutečně vyvolat depresi. Pokud se však deprese vyskytne, může být těžké odlišit reaktivní depresi (například v důsledku pacientovy diagnózy, relapsu nebo události v pacientově životě) od deprese související s IFN $\beta$ . Pro pacienty s výraznými příznaky deprese je nutno neprodleně zařídit vyšetření, ať již týmem zajíšťujícím léčbu pacientovy RS nebo jeho praktickým lékařem.

### 3.5.4 Laboratorní testy

Interferon beta může ovlivnit krevní obraz (počty leukocytů a neutrofilů) a výsledky testů funkce jater (Pl). Je důležité odebrat krevní vzorky při výchozím vyšetření před zahájením léčby a poté je oddebírat v pravidelných intervalech během léčby.

Stává se to sice relativně vzácně, ale pacienti s abnormálními výsledky funkce štítné žlázy při výchozím vyšetření, nebo pacienti, u nichž vzniknou projevy a příznaky poukazující na možnou hypertyreózu nebo hypotyreózu, musí pravidelně podstupovat testy funkce štítné žlázy<sup>62,63</sup>.

### 3.5.5 Neutralizační protilátky

U pacientů, kteří jsou podávána na proteinu založená léčiva, jako je interferon beta a natalizumab, se mohou vyvinout protilátky na tyto proteiny. V zásadě se tyto protilátky dělí na „vazebné“ (BAbs) a „neutralizační“ (NAbs). Protilátky BAbs mohou ovlivnit farmakokinetiku proteinu, ale protilátky NAbs zasahují do vázání v cílových receptorech a mohou tak snížit účinnost léčby<sup>66,67</sup>.

Obecně řečeno, riziko zvýšení hladiny protilátek NAbs proti terapeutickému proteinu závisí na řadě faktorů souvisejících s konkrétními pacienty a lékovými přípravky. Tyto faktory zahrnují způsob podání, dávky a frekvence jejich podávání, složení aminokyselin proteinu (tedy například „cizí“ látky to jsou) a konkrétní lékovou formu, včetně přítomnosti stabilizačních proteinů, jako je lidský sérový albumin, nebo kontaminujících proteinů<sup>67</sup>. Kromě toho zde mohou hrát roli i takové faktory, jako je způsob skladování této látek, protože ten může napomáhat vytváření agregátů, a zvyšovat tak imunogenicitu dané látky. Působení protilátek NAbs a BAbs také závisí na jejich relativních „titrech“ a perzistenci<sup>67</sup>.

Obecně řečeno nemůžeme předvídat, u kterých pacientů mohou začít vznikat protilátky NAbs, a nemůžeme předvídat ani klinické důsledky vzniku reakce v podobě tvorby protilátek. Můžeme však mít podezření na tvorbu protilátek NAbs u pacientů, kteří zpočátku reagují na léčbu příznivě a později na ni reagovat přestanou. V klinické praxi se testy na protilátky NAbs používají jen vzácně, protože výsledky nemají vliv na řízení léčby. Pro pacienty, kteří přestali na léčbu reagovat, ale dodržují plán své léčby, je vhodné „posílit“ léčbu s použitím lékového přípravku druhé linie.

## 3.6 Glatiramer acetát

### 3.6.1 Úvod

Glatiramer acetát (nebo jen glatiramer), se stejně jako interferon podává ve formě denní (20 mg) SC injekce (Tabulka 7). Často se používá jako léčba první linie pro RRRS.

Generický název	Obchodní název	Cesta podání	Dávka	Frekvence dávkování
Glatiramer acetát	Copaxone	SC	20 mg	Denně

Tabulka 7 – Lékové formy glatirameru pro RS

### 3.6.2 Účinnost

V pivotních studiích glatirameru ve srovnání s placebem byla hlášena podobná účinnost glatirameru jako IFN $\beta$ <sup>52</sup> (Tabulka 8), což se potvrdilo ve srovnávacích klinických hodnoceních, v nichž byla zjištěna podobná účinnost glatirameru a IFN $\beta$ -1a podávaných třikrát týdně (TIW) po dobu 96 týdnů<sup>56</sup> a IFN $\beta$ -1b podávaného každý druhý den (EOD) po dobu 3,5 roku<sup>55</sup>.

Léčivo	Dávka	Snížení ročního počtu relapsů*	Počet pacientů bez relapsů po dobu 2 let (%)	Sřední čas do prvního relapsu(d)	Omezení progrese onemocnění (%)
Glatiramer	20 mg SC denně	29	34	287	12

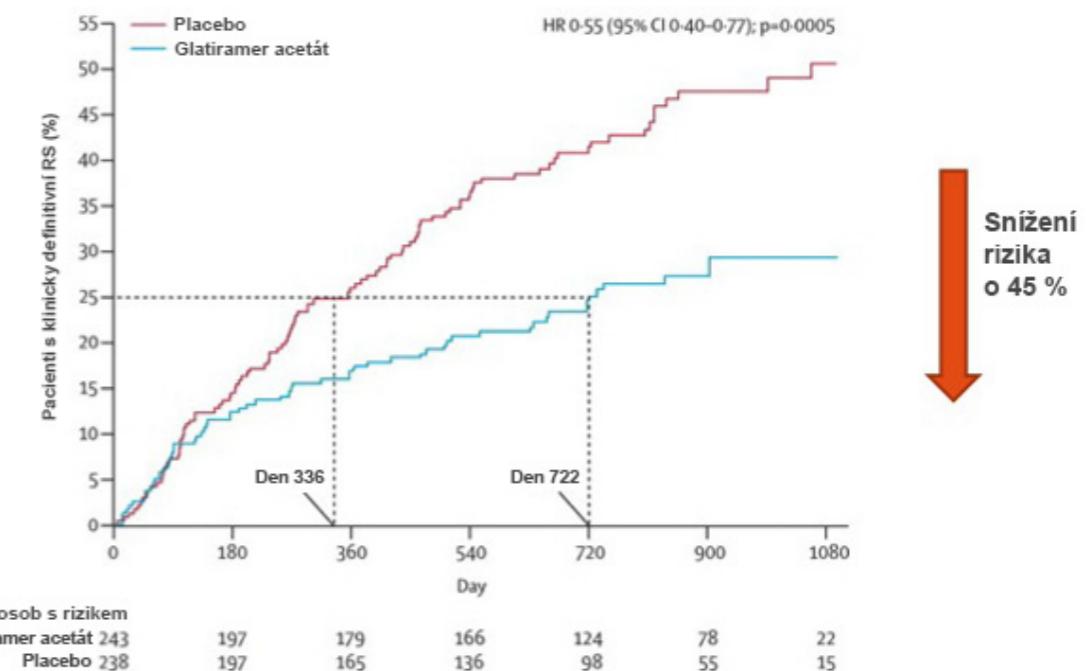
\*ve srovnání s placebem

Tabulka 8 – Účinnost glatirameru při léčbě RRRS<sup>52</sup>

Stejně jako IFN $\beta$  byl také glatiramer testován na pacientech s CIS. V klinickém hodnocení PreCISE bylo zjištěno, že glatiramer snižuje riziko klinicky definitivní RS o 45 % během období 3 let ve srovnání s placebem (obr. 8)<sup>18</sup>.



Glatiramer má podobnou účinnost jako IFN $\beta$  podávaný TIW nebo EOD, jak bylo prokázáno ve srovnávacích klinických hodnoceních.



Obr. 8 – Vliv glatirameru na zpomalení progrese ke klinicky definitivní RS u pacientů s CIS<sup>18</sup>.

### 3.6.3 Nežádoucí účinky

Navíc k reakcím v místech podávání injekcí může až u jedné třetiny pacientů léčených glatiramerem docházet během několika minut po podání injekce k takovým reakcím, jako je vazodilatace, bolest na hrudi, dušnost, palpitace nebo tachykardie<sup>68</sup>. Lipoatrofie je ztenčení podkožní tukové vrstvy. Jeví se jako velké „důlky“ nebo prohlubně v pokožce. Přestože k ní v klinickém hodnocení PreCISE (Tabulka 8) běžně nedocházelo, byla hlášena až u 45 % pacientů léčených glatiramerem, a postihovala častěji ženy než muže<sup>69</sup>. Mezi další hlášené účinky patřila úzkost a deprese, nevolnost a gastrointestinální poruchy<sup>68</sup>. Celkově je však glatiramer dobře snášen, jak to indikují i údaje o zkušenostech pacientů v klinickém hodnocení PreCISE (Tabulka 9)<sup>18</sup>.

Účinek	Glatiramer acetát (%)	Placebo (%)
Lymfadenopatie	5.3	0.4
Kopřívka	2.5	0.4
Onemocnění podobné chřipce	4.1	0.8
Zácpa	2.5	0.8
Svědění	3.7	1.3
Zrudnutí pokožky	3.7	1.3
Zvracení	2.1	5.8
Vyrážka	3.3	1.3
Zamílené vlivění	2.1	0

Tabulka 9 – Nežádoucí účinky v průběhu léčby glatiramerem v klinickém hodnocení PreCISe<sup>18</sup>.



## Rady pro sestry

Jak byste vysvětlili možné nežádoucí účinky a jejich zvládání tak, aby je pacient s RS mohl sám účinně zvládat a aby také věděl, kdy se má obrátit na zdravotnické pracovníky?

RS sestra musí vysvětlovat možné nežádoucí účinky léčby tak často, jak je to zapotřebí. Pacienti s RS nemusí vždy porozumět tomu, co máte na mysli; například nemusí chápát, co jsou to příznaky „podobné chřipce“, dokud se u nich neprojeví. Když se u pacienta projevují případné nežádoucí účinky léčby, často je s ním musíte projednat telefonicky.

Vedlejší účinky interferonu beta, o kterých musíte informovat pacienta s RS, jsou:

- příznaky podobné chřipce;
- bolesti hlavy;
- zarudnutí, otok, nebo pokožka citlivá na dotyk v místě podání injekce;
- deprese;
- úzkost, zmatenosť, poruchy v příjmu potravy a poruchy spánku.

Vedlejší účinky imunosupresiv jsou závažnější než vedlejší účinky imunomodulátorů a pacient potřebuje zvláště podrobné poradenství.

## 3.7 Fingolimod

### 3.7.1 Úvod

Fingolimod je perorálně užívaný chorobu modifikující lék (*Tabulka 10*), který je v některých zemích schválen pro použití v první linii léčby (tj. jako alternativa IFNβ nebo glatirameru), zatímco v jiných zemích je schválen pro pacienty s [rychle se vyvíjející RRRS](#) a pro ty, kteří dálé trpí vysoce aktivním onemocněním při podávání IFNβ. Tyto pacienty lze definovat jako ty, u kterých nenastala odpověď na úplnou a adekvátní léčbu (normálně nejméně jeden rok léčby) s použitím interferonu beta. Pacienti museli mít v předchozím roce nejméně 1 relaps v době, kdy probíhala léčba, a mít nejméně 9 T2-hyperintenzivních lézí na MR snímku hlavy, nebo nejméně 1 gadoliniem zvýrazněnou lézi.

Generický název	Obchodní název	Cesta podání	Dávka	Frekvence dávkování
Fingolimod	Gilenya	Perorální	0,5 mg	Denně

Tabulka 10 – Lékové formy fingolimodu pro RS

Jako první perorální chorobu modifikující lék dostupný ve většině zemí, fingolimod nabízí nové možnosti pro pacienty, kteří si doposud museli sami podávat injekce IFN nebo glatirameru, nebo navštěvovat ambulantní zdravotnická zařízení pro infuze (např. natalizumabu). Přestože je léčba perorálními přípravky mnohem pohodlnější, vyžaduje od pacienta stejnou míru „závazného přístupu“ - konkordance s předepsanou léčbou je stejně důležitá a pacienti tedy musí svou chorobu modifikující léčbu i nadále „brát vážně“. RS sestra má vždy zdůrazňovat důležitost každodenního užívání fingolimodu a poskytovat pomoc a rady, které pacienta s RS povzbudí k užívání léku tak, jak mu byl předepsán.



RS sestra má vždy zdůrazňovat důležitost každodenního užívání fingolimodu a poskytovat pomoc a rady, které pacienta s RS povzbudí k užívání léku tak, jak mu byl předepsán.

Fingolimod působí tím, že reverzibilně zabraňuje velké části lymfocytů (které se podílejí na autoimunitní atace), aby opustily lymfatické uzliny a následně se dostaly do centrálního nervového systému<sup>70-72</sup>. Při ukončení léčby se počty lymfocytů vrátí do normálního rozsahu, ale přínos léčby bude ztracen<sup>20</sup>.

### Rychle se vyvíjející RRRS

Rychle se vyvíjející RRRS je definována 2 nebo více závažnými relapsy v průběhu jednoho roku a 1 nebo více gadoliniem zvýrazněnými lézemi na snímku z vyšetření MR, nebo podstatným zvýšením výskytu T2 lézí ve srovnání s posledním, nedávným snímkem z vyšetření MR.

### 3.7.2 Účinnost

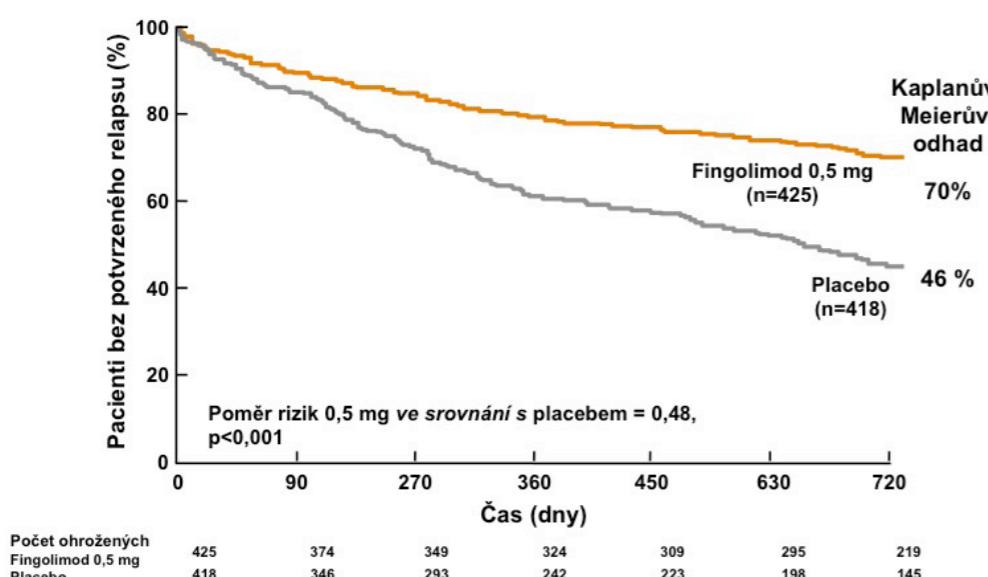
Na posouzení fingolimodu byly zaměřeny dvě velká klinická hodnocení (FREEDOMS a TRANSFORMS).

Jedno klinické hodnocení porovnávalo fingolimod s placebem po dobu 2 let (FREEDOMS - Tabulka 11) u pacientů s RRRS, z nichž většina už dříve podstoupila léčbu<sup>73</sup>. V této studii bylo hlášeno 54 % snížení ročního počtu relapsů ve srovnání s placebem a 48 % snížení potvrzených relapsů v průběhu 2 let trvání studie; po 2 letech bylo bez relapsů 70 % pacientů užívajících fingolimod 0,5 mg, ve srovnání s 46 % pacientů, kteří užívali placebo (obr. 9)<sup>73</sup>. Podle snímků z vyšetření MR došlo také ke snížení aktivity onemocnění měřené jako počet nových a zvětšených T2 lézí (střední hodnota 2,5 ve srovnání s 9,8) a počet T1 lézí zvýrazněných gadoliniem (střední hodnota 0,2 ve srovnání s 1,1); při užívání fingolimodu také docházelo k výrazně menší ztrátě objemu mozku.

Léčivo	Dávka	Snížení ročního počtu relapsů* (%)	Počet pacientů bez relapsů po dobu 2 let (%)	Střední čas do prvního relapsu(d)	Omezení progrese onemocnění† (%)
Fingolimod	0,5 mg perorálně jednou denně	54	70	Nehodnoceno	30

\*oproti placebo

Tabulka 11 – Účinnost fingolimodu při léčbě RRRS<sup>73</sup>



Obr. 9 – Čas do prvního relapsu, fingolimod 0,5 mg ve srovnání s placeboem<sup>73</sup>

Při klinickém hodnocení v trvání 1 roku (TRANSFORMS) byly navíc zjištěny lepší výsledky pro fingolimod ve srovnání s IFNβ-1a (podávaným nitrosvalově jednou týdně) z hlediska ročního počtu relapsů a výsledků vyšetření MR<sup>74</sup>. Výsledky tohoto klinického hodnocení jsou souhrnně uvedeny v Tabulce 12.

Léčivo	Dávka	Roční počet relapsů (%)	Nové a zvětšené T2 léze (0-12 měsíců)	Gadoliniem zvýrazněné T1 léze (za dobu 12 měsíců)	Změna objemu mozku (za dobu 12 měsíců)
Fingolimod	0,5 mg perorálně jednou denně	0.21	1.7	0.23	-0.3
IFNβ-1a	30 µg IM týdně	0.42	2.6	0.51	-0.5
Relativní snížení (%)		52%	35%	55%	40%
P-hodnota		<0.001	0.004	<0.001	0.001

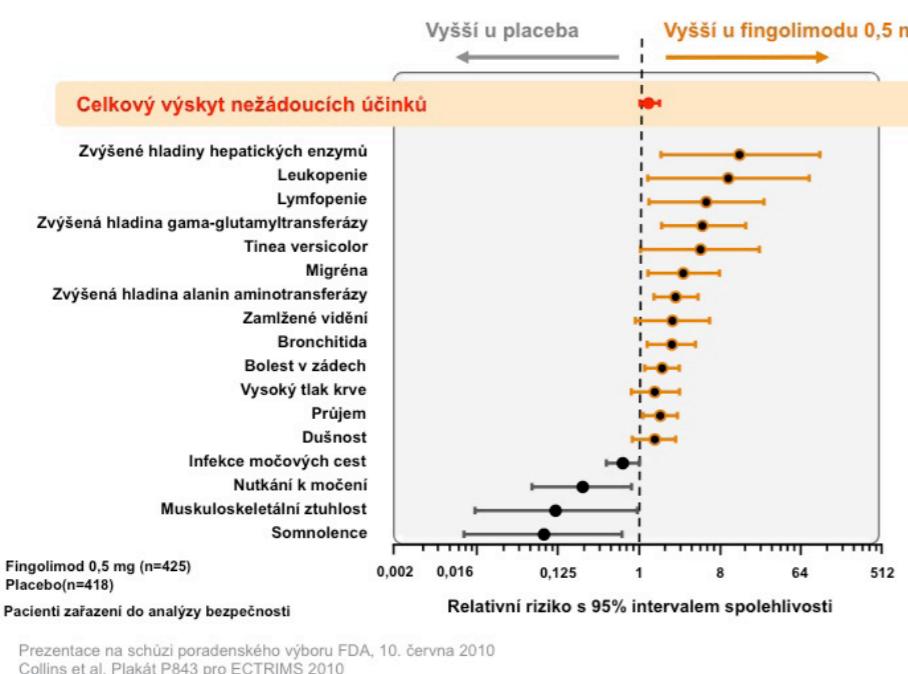
Tabulka 12 – Účinnost fingolimodu ve srovnání s IFNβ-1a podávaného IM<sup>74</sup>

Pacientům, kteří dokončili účast ve studii, byla nabídnuta možnost pokračovat v prodloužené studii, ve které užívali fingolimod v dávce 0,5 mg; pacienti, kteří užívali IFNβ-1a, byli přeřazeni na užívání fingolimodu; pacienti, kteří užívali fingolimod, pokračovali v léčbě. V průběhu jednoho roku této prodloužené studie byly počty relapsů a aktivita onemocnění viditelná na snímcích z vyšetření MR podstatně nižší u pacientů užívajících fingolimod po celou dobu dvou let, ve srovnání s těmi pacienty, kteří přešli na užívání fingolimodu<sup>75</sup>.

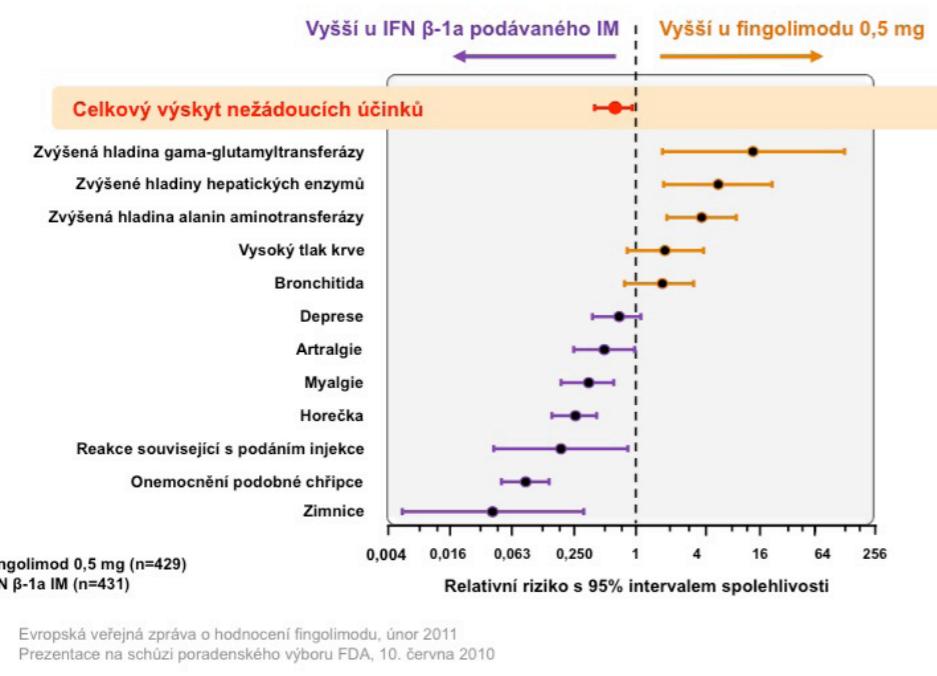
Ve dvou velkých klinických hodnoceních byla testována jiná dávka fingolimodu (1,25 mg); pro tuto dávku však bylo zjištěno, že není účinnější než dávka 0,5 mg, ale že je spojena se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků<sup>20</sup>.

### 3.7.3 Nežádoucí účinky

Mezi běžnější nežádoucí účinky při léčbě fingolimodem patří infekce virem chřipky, bolesti hlavy, kašel, průjem, změny ve funkci jater (zvýšená hladina enzymu ALT) a bolesti v zádech<sup>20</sup> (obr. 10 a 11). Mezi jiné nežádoucí účinky, které byly častější u fingolimodu než u placebo, patřila dušnost, vysoký krevní tlak, bronchitida, zamlžené vidění, migréna, lymfopenie a leukopenie<sup>73</sup>.



Obr. 10 – Nežádoucí účinky; fingolimod ve srovnání s placebem



Obr. 11 – Nežádoucí účinky; fingolimod ve srovnání s IFN

Protože byla u některých pacientů hlášena přechodně zvýšená tepová frekvence, doporučuje se po dobu 6 hodin po užití první dávky sledovat, zda se u pacientů neobjeví známky bradykardie; jestliže se u nich projeví takové příznaky, mají být přijati do ošetření, dokud příznaky neodeznej<sup>20</sup>. Ačkoli současný evropský Souhrn údajů o přípravku pro lék fingolimod

doporučuje sledovat, zda se u pacientů neobjeví projevy a příznaky bradykardie<sup>20</sup>, v jiných zemích se doporučuje monitorování prostřednictvím EKG. V dopise, který nedávno zaslala společnost Novartis poskytovatelům zdravotní péče v Evropě, jsou uvedena některá doporučení pro 6hodinové sledování pacientů:

- K dispozici by mělo být 12svodové EKG pro měření výchozího stavu pacienta a jeho stavu při propuštění z ošetření.
- Provádět nepřetržité monitorování EKG během 6hodinového pozorování po podání první dávky.
- Měřit tlak krve a tepovou frekvenci nejméně jednou za hodinu.

Specificky se také doporučuje pokračovat v dalším sledování stavu těch pacientů, kteří jeví projevy a příznaky vyvolávající podezření na bradykardií nebo změny v záznamu EKG. Některá centra léčby možná na základě těchto doporučení vytvořila své vlastní protokoly.

Pacienty užívající fingolimod musíme také upozornit, aby jakékoli projevy nebo příznaky bradykardie (např. závratě, dýchavčnost) okamžitě hlásili RS sestře nebo lékaři.

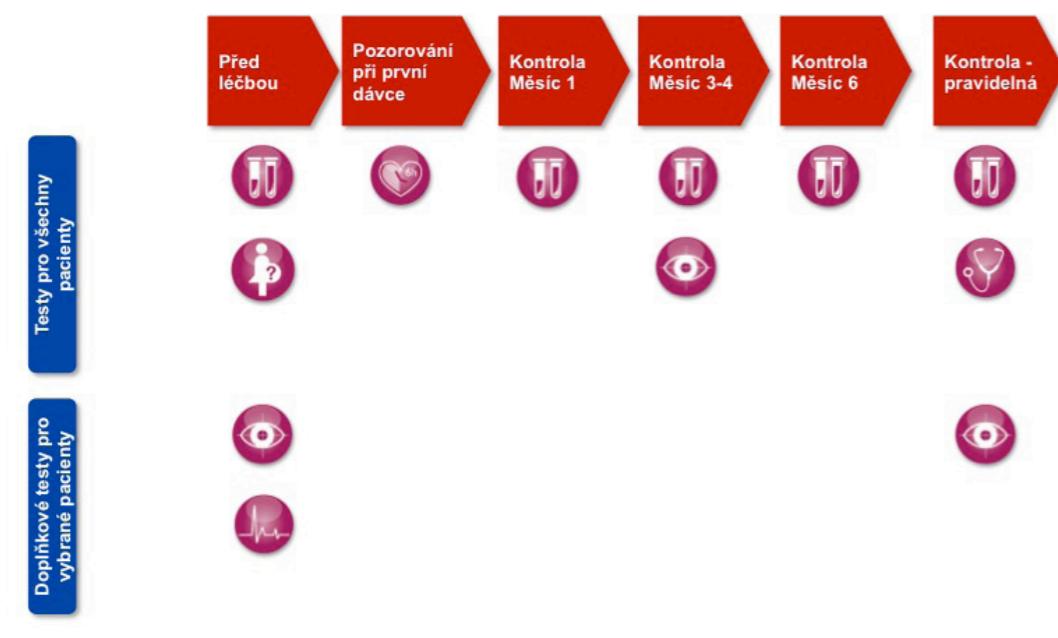
**Makulární edém** byl rovněž hlášen u malého počtu pacientů (0,4 % užívajících dávku 0,5 mg v klinickém vývojovém programu). V důsledku toho se od pacientů požaduje, aby podstoupili oční vyšetření 3-4 měsíce po zahájení léčby, nebo jestliže u nich v průběhu léčby dojde k jakýmkoli poruchám zraku<sup>20</sup>. U pacientů s diabetem nebo s anamnézou uveitidy se rovněž vyžaduje oční vyšetření před zahájením léčby. Při podezření na makulární edém je nutno léčbu ukončit. Jakmile je podávání fingolimodu ukončeno, makulární edém zpravidla odesní. Pokud je však nejisté, zda příznaky konkrétního pacienta poukazují na makulární edém nebo na optickou neuritidu související s RS, je důležité okamžitě sjednat vyšetření příslušným specialistou.

Mezi další testy, které mohou být zapotřebí před zahájením léčby fingolimodem nebo v jejím průběhu, patří předběžný test těhotenství s negativním výsledkem, testy funkce jater, test na přítomnost viru varicella zoster (VZV), zjištění počtu krvinek a změření tlaku krve. U pacientů může rovněž vzniknout zvýšené riziko infekcí dýchacích cest, a musíme je proto důrazně upozornit, že jakékoli příznaky takové infekce mají okamžitě hlásit svému lékaři nebo centru pro léčbu RS<sup>20</sup>. Protože během pivotních studií došlo k případu smrtelné infekce VZV, doporučuje se před zahájením léčby provést očkování proti VZV, jestliže má test na protilátky proti VZV negativní výsledek. Testy vyžadované pro léčbu fingolimodem jsou souhrnně uvedeny na obr. 12.

V průběhu léčby fingolimodem a po dobu až 2 měsíců po jejím ukončení mohou být méně účinná očkování. V této době nesmí být pacient očkován živými oslabenými vakcínami. RS sestry musí tuto skutečnost prohovořit s pacienty a pomoci jim plánovat jejich aktivity tak, aby během těchto 2 měsíců nepotřebovali očkování.

#### Makulární edém

Makulární edém je nebolelivá porucha, pro kterou je charakteristický otok nebo ztlustění střední části sítnice. Obvykle, ale nikoli vždy, je spojena s rozmazeným nebo zkresleným viděním.



Obr. 12 – Testy prováděné před zahájením léčby fingolimodem a v jejím průběhu

### 3.7.4 Hlediska poskytování péče sestrou

Jak jsme již souhrnně uvedli, existuje řada vyšetření požadovaných před zahájením užívání fingolimodu, při užití první dávky a v průběhu pravidelných následných kontrol.

Pro pacienty bude také perorální užívání léku snadnější a jednodušší, a pochopitelně si nebudou muset podávat injekce. Avšak navzdory tomu, že je fingolimod perorálně podávaný lék, mohou s ním být spojeny - stejně jako v případě jiných chorobu modifikujících léčeb - nežádoucí účinky; proto vyžaduje průběžné kontroly a sledování stavu pacienta, a potřebnou úroveň jeho závazné konkordance a adherence. RS sestra hraje důležitou roli nejen při objasňování přínosů léčby perorálním přípravkem (z hlediska její pohodlnosti), ale také při vysvětlování možných nežádoucích účinků, kterých si pacient musí být vědom, stejně jako projevů a příznaků, které musí okamžitě hlásit RS sestře, lékaři, nebo oběma.



Fingolimod je perorální chorobu modifikující lék, testovaný u pacientů s RRRS. Při klinickém hodnocení trvajícím 2 roky u něj byly zjištěny lepší výsledky než u placeba, a při klinickém hodnocení trvajícím 1 rok u něj byly zjištěny lepší výsledky než u IFN $\beta$ -1a podávaného nitrosalově jednou týdně. V období před léčbou a v průběhu léčby je nutno provést specifická hodnocení, včetně 6hodinového sledování pacienta po podání první dávky.

## 3.8 Natalizumab

### 3.8.1 Úvod

Natalizumab je monoklonální **protilátkou** bránící migraci lymfocytů skrze hematoencefalickou bariéru do CNS. Stejně jako fingolimod nevyvolává depleci lymfocytů, a při ukončení léčby se úrovňě lymfocytů obnoví na původní hodnotu, což způsobí obnovení aktivity onemocnění<sup>76,77</sup>.

V různých zemích se natalizumab používá rozličnými způsoby; celkově se však především používá pro pacienty s **rychle se vyvíjející RRRS** nebo pro ty, u nichž stále dochází k relapsům navzdory chorobu modifikující léčbě.

Natalizumab se podává jako nitrožilní infuze jednou každé 4 týdny (*Tabulka 13*). Po ní následuje 1hodinové pozorování pro zjištění, zda se u pacienta neprojevují příznaky nadměrné citlivosti<sup>21</sup>.

Generický název	Obchodní název	Cesta podání	Dávka	Frékvence dávkování
Natalizumab	Tysabri	Nitrožilní infuze (1 hodina)	300 mg	Každé 4 týdny

Tabulka 13 – Natalizumab pro léčbu RS

### Protilátky

Protilátky jsou přirozeně se vyskytující proteiny produkované imunitním systémem jako reakce na cizí látky. Jakmile je tělo vyprodukuje, rozpoznávají a vážou se na specifické proteiny (antigeny) na bakteriích, virech a toxinech, aby tak pomohly tělu bojovat s onemocněním. Monoklonální protilátky, jako je např. natalizumab, jsou produkovány v systémech buněčných kultur. Mohou být utvářeny tak, aby se vázaly na receptory normálních buněk lidského těla. Tím, že rozpoznávají tyto receptory a vážou se na ně, mohou monoklonální protilátky působit na normální nebo abnormální buněčné odpovědi (nebo je měnit). Monoklonální protilátky tak mohou být užitečné při léčbě některých chorob.

### Rychle se vyvíjející RRRS

Rychle se vyvíjející RRRS je definována 2 nebo více závažnými relapsy v průběhu jednoho roku a 1 nebo více gadoliniem zvýrazněnými lézemi na snímku z vyšetření MR, nebo podstatným zvýšením výskytu T2 lézí ve srovnání s posledním, nedávným snímkem z vyšetření MR.

### 3.8.2 Účinnost

Účinnost natalizumabu v období 2 let u populace pacientů s RRRS, kteří jím většinou doposud nebyli léčeni („léčebně naivních“ pacientů), je souhrnně uvedena v Tabulce 14<sup>77</sup>.

Léčivo	Dávka	Snížení ročního počtu relapsů* (%)	Počet pacientů bez relapsů po dobu 2 let (%)	Střední čas do prvního relapsu(d)	Omezení progrese onemocnění* (%)
Natalizumab	300 mg, nitrožilní infuze jednou za čtyři týdny	68	67	Nehodnoceno	42

Tabulka 14 – Účinnost natalizumabu při léčbě RRRS<sup>77</sup>

Je důležité pamatovat, že v mnohých zemích se léčba natalizumabem zahajuje až poté, co byla léčba v „první linii“ neúspěšná, nebo se používá u pacientů s rychle se vyvíjející RRRS; není jasné, zda natalizumab prokáže u této populace pacientů s pokročilejším onemocněním stejnou účinnost, jaká byla zjištěna ve Fázi III klinických hodnocení.

### 3.8.3 Nežádoucí účinky

V klinických hodnoceních byl natalizumab dobře snášen; nejběžnější hlášené nežádoucí účinky byly závratě, nevolnost, kopřivka a zimnice s třesem ve spojitosti s infuzemi. Téměř u 4 % pacientů se projevily reakce vyvolané přílišnou citlivostí, ale u méně než 1 % se projevily anafylaktické reakce. Mezi hlášené příznaky patřil nízký tlak krve, vysoký tlak krve, bolest na hrudi, pocity nepohodlí na hrudi, dušnost a angioedém<sup>21</sup>.

Účinek	Natalizumab (%)	Placebo (%)
<b>Obecné</b>		
Bolesti hlavy	38	33
Únavy	27	21*
Artralgie	19	14
Nucení na močení nebo časté močení	9	7
Alergická reakce	9	4*
Pocity nepohodlí na hrudi	5	3
Místní krvácení	3	2
Zimnice s třesem	3	1
Máloby	3	3
<b>Infekce</b>		
Močové cesty	20	17
Dolní dýchací cesty	17	16
Gastroenteritida	11	9
Vaginitida	10	6
Tonsilitida	7	5
<b>Deprese</b>		
Gastrointestinální poruchy		
Abdominální dyskomfort	11	10
Abnormality testů jaterních funkcí	5	4

Pokožka		
Vyrážka	11	9
Dermatitida	7	4
Svědění	4	2
Poruchy menstruace		
Nepravidelná menstruace/dysmenorea	7	4
Amenorea	2	1
Neurologické poruchy		
Točení hlavy	6	5
Třes	3	3
Závažné nežádoucí účinky		
Relaps	6	13*
Cholelitíaza	<1	<1
Potřeba rehabilitační léčby	<1	,2
Infekce močových cest	<1	0
Deprese	<1	<1
Anafylaktická reakce	<1	0
Nadměrná citlivost	<1	0
Pády	<1	<1
Rakovina prsu	<1	0
Anafylaktoidní reakce	<1	0
Křeče	<1	<1
Gastritida	<1	0
Cervikální dysplazie	<1	0
Otrava alkoholem	<1	<1
Zranění hlavy	<1	<1
Tepelná spálenina	<1	0

Tabulka 15 – Nežádoucí účinky při léčbě natalizumabem u pacientů s RRMS<sup>77</sup>

Bylo zjištěno, že léčba natalizumabem má souvislost s progresivní multifokální leukoencefalopatií (PML). PML je oportunní infekce vyvolaná JC virem (virem Johna Cunningham), která může být smrtelná nebo způsobit závažné postižení. Takové infekce jsou běžné, ale u lidí se zdravým imunitním systémem zůstávají dormantní. Než se začal používat natalizumab, setkávali jsme se s infekcí PML převážně u pacientů, jejichž imunitní systém byl narušen, jako například u osob s HIV nebo pacientů podstoupujících léčbu imunosupresivy. Příznaky PML jsou různorodé, vyvíjejí se po dobu několika dnů nebo týdnů a patří mezi ně progresivní slabost na jedné straně těla nebo neobratnost končetin, poruchy vidění, ale také změny v myšlení, paměti a orientaci, vyvolávající zmatenosť a změny osobnosti. Progrese deficitů může během několika týdnů nebo měsíců vést ke smrti nebo těžkému postižení. V nedávné studii bylo zjištěno, že kombinace tří rizikových faktorů - předchozího pozitivního testu na protilátku proti JC virusu, anamnézy léčby imunosupresivy, a délky trvání léčby imunosupresivy - měla za následek nejvyšší riziko vzniku PML u pacientů s RS léčených natalizumabem<sup>78</sup>.

K datu 29. února 2012 bylo hlášeno 212 potvrzených případů PML mezi 99 571 pacienty léčenými natalizumabem (2,1 případu na 1000 pacientů). Údaje nedávno publikované v časopise *New England Journal of Medicine*<sup>78</sup> poněkud mění úrovně rizika pro pacienty s pozitivním testem na protilátky proti JC virusu, a to následovně:

- Žádná předchozí imunosupresiva a léčba po dobu 1 až 24 měsíců: 0,56 na 1 000 (95 % CI 0,36 až 0,83)
- Žádná předchozí imunosupresiva a léčba po dobu 25 až 48 měsíců: 4,6 na 1 000 (95 % CI 3,7 až 5,6)
- Předchozí imunosupresiva a léčba po dobu 1 až 24 měsíců: 1,6 na 1 000 (95 % CI 0,91 až 2,6)
- Předchozí imunosupresiva a léčba po dobu 25 až 48 měsíců: 11,1 na 1 000 (95 % CI 8,3 až 14,5)

Mezi imunosupresiva v tomto kontextu patří několik lékových přípravků, které se používají mimo rámec indikovaného použití pro léčbu závažných epizod příznaků RS, což zahrnuje mitoxantron, methotrexát, azathioprin, cyklofosfamid a mykofenolát mofetil.

Zpravidla se proto doporučuje, aby lidé začínající užívat natalizumab podstoupili test na protilátky proti **JCV**.

#### JCV

Testem na protilátky proti JCV se zjišťuje, zda byla osoba s RS vystavena virusu JC, což se projevuje přítomností protilátek; u pacienta s protilátkami proti virusu JC je zvýšené riziko PML, ale toto riziko je velmi nízké u osob s negativním testem na protilátky proti JCV. Komerční test na protilátky proti virusu JC se začal používat v roce 2011, a příbalové informace pro natalizumab nyní obsahují doporučení, aby pacienti podstoupili tento test před začátkem užívání léku a periodicky během jeho užívání pro zjištění případných nových infekcí. Test je nyní součástí běžného vstupního vyšetření pro pacienty zahajující léčbu natalizumabem a může podstatně snížit riziko PML. Tento test neindikuje, zda někdo bude postižen PML nebo nikoli. Indikuje pouze relativní riziko u dané osoby, a tuto informaci lze použít při rozhodování o probíhající léčbě. U osob s pozitivním testem se bude muset během léčby natalizumabem pozorně sledovat jejich zdravotní stav.

### 3.8.4 Hlediska poskytování péče sestrou

Přestože natalizumab může být velmi účinný, jsou při jeho užívání četné důvody k opatrnosti; RS sestra musí být připravena poskytnout pacientovi vhodné poradenství a v případě potřeby zajistit vyšetření na protilátky proti viru JC před léčbou nebo během léčby.

Musíme také pacienta upozornit na možné nežádoucí účinky, které mohou nastat mezi infúzemi, a na to, že je musí podle potřeby hlásit. Pacienty užívající natalizumab, stejně jako jejich pečovatele, je nutno zejména upozornit na časné projevy a příznaky PML (např. progresivní slabost na jedné straně těla nebo neobratnost končetin, poruchy vidění, změny v myšlení, paměti a orientaci vyvolávající zmatenosť a změny osobnosti, kognitivní nebo psychiatrické příznaky)<sup>21</sup>.



Natalizumab podávaný nitrožilně každé 4 týdny vykazuje výraznou aktivitu proti RRRS ve srovnání s placebem a je všeobecně dobře snášen. Podle indikace Evropské lékové agentury (EMA) se používá při léčbě rychle se vyvíjející RRRS nebo u pacientů s aktivním onemocněním, podstupujících chorobu modifikující léčbu v první linii.

## 3.9 Mitoxantron

### 3.9.1 Úvod

Mitoxantron, což je imunosupresivum, byl rovněž studován při použití u osob s RS. V mnoha zemích nebyl schválen, ale byl schválen ve Spojených státech i některých jiných zemích pro použití při zhoršující se RRRS, RPRS a SPRS, a může se používat i pro jiné účely

Mitoxantron se zpravidla podává jako nitrožilní injekce dávky 12 mg/m<sup>2</sup> každé tři měsíce (Tabulka 16)<sup>79</sup>.

Generický název	Obchodní název	Cesta podání	Dávka	Frekvence dávkování
Mitoxantron	Novantron, generické názvy	IV	12mg/m <sup>2</sup>	Každé 3 měsíce

Tabulka 16 – Mitoxantron pro léčbu RS

### 3.9.2 Účinnost

Ve studii pro pacienty se zhoršující se RRRS nebo SPRS mitoxantron snižoval progresi postižení ve srovnání s placebem<sup>79</sup>. Přestože analýza primárního parametru této studie byla jiná než ty, které se používají v jiných klinických hodnoceních chorobu modifikující léčby, vyhodnocení počtu relapsů převedeného na roční hodnotu ukázalo 63 % snížení výskytu relapsů během 1. roku ve srovnání s placebem, a 68 % snížení během 2. roku (66 % snížení v kombinaci 1. a 2. roku). Za období do konce 2. roku u více než poloviny pacientů nedošlo k žádnému relapsu (57 %) ve srovnání s 37 % pacientů užívajících placebo<sup>79</sup>.

Další menší studie potvrdily účinnost léčby v této populaci pacientů<sup>80</sup>.

### 3.9.3 Nežádoucí účinky

Až u 75 % pacientů užívajících mitoxantron se vyskytla nevolnost a zvracení. Kromě suprese kostní dřeně (leukopenie) je mitoxantron také spojován se změnami srdeční funkce (městnavé srdeční selhání, snížení ejekční frakce levé komory)<sup>81</sup>. Proto se doporučuje nepoužívat tento přípravek pro pacienty s ejekční frakcí levé komory (LVEF) pod dolní hranicí normálu<sup>82</sup> a sledovat stav pacienta před léčbou a během léčby. Toto sledování má zahrnovat vyšetření LVEF a také EKG<sup>82</sup>. Před podáním každé dávky se také musí provést kompletní krevní obraz.

Kromě toho osobám s RS nesmí být podána kumulativní dávka přesahující 140 mg/m<sup>2</sup><sup>82</sup>; to je jen o něco více než 11 dávek při doporučeném harmonogramu dávkování (12 mg/m<sup>2</sup>), neboli během 3 let léčby.

Při kontrolním sledování více než 800 pacientů s RS, kteří dostávali mitoxantron, byl hlášen jeden případ městnavého srdečního selhání a u 5 % pacientů došlo k asymptomatickému snížení ejekční frakce levé komory, které bylo perzistentní u 11 pacientů. Byly také hlášeny

dva případy leukemie související s léčbou<sup>83</sup>. V důsledku těchto problémů, a zejména díky schválení fingolimodu a natalizumabu, se mitoxantron již zpravidla nepoužívá jako léčba „první linie“ pro RRRS.

#### 3.9.4 Hlediska poskytování péče sestrou

Mitoxantron je imunosupresivum a doporučuje se, aby při přípravě a podávání tohoto přípravku byly dodržovány stejné kroky jako ty, které se požadují při cytotoxické chemoterapii<sup>80</sup>. Lékaři musí mít zkušenosť s používáním cytotoxických látek a zpravidla se doporučuje, aby byl mitoxantron podáván jako pomalá nitrožilní infuze pro snížení rizika kardiotoxicity<sup>80</sup>. Pro pacienty trpící nevolností a zvracením může být užitečné neprodleně podat léky proti zvracení, které se v některých zdravotnických centrech podávají jako profylaxe před první dávkou. Jak jsme popsali v části 3.9.3, u pacienta musí být také před každou dávkou mitoxantronu provedeno EKG a kompletní krevní obraz<sup>80</sup>. Během infuze musíme pozorně sledovat, zda se neobjeví známky extravazace, což může v závažných případech vést k nekróze tkáně<sup>80</sup>.



Mitoxantron je imunosupresivum používané pro léčbu RRRS, RPRS nebo zhoršující se RRRS. Nese s sebou riziko kumulativní toxicity pro srdeční funkce a také leukemie, a proto léčba nemůže trvat déle než 3 roky.



#### Rady pro sestry

**Jakou podporu můžete poskytnout pacientovi s RS, abyste zajistili, že bude mít rozumná a realistická očekávání ohledně navrhované léčby?**

Pacient s RS musí pochopit, že chorobu modifikující léčba snižuje míru výskytu relapsů o přibližně jednu třetinu. To znamená, že u osob s RS může stále docházet k relapsům. Není žádný jeden druh léčby, který by byl účinný pro všechny pacienty, a je těžké předvídat, zda určitý lék pomůže konkrétní osobě.

Chorobu modifikující léčba je dlouhodobá a její účinnost se neprojevuje okamžitě. Je důležité, aby to pacienti s RS pochopili, a při každé kontrole jim to musíme připomenout. Sestra to může přirovnat k dlouhodobým investicím - není zde žádný okamžitý zisk, ale časem investice přinášejí výnosy.

Lidé s RS jsou často velmi citově zranitelní a navštěvují různé pochybné webové stránky ve snaze zjistit, jak se „vyléčit“. Musíme proto předložit pacientům s RS přesné, důkazy podložené informace o možnostech léčby a odkázat je na „správné“ adresy webových stránek na Internetu.

#### 3.10 Jiné nově vyvíjené způsoby léčby

Léčba RS je rychle se rozvíjející obor s mnoha nově vyvíjenými léčivy, která mohou být v budoucnu schválena pro klinické použití. Patří mezi ně perorální léky, jako je laquinimod, BG 12 a teriflunomid<sup>84</sup>, stejně jako parenterální přípravky, jako je daclizumab a alemtuzumab<sup>85</sup>. Většina těchto léků se testuje pro pacienty s RRRS; potřeby léčby pro ovlivnění vývoje nemoci při progresivní RS však stále zůstávají z velké části nepokryty<sup>85</sup>.

#### 3.11 Shrnutí



- Pro pacienty s RS je k dispozici řada druhů chorobu modifikující léčby, vhodné pro pacienty s CIS nebo mírnou aktivitou onemocnění, pro pacienty s vysoce aktivním onemocněním a také pro ty, u nichž se léčba první linie setkala s neúspěchem.
- Pro většinu pacientů s RRRS bude prvním lékem IFNβ nebo glatiramer. Tyto léky se musí podávat formou podkožní (SC) nebo nitrovalové (IM) injekce a důležitou rolí RS sestry je naučit pacienty, jak si mají tyto léky podávat, ať již pomocí injekční stříkačky a jehly, nebo autoinjektoru.
- V některých zemích se pro léčbu RRRS používají perorální přípravky fingolimod a natalizumab jako alternativy IFNβ nebo glatirameru, zatímco v jiných zemích se fingolimod a natalizumab používají pro pacienty, u nichž došlo při léčbě první linie (např. IFNβ) k progresi onemocnění, nebo pro pacienty s vysoce aktivní RRRS.
- Pro pacienty se SPRS, u nichž stále dochází k relapsům, se používá IFNβ-1b, a některá centra pokračují s pacientovou stávající chorobou modifikující léčbou tak dložno, dokud je zde klinický přínos. Mitoxantron může být také použit pro SPRS nebo RPRS, ale jen po omezenou dobu vzhledem k obavám ohledně jeho dlouhodobé toxicity.
- Je důležité pacienty informovat o pravděpodobných nepříznivých účincích a o tom, jak mají zvládat běžnější účinky a kdy mají hlásit konkrétní vedlejší účinky svému centru pro léčbu RS nebo praktickému lékaři.
- Kromě toho každý druh chorobu modifikující léčby vyžaduje jiná kontrolní vyšetření a testy. Musíme tedy pacienta informovat a vhodným způsobem kontrolovat, abychom zajistili provedení těchto vyšetření a testů zpodle požadavků.



## Body reflektivního učení

Jak pomůžete pacientům, aby užívali své chorobu modifikující léky tak, jak jim byly předepsány, a jak zajistíte, aby pacienti měli všechny informace o možných přínosech léčby a případných nežádoucích účincích?

---

---

---

---

---

---

---

---

Jak může zahájení perorální léčby změnit Vaši roli při práci s pacienty, ve srovnání s Vaší prací s pacienty podstupujícími parenterální chorobu modifikující léčbu?

---

---

---

---

---

---

---

---

## 4 Léčba příznaků RS

### 4.1 Cíle výuky

V této části se budeme zabývat léčbou příznaků RS. Po zopakování této části budete schopni lépe:



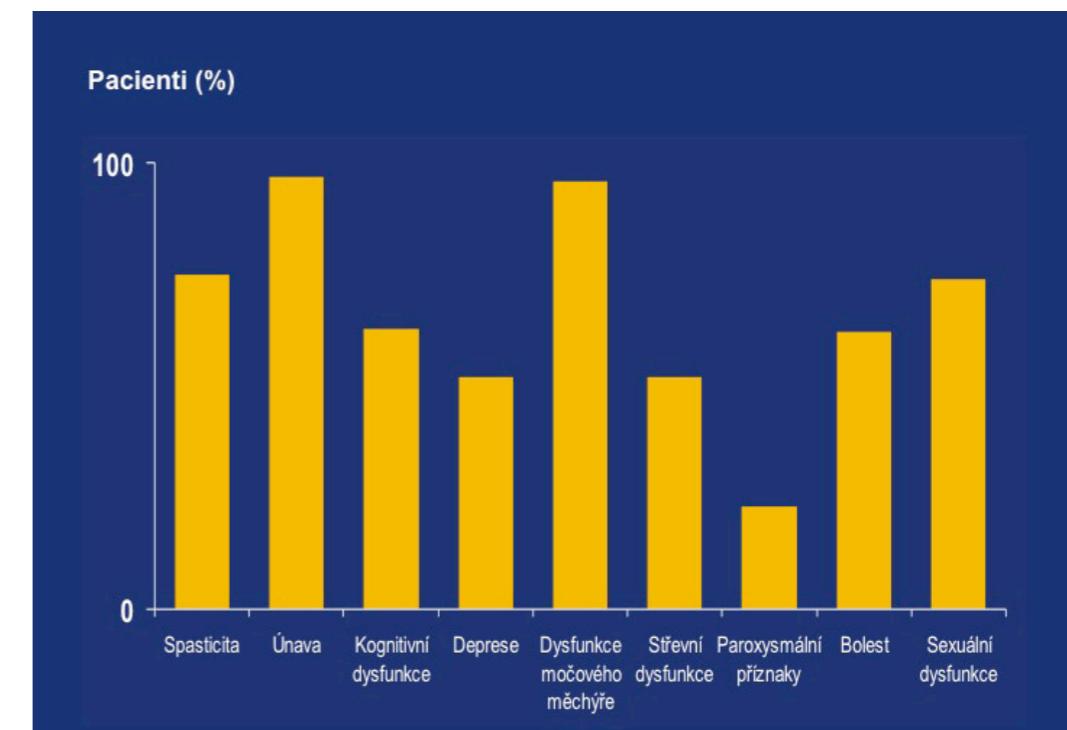
- Souhrnně popsat příznaky, které se mohou projevovat u osob s RS.
- Popsat léčbu těchto příznaků.

### 4.2 Úvod: význam léčby příznaků

#### Intro

U pacientů s RS se vyskytuje řada různých příznaků, které jsou důsledkem předchozí progrese onemocnění (obr. 13)<sup>1</sup>.

Je důležité pamatovat na to, že chorobu modifikující léčba nemusí tyto příznaky zmírnit, a pro dosažení bezprostřednějšího přínosů z hlediska léčby příznaků a zlepšení kvality života potřebujeme léčbu příznaků uzpůsobenou potřebám konkrétního pacienta<sup>2</sup>. Zmírnění příznaků může zachovat pacientovu kvalitu života i jeho schopnost vykonávat běžné činnosti a udržet si své zaměstnání<sup>2,3</sup>.



Obr. 13 – Příznaky RS<sup>1</sup>

Léčba příznaků má zásadní důležitost v péči o pacienty s RS; pokud se příznaky neléčí, může to mít podstatný nepříznivý dopad na pacientovu kvalitu života i schopnost v plné míře vykonávat každodenní činnosti a pokračovat ve své práci<sup>1,3</sup>. Kromě toho mohou příznaky často vyvolat další, dodatečné příznaky. Například únava pravděpodobně povede k omezení pohybové aktivity, což pak může vést ke spasticitě a zácpě, ale také k depresi<sup>1</sup>. Poruchy funkce močového měchýře, další běžný příznak u osob s RS, mohou ovlivnit spánek, a to pak může mít dopad na myšlení a prohloubení deprese.

Pro vysvobození z tohoto „bludného kruhu příznaků“ musíme použít osobní přístup, zaměřený na potřeby daného pacienta; to může zahrnovat podávání léků a/nebo nefarmakologickou léčbu, stejně jako efektivní komunikaci s pacientem<sup>86</sup>. RS sestra je tedy důležitým členem multidisciplinárního týmu (MDT) a může pomoci při zajištění účinné léčby na základě pacientových individuálních potřeb<sup>1</sup>.



**RS sestra je důležitým členem multidisciplinárního týmu (MDT) a může pomoci při zajištění účinné léčby na základě pacientových individuálních potřeb.**

Pro poskytování optimální podpory a poradenství vhodného pro osoby s příznaky souvisejícími s RS musí RS sestra znát pravděpodobné možnosti léčby, a co se týče farmakologické léčby, musí chápat její pravděpodobné přínosy a znát běžné režimy dávkování i případné nežádoucí účinky, které se u pacienta mohou vyskytnout.

V následujících částech jsou stručně popsány některé běžné druhy léčby častěji hlášených příznaků, které se vyskytují u pacientů s RS. **Důležité jsou také strategie podpůrné péče, a tuto část byste si měli znova zopakovat v kontextu modulu 5 (Péče a podpora).**

## 4.3 Chůze

### 4.3.1 Východiska

Snížení schopnosti chodit je jeden z hlavních projevů RS<sup>87</sup> a může postihovat více než tři čtvrtiny osob s RS<sup>87,88</sup>. Ztráta schopnosti chodit vede k nutnosti používání pomůcek při chůzi nebo invalidního vozíku, což vyvolává problémy při vykonávání každodenních běžných činností a snížení pacientovy kvality života<sup>88-90</sup>. Má to také podstatný dopad na členy pacientovy rodiny nebo jeho pečovatele<sup>91</sup>.



Snížení schopnosti chodit je jeden z hlavních projevů RS.

### 4.3.2 Léčba

Léčba zpravidla zahrnuje fyzickou rehabilitaci a rekvalifikaci, a rovněž léčbu jakékoli související spasticity<sup>88</sup>. Léčba spasticity může zlepšit chůzi díky zlepšení svalového tonu, ale nemá vliv na základní poruchu chůze<sup>88</sup>. V pokročilých stádiích RS je většinou nezbytné použít invalidního vozíku nebo elektrického invalidního vozíku (skútru)<sup>92</sup>.

### 4.3.3 Fampridin

Nový lék, který schválila organizace EMEA pro **zlepšení chůze** u osob s RRRS a SPRS, je **fampridin**. Ve dvou klinických hodnoceních nastala „odpověď“ u 35 % a 43 % pacientů<sup>93,94</sup>. U těchto pacientů se rychlosť chůze zlepšila o přibližně 25 % (zhruba 15,5 cm/sekundu) na vzdálenost 25 stop (7,6 metrů). Tato tableta s prodlouženým uvolňováním se užívá dvakrát denně, v intervalu 12 hodin<sup>95</sup>.

**Fampridin** zvyšuje schopnost neuronů přenášet signály a tedy zlepšuje neurologické deficity, které jsou důsledkem demyelinizace<sup>94,96,97</sup>.

#### Zlepšení chůze

Účinnost fampridinu byla stanovena na základě testu „Rychlosti chůze na krátkou vzdálenost“ (Timed 25-foot Walk - T25FW). Rychlosť chůze pacientů se měřila na vzdálenost 25 stop (7,6 metrů) a jako „odpověď“ byla definována schopnost pacienta ujít tuto vzdálenost při nejméně třech ze čtyř návštěv během léčby rychleji, než byla jeho maximální rychlosť v době, kdy neužíval lék<sup>93,94,96</sup>. Výsledky dvou studií fáze III byly velmi podobné; počet odpovědí byl při užívání fampridinu vyšší (34,8 % oproti 8,3 %, a 42,9 % oproti 9,3 %, p<0,001 v obou studiích). U pacientů s odpověďí se rychlosť chůze v obou studiích zvýšila o zhruba 25 %, což představovalo zvýšení rychlosti o přibližně 0,51 stop/sekundu (přibližně 15,5 cm/sekundu). Pro posouzení odpovědi u pacientů byla také použita škála pro vyhodnocení chůze při RS, tzv. MS Walking Scale-12 (MSWS-12), a výsledek na této škále se u pacientů léčených fampridinem také zlepšil, což bylo v korelacii s „odpověďí“ definovanou při použití testu T25FW jako primárního parametru.

#### Fampridin

Fampridin je „blokátor draslíkových kanálů“<sup>96,97</sup>, což znamená, že prodlužuje trvání vstupu Na<sup>+</sup> a tím i akční potenciál nervů, a snižuje tak množství elektrického proudu nezbytného pro přenos nervového signálu. Je navíc zvýšen vstup vápníku v nervových zakončeních, což zlepšuje vedení signálů do jiných nervů nebo svalů<sup>96</sup>.

Ledviny pak vylučují fampridin v nezměněné podobě. Proto (i když nebylo dokumentováno žádné riziko interakce s léky metabolizovanými v játrech) je zde riziko zvýšení hladin u pacientů s renálními poruchami, a fampridin nesmí užívat pacienti, jejichž clearance kreatininu je <80 ml/min. Doporučuje se, aby před zahájením léčby u starších pacientů byla vyšetřena jejich renální funkce<sup>95</sup>.

Přestože je fampridin většinou dobře snášen, mechanismus jeho působení je takový, že může vyvolávat křeče (záchvaty). Ve skutečnosti byly hlášeny případy křečí při užívání fampridinu, zejména ve starších studiích s vyššími dávkami (např. 20 mg), a klinická hodnocení nedokázala potvrdit míru rizika pro užívání schválené lékové formy fampridinu s prodlouženým uvolňováním v dávce 10 mg dvakrát denně<sup>93-96</sup>. Pacienti s anamnézou křečí tedy nesmí fampridin užívat<sup>95</sup>.

Nejběžnější nežádoucí účinky fampridinu jsou mírné a odeznívají bez specifické léčby. Mezi běžné hlášené nežádoucí účinky patří závratě/poruchy rovnováhy, třes, nespavost, úzkost, únava, bolest v zádech a gastrointestinální poruchy (nevolnost, zvracení, průjem, zácpa)<sup>93-96</sup>.

Při užívání fampridinu nebyl hlášen žádný případ těhotenství, avšak při studiích na zvířatech byly hlášeny nežádoucí účinky na plod, a doporučuje se proto, aby fampridin neužívaly ženy v době těhotenství<sup>95</sup>.

## 4.4 Spasticita

### 4.4.1 Východiska

Téměř u tří čtvrtin pacientů s RS dochází ke spasticitě. Postižení svalů závisí na tom, kde se nachází léze RS<sup>1</sup>. Spasticita je spojena s řadou dodatečných příznaků, včetně bolesti a poruchy funkce střev a močového měchýře, a s podstatným narušením schopnosti pacientů nadále vykonávat každodenní činnosti<sup>1,98</sup>. Spasticita může u lidí s RS kompenzovat svalovou ochablost a léčba tedy může tuto ochablost „odhalit“<sup>1</sup>.

### 4.4.2 Léčba

Některým pacientům postiženým spasticitou může pomáhat fyzioterapie a pečlivě naplánované cvičení. Cvičení je nutno pečlivě plánovat ve spolupráci s pracovníky rehabilitačních služeb a zahrnuje cviky pro zvýšení pružnosti, aerobické cvičení a relaxaci<sup>1,86,99</sup>.

Léky podávané v první linii jsou zpravidla baclofen nebo tizanidin<sup>1,2</sup> (Tabulka 17).

Léčivo	Dávka	Nežádoucí účinky	Poznámky
Baclofen	<b>Počáteční dávka:</b> 5 mg perorálně 2-3krát denně.  <b>Titrace:</b> ne častěji než každé 3 dny  <b>Obvyklá účinná dávka:</b> 20 mg 3krát denně.  <b>Maximální dávka:</b> 100 mg, pokud pacient není pod přímým lékařským dohledem v nemocnici <sup>100</sup> . Může být zapotřebí až 200 mg denně <sup>1</sup> .	Většinou se vyskytující na začátku léčby: Sedace Ospalost Nevolnost  Méně obvyklé: Sucho v ústech Závratě Únava Zmatenosť  Vzácné: Parestezie Deprese  Může také dojít ke snížení prahového limitu pro křeče, zejména u epileptických pacientů.  Může dojít k exacerbaci psychiatrických poruch; pro pacienty s existujícími psychiatrickými poruchami je nutno postupovat při léčbě opatrně a pečlivě sledovat jejich stav <sup>100</sup> .	Užívání tablet s mlékem nebo jídlem pomáhá zmírnit nevolnost.  Baclofen může více ovlivňovat tlak krve, když pacient zároveň užívá léky proti vysokému tlaku; u pacientů podstupujících léčbu hypertenze je proto nutno postupovat nanejvýš opatrně <sup>100</sup> .
Tizanidin	3krát nebo 4krát denně <sup>1</sup>  <b>Počáteční dávka:</b> 1 mg nebo 2 mg před spaním (vzhledem k riziku sedace); třikrát nebo čtyřikrát denně  <b>Titrace:</b> ne častěji než po půl týdnu, podle odpovědi.  <b>Maximální dávka:</b> 12 mg (jedna dávka), a ne více než 32 mg denně <sup>1,101</sup> .	Sedace Hypotenze Závratě Únava Nevolnost a gastrointestinální poruchy (zácpa)  Vzácnější: halucinace a slabost <sup>1,101</sup> .	Pacienty je nutno upozornit, že alkohol může zhoršit nežádoucí účinky sedace vyvolané tizanidinem.  Účinky tizanidinu na tlak krve mohou být silnější u pacientů užívajících léky proti hypertensi, a musíme proto postupovat opatrně.  Vzhledem k (vzácně se vyskytujícímu) nebezpečí dysfunkce jater jsou nezbytné testy funkce jater před zahájením léčby a v jejím průběhu při podávání dávek vyšších než 12 mg denně <sup>101</sup> .  Při ukončení léčby tizanidinem je nutno postupovat opatrně, protože byly hlášeny případy rychlého zvýšení tlaku krve <sup>101</sup> .

Tabulka 17 – Látky používané jako léčba první linie při spasticitě

Perorálně podávaný baclofen a tizanidin mají na spasticitu podobné účinky<sup>1</sup>. Při systematické analýze<sup>102</sup> byly údaje pro baclofen popsány jako omezené, avšak přinejmenším v některých studiích bylo hlášeno zmírnění spasticity<sup>102</sup>. Bylo také prokázáno, že baclofen zlepšuje rozsah pohybu, snižuje výskyt svalových křečí a potenciálně také poruchy chůze. Neexistují však důkazy o tom, že baclofen zlepšuje schopnost vykonávat běžné činnosti. Ačkoli máme úplnější data prokazující účinnosti tizanidinu, tato jeho účinnost byla popsána jako podobná, se zlepšenými výsledky kyvadlového testu a skóre spasticity, a v některých studiích také se zlepšením svalového tonu. Opět, stejně jako u baclofenu, nebyly zjištěny žádné účinky na

schopnost vykonávat běžné činnosti<sup>102</sup>. Při analýze srovnávacích studií nebylo možno nalézt mezi tizanidinem a baclofenum žádné rozdíly<sup>102</sup>.

U neambulantních pacientů bez odpovědi na léčbu baclofenum nebo tizanidinem může mít účinky při léčbě spasticity přípravek dantrolen; údaje o tomto přípravku jsou však omezené<sup>1,102</sup>. Role dantrolenu je omezena vzhledem k častému výskytu nežádoucích účinků (slabost a příznaky gastrointestinálních poruch)<sup>102</sup>, a riziko abnormalit funkce jater znamená, že u pacientů je nutno často sledovat funkci jater<sup>1</sup>. Jako lék pro spasticitu lze používat také diazepam; ten je stejně účinný jako baclofen a tizanidin, ale častěji se pojí s nežádoucími účinky, včetně sedace a slabosti<sup>102</sup>. Pacienty, kterým byl předepsán diazepam, musíme upozornit na jeho sedační účinky a doporučit jim, aby užívali tento lék večer před spaním<sup>1</sup>.

Nabiximol je konopný výtažek, který působí na kanabinoidové receptory v mozku a v mísce. Byla pro něj udělena licence pro použití při doplňkové léčbě RS u těch pacientů, u nichž nenastala odpověď při léčbě spasticity a svalových křečí jinými dostupnými léky<sup>103,104</sup>. Je k dispozici ve formě perorálního spreje. Jeho vedlejší účinky mohou zahrnovat závratě, ospalost a závrativé stavy. Sprej může přiležitostně vyvolat bolestivé podráždění v ústech, a je proto důležité pravidelně měnit místo jeho aplikace. Odpověď na nabiximol se dostaví přibližně u poloviny pacientů s RS; tuto odpověď lze identifikovat po přibližně čtyřech týdnech zkušebního užívání tohoto léku. Dávkování se dá řídit tak, že se každý den použije jiný počet dávek spreje.

Kombinovaná léčba může pomoci snížit na minimum počet dávek každého užívaného přípravku a tím snížit případnou závažnost nežádoucích účinků<sup>1</sup>. Pacienti však mohou potřebovat pomoc při plánování užívání léků podávaných na základě různých časových rozvrhů.

U těch pacientů, kteří přestanou reagovat na perorálně podávané léky, může zmírnění příznaky intratekálně podávaný baclofen. Systém pumpa pro podávání baclofenu se skládá z chirurgicky implantované programovatelné pumpy a katétru, který dodává baclofen přímo do intratekálního prostoru kolem míchy. Většina pacientů hlásí, že programovatelná pumpa není nepohodlná nebo omezující, a že jí nepřekáží v pohybu. Po testovací injekci lze pumpu používat pro průběžné podávání léku<sup>1</sup>. Bylo prokázáno, že intratekálně podávaný baclofen zmírněuje ztuhlost a svalové křeče, a to zvláště při bilaterální spasticitě nohou<sup>1,99</sup>.

Náhlé ukončení intratekálního podávání baclofenu mělo za následek abstinencní příznaky, včetně vysoké horečky, změn duševního stavu, velmi rychlého návratu spasticity a svalové ztuhlosti, která ve vzácných případech přešla v rhabdomyolýzu, multisystémové orgánové selhání a smrt. Pacientům a jejich pečovatelům musíme zdůraznit důležitost dodržování rozvrhu návštěv pro doplňování zásoby léku, a informovat je o časných abstinencních příznacích při vysazení baclofenu. Zvláštní pozornost je nutno věnovat pacientům se zjevným rizikem (např. poranění míchy na úrovni T-6 nebo výše, komunikační obtíže, anamnéza abstinencních příznaků při vysazení perorálně nebo intratekálně podávaného baclofenu).

Botulotoxin se používá mimo rámec indikovaného použití pro léčbu spasticity u pacientů s RS již mnoho let; a to na základě výsledků studií u pacientů po mozkové mrtvici, u kterých se prokázala jako účinnost<sup>2</sup>. V některých zemích byly schváleny jeho určité lékové formy pro léčbu spasticity, nebo dokonce spasticity specificky související s RS<sup>2</sup>. Léčba botulotoxinem je všeobecně pokládána za „záchrannou“ léčbu poté, co léčba v první linii selhala. Mezi hlášené nežádoucí účinky patří obtíže při polykání, řeči nebo dýchání, a únava a slabost - přičemž právě únava a slabost vyvolávají obavy při léčbě pacientů s RS<sup>2</sup>.

## 4.5 Únava

### 4.5.1 Východiska

Únava, kterou hlásí většina pacientů s RS<sup>1,86</sup>, má výrazně nepříznivý dopad na jejich kvalitu života a také na schopnost udržet si zaměstnání<sup>105</sup>. Až jedna třetina pacientů s RS označuje únavu za nejtěžší příznak své nemoci; únava přitom může vyvolat nástup nebo zhoršování jiných příznaků, včetně deprese, ztráty kognitivních funkcí a svalové ochablosti v důsledku negativního dopadu na schopnost cvičit<sup>86</sup>.



Až jedna třetina pacientů s RS označuje únavu za nejtěžší příznak své nemoci; únava přitom může vyvolat nástup nebo zhoršování jiných příznaků, včetně deprese, ztráty kognitivních funkcí a svalové ochablosti v důsledku negativního dopadu na schopnost cvičit.

### 4.5.2 Léčba

Nefarmakologická léčba únavy může zahrnovat chladicí vestu, pobyt v klimatizovaném prostředí, studené sprchy nebo studené nápoje pro ochlazení při zvýšené tělesné teplotě. Pacientům s příznaky únavy může pomoci také aerobické cvičení a pracovní terapie (obr. 14).



Obr. 14 – Léčba únavy<sup>1</sup>

Pro farmakologické zmírnění únavy se používají stimulanty CNS, jako je např. metylfenidát, modafinil, amantadin a dextroamfetamin, který však v mnohých zemích není pro léčbu k dispozici<sup>1</sup> (Tabulka 18).

Léčivo	Dávka	Nežádoucí účinky	Poznámky
Amantadin	100 mg dvakrát denně Pokud vzniká tolerance, může si pacient od léku „odpočítout“ po dobu 2 až 3 týdnů pro prodloužení léčebných přínosů <sup>1</sup> .	Celkově je dobře snášen (v klinických hodnoceních jej přestalo užívat <10 % pacientů)  Zpravidla mírné: Živé sny Nevolnost Hyperaktivita Úzkost Nespavost Zácpa Vyrážka  Mnohem méně obvyklé: Halucinace <sup>106</sup>	Obvykle léčba první linie
Modafinil	100-200 mg denně (druhá dávka se obvykle užívá před 14:00 hodinou pro zabránění nespavosti)	Celkově je dobře snášen.  Nejběžnější: Nevolnost Zácpa Nervozita Neklid Ztráta chuti k jídlu <sup>1</sup> .  Může docházet k nespavosti, ale tento účinek nebyl hlášen ve studiích pro RS <sup>106</sup>  K vzácně se vyskytujícím, ale závažným účinkům patří kožní reakce, psychiatrické nežádoucí účinky a vysoký tlak krve <sup>106</sup>	

Tabulka 18 – Farmakologická léčba únavy

Žádný z těchto přípravků není schválen pro léčbu únavy u pacientů s RS<sup>1,106</sup>, např. metylfenidát je indikován pro léčbu poruchy pozornosti spojené s hyperaktivitou (ADHD), modafinil pro léčbu nadměrné somnolence u pacientů s narkolepsií, a amantadin pro profylaxi a léčbu příznaků chřipky.

Amantadin je nejčastěji považován za léčbu první linie při únavě<sup>106,107</sup>. Ve čtyřech krátkodobých klinických hodnoceních amantadinu byly hlášeny jeho účinky a dosažené zmírnění únavy, stejně jako skutečnost, že pacienti dávali přednost amantadinu před placebem<sup>106,107</sup>. Celkově 20 % až 40 % pacientů s RS a s mírnými až středními příznaky únavy vykázalo při užívání amantadinu krátkodobé snížení únavy<sup>1,2,108</sup>.

U modafinilu bylo prokázáno zmírnění únavy ve třech hlavních klinických hodnoceních<sup>109-111</sup>. Dvě doplňkové studie však nezjistily žádné přínosy ve srovnání s placebem<sup>112,113</sup>. Evropská regulační agentura (EMEA) konstatovala, že poměr rizik a přínosů je u modafinilu pozitivní pouze pro narkolepsii<sup>106</sup>.

## 4.6 Dysfunkce močového měchýře

### 4.6.1 Východiska

Mnoho pacientů s RS je postiženo dysfunkcí močového měchýře<sup>1,114</sup>. Léze při RS způsobují nestabilitu detrusoru a problémy sfinkteru, což může vyvolávat příznaky hyperaktivního močového měchýře (frekvence močení, inkontinence) nebo retenci moči<sup>1,115</sup>; hyperaktivní močový měchýř/nestabilita detrusoru jsou běžnější poruchy, hlášené u přibližně 60 % pacientů s RS<sup>115</sup>.

### 4.6.2 Vyhodnocení: role RS sestry

Pacienti se mohou zdráhat ohlásit inkontinenci a jiné problémy s močovým měchýřem, protože mnozí lidé mohou pocítovat stud a zahanbení. Je tedy důležité, aby RS sestra byla připravena hovořit o těchto problémech se svými pacienty a aby přemýšlela o tom, jak by mohla při těchto rozmluvách postupovat ohleduplně a diskrétně. Kladení jednoduchých otázek může pacientům pomoci hovořit o jejich příznacích v atmosféře otevřenosti a důvěry<sup>116</sup>.



Pacienti se mohou zdráhat ohlásit inkontinenci a jiné problémy s močovým měchýřem a je tedy důležité, aby RS sestra byla připravena v rozmluvě s pacientem nanést tato téma.

### 4.6.3 Léčba

Léčba problémů s močovým měchýřem a střevních problémů vyžaduje široký a holistický (celostní) přístup, založený na postupném zvyšování intenzity léčebných postupů. I když pacientům s hyperaktivním močovým měchýřem může pomáhat behaviorální léčba a trénink měchýře (např. **Kegelovy cviky**), většina z nich bude potřebovat farmakologickou léčbu, spočívající především v užívání anticholinergik, jako je např. oxybutinin, tolterodin, solifenacin, trospium, nebo tricyklická antidepresiva<sup>1,117</sup>. Ačkoli existuje mnoho důkazních materiálů o léčbě problémů s hyperaktivní močovým měchýřem pomocí těchto léků, máme méně informací o jejich používání u pacientů s RS<sup>117</sup>. Systematická analýza identifikovala jenom pět klinických hodnocení, z nichž pouze studie léčby oxybutininem hlásila výrazné účinky na frekvenci výskytu těchto příznaků<sup>117</sup>.

#### Kegelovy cviky

Kegelovy cviky mohou pomoci mužům i ženám, trpícím problémy s únikem moči a ovládáním činnosti střev. Cílem Kegelových cviků je zlepšit tonus svalů posilováním svalstva zvaného *musculus pubococcygeus* v pánevním dnu. Kegelovy cviky lze provádět kdykoli a kdekoli. Většina lidí dává přednost cvičení vleže nebo vsedě na židli. Po 4-6 týdnech zaznamená většina lidí určité zlepšení, ale klinický přínos nastává většinou až po 3 měsících. Jak provádět Kegelovy cviky<sup>116</sup>:

- Svírejte nebo stahujte svaly pánevního dna, jako byste se snažili zastavit proud moči.
- Udržujte stah po několik sekund.
- Uvolněte svalstvo, a poté opakujte.
- Provedte nejméně 3 série 10 stahů každý den.

Léčba anticholinergiky je spojena s typickými vedlejšími účinky, mezi které patří sucho v ústech, zamlžené vidění a zácpa<sup>1</sup>; existují některé důkazy, že novější látky (např. tolterodin, fesoterodin, darifenacin, trospium a solifenacin) jsou méně často spojovány s výskytem nepříjemných příznaků vyvolávaných anticholinergiky, a u některých z nich lze upravit dávkování pro dosažení přijatelného kompromisu mezi účinností a tolerabilitou<sup>116,118</sup>. Některá starší antimuskarinika jsou navíc uváděna do souvislosti se změnami v myšlení; ty jsou méně často hlášeny při používání novějších látek, konkrétně trospia.

Pacienty bez odpovědi na léčbu v první linii nebo s opakující se infekcemi močových cest může být nutno doporučit k urologovi<sup>1</sup>. Mezi strategie léčby, připadající v úvahu pro pacienty bez odpovědi na léčbu anticholinergiky, patří „**transkutánní stimulace posteriorního holenního nervu**“ (PTNS/TPTNS), kterou některí urologové používají pro dlouhodobou regulaci hyperaktivního močového měchýře bez nežádoucích účinků anticholinergik<sup>119</sup>. V jedné studii, kde se používala léčba PTNS u 70 osob s RS, denní terapie TPTNS po dobu 3 měsíců vedla ke klinickému zlepšení u více než 80 % pacientů<sup>120</sup>. Není však možné s definitivní platností určit vhodnou roli této terapie, především vzhledem k defektům plánů studií, které u většiny z nich znemožnily stanovit přísná kritéria analýzy „záměru léčby“.

Pro pacienty s refraktorním hyperaktivním měchýřem, včetně pacientů s RS, se stále častěji používá **botulotoxin**, který zmírňuje příznaky<sup>121,122-124</sup>. V jedné studii pro osoby s RS tři čtvrtiny z nich hlásily klinické zlepšení, včetně poloviny pacientů, kteří hlásili „naprostý úspěch“ (plně kontinentní). Nulová odpověď se častěji vyskytovala u osob s pokročilou RS<sup>124</sup>. V této studii nebyly hlášeny žádné komplikace způsobené léčbou, ale mezi potenciální komplikace patří bolest, infekce močových cest a hematurie<sup>123,124</sup>.

Noční inkontinence a časté noční močení jsou dva nejhorší problémy související s poruchou močového ústrojí. U pacientů s RS se tyto příznaky značně zlepší, když pacienti užívají před spaním perorální antimuskarinika. Někdy však jejich potíže přetrávají, a desmopressin užívaný na noc může být účinný, protože zmenšuje objem moči produkovaný přes noc ledvinami (když jsou ledviny nejproduktivnější). Jeho účinky trvají 3-6 hodin a je to bezpečný lék, když se užívá přesně podle pokynů. Desmopressin se zpravidla užívá ve formě spreje. Může se používat během dne, je však velmi důležité, aby si pacient byl vědom možných nebezpečí nadměrné retence vody, pokud lék užívá častěji než jednou během 24 hodin. Nesmí se předepisovat osobám starším 65 let.

Může být zapotřebí, aby se pacienti trpící retencí tekutin naučili provádět autokatetrizaci, a existují některé důkazy, že určitým přínosem může být užívání α-adrenergických antagonistů<sup>1,114</sup>.

#### „Transkutánní stimulace posteriorního holenního nervu“ (PTNS/TPTNS)

Při perkutánní stimulaci posteriorního holenního nervu (PTNS) pro léčbu hyperaktivního močového měchýře se zavádí tenká jehla do nervu bezprostředně nad kotníkem. Jehlou prochází nevelké množství elektrického proudu, které se přenáší do nervů ovládajících fungování močového měchýře.

#### Botulotoxin

Pro léčbu hyperaktivního močového měchýře se botulotoxin řídí fyziologickým roztokem a při cytoskopii je malé množství vstříknuto do svalu močového měchýře (detrusoru) mimo oblast trigona. Podává se analgezie, například ve formě inhalovaného oxidu dusnatého, a pacienty je nutno naučit autokatetrizaci, protože může dojít ke zvýšení objemu postmikní reziduální moči.

## 4.7 Střevní dysfunkce

### 4.7.1 Východiska

Mezi příznaky střevní dysfunkce při RS patří zácpa, nucení na stolici a střevní inkontinence. Řídká stolice, která není vyvolána některým druhem infekce nebo léky, je většinou důsledkem fekalomu nebo zablokování stolice, kdy řídká stolice z vyšší části trávicího ústrojí prosakuje kolem fekalomu. Zácpa je nejčastějším příznakem střevní poruchy a definuje se jako nedostatečně časté, neúplné nebo obtížné vyprazdňování střev.

### 4.7.2 Vyhodnocení: role RS sestry

Léčba této dysfunkce začíná vyhodnocením prováděným zkušeným zdravotníkem, na které navazuje průběžná spolupráce s pacientem při hledání správného přístupu vhodného pro pacientovy konkrétní potřeby. Mezi faktory, které mohou přispívat ke vzniku zácp, patří zhoršená pohyblivost, záměrná retence tekutin pro minimalizaci močové inkontinence, anticholinergika užívaná pro souběžné příznaky poruchy močového měchýře a špatné stravovací návyky. Fekální inkontinence může být důsledkem snížení citlivosti perinea a rekta, slabých tlaků při stazích sfinkteru, fekalomu způsobujícího přeplnění rekta a unikání stolice, nebo jakékoli kombinace těchto faktorů.

### 4.7.3 Léčba

Obecná doporučení pro léčbu střevní dysfunkce při RS zahrnují vyšší podíl vlákniny ve stravě, pití většího množství tekutin, pravidelné návyky při vyměšování stolice a používání klystýru nebo laxativ; máme však jen malé množství důkazů na podporu účinnosti těchto doporučení<sup>125</sup>. Dlouhodobá farmakologická léčba pro prevenci střevní dysfunkce se nedoporučuje a může vést ke vzniku návyku. Někdy je však nutno farmakologickou léčbu použít<sup>126</sup>.

Pro léčbu fekální inkontinence se používá stimulace sakrálního nervu<sup>127</sup>. Tato procedura se dosud systematicky nestudovala pro použití při RS, ale může být pro některé pacienty značným přínosem.

## 4.8 Sexuální dysfunkce

### 4.8.1 Východiska

Normální sexuální funkce sestávají ze složitých sérií fyzických a psychologických faktorů, které jsou při chronické nemoci, jako je RS, snadno narušeny. Sexuální problémy jsou nejen těživé, ale mohou mít značný negativní dopad na kvalitu života pacientů i jejich partnerů<sup>128</sup>. Nejčastější sexuální problém u mužů s RS jeerektilní dysfunkce (ED), která podle odhadu postihuje až 70 % pacientů<sup>129,130</sup>.

### 4.8.2 Vyhodnocení: role RS sestry

RS sestra může zahájit diskusi o sexuálním zdraví různými způsoby. Prvním krokem může být navození tohoto tématu v normální rovině, například otázkou jako: „Mnoho lidí s RS si stěžuje na určité problémy se sexuálními funkcemi, a je to velmi častá porucha - vyskytly se i u vás nějaké potíže?“ To může být příležitostí k zahájení bezprostřední diskuse o problémech v sexuálním životě a osobních vztazích, nebo to dá pacientovi možnost vrátit se s Vámi k této otázce, až bude mít pocit, že se jí chce zabývat. Můžete také pacienta informovat o místních možnostech poradenství a služeb pro poskytování podpory. Pacientům a jejich partnerům máme nabídnout možnost promluvit s odborníkem na sexuální problémy o používání lubrikantů a sexuálních pomůcek i o obecných informacích o sexuálních vztazích<sup>131</sup>.

### 4.8.3 Léčba

Léčba sexuálních dysfunkcí u mužů i žen postižených RS je v zásadě stejná jako u běžné populace a většinou závisí na etiologii daného problému. Pacientům s ED lze předepsat perorální inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5) a existují důkazy napovídající, že sildenafil může být účinný pro obě pohlaví v dávkách až 100 mg, přestože máme k dispozici více průkaznějších údajů pro muže<sup>132</sup>. Výhodou tadalafilu je, že působí až 36 hodin, což může znamenat méně plánování a nutnosti být sexuálně aktivní „podle rozvrhu“. V jedné italské studii 78 % mužů s RS reagovalo na tadalafil v dávkách 10-20 mg statisticky významným zlepšenímerektilní funkce a skóre na škále hodnotící sexuální uspokojení<sup>133</sup>.

Na vaginální suchost existují různé lubrikanty, gely a krémy. Léčba s použitím androgenů, jako je methyltestosteron nebo dehydroepiandrosteron, může zvýšit libido, zejména u žen s nízkou koncentrací androgenů<sup>134</sup>. Dlouhodobé užívání těchto přípravků se však nedoporučuje vzhledem k jejich profilu vedlejších účinků.

## 4.9 Deprese

### 4.9.1 Východiska

Více než polovina všech pacientů s RS může být v některém stádiu života postižena depresí<sup>1</sup>. Deprese může souviseť se základními procesy vlastního onemocnění, s obtížemi života s RS, s chorobou modifikující léčbou, nebo s kombinací všech těchto faktorů<sup>1</sup>.

### 4.9.2 Vyhodnocení: role RS sestry

Lidé s RS mají být vyšetřeni z hlediska projevů deprese při svých pravidelných návštěvách zdravotnického zařízení, a musíme jim naléhavě doporučit, aby hlásili tyto příznaky RS sestře a/nebo svému praktickému lékaři<sup>1</sup>. Pro zjištění deprese a posouzení její závažnosti/nutnosti léčby jsou k dispozici konkrétní nástroje a škály. Důležitým faktorem, který musíme brát v úvahu, jsou stavy úzkosti, protože ty indikují riziko deprese, které je nejvyšší v prvních 5 letech po stanovení diagnózy. Ve studiích byla zjištěna pozitivní korelace mezi skóre na škále pro úzkost a skóre na škále pro depresi, což znamená, že tyto dva stavy jsou příbuzné. Je také prokázáno, že úzkost se projevuje zvláště výrazně v období bezprostředně před a po sdělení diagnózy RS, zejména u žen<sup>135,136</sup>.



Lidé s RS mají být vyšetřeni z hlediska projevů deprese při svých pravidelných návštěvách zdravotnického zařízení, a musíme jim naléhavě doporučit, aby hlásili tyto příznaky RS sestře a/nebo svému praktickému lékaři.

### 4.9.3 Léčba

Farmakologická léčba deprese musí být zahájena, když je to indikováno, a to většinou s použitím inhibitorů SSRI nebo tricyklických antidepresiv.

Mezi nežádoucí účinky léčby inhibitory SSRI patří snížení chuti k jídlu, somnolence nebo poruchy spánku, závratě a třes, nevolnost, sucho v ústech, zácpa, průjem, astenie, přírůstek tělesné hmotnosti a sexuální dysfunkce. Při zahájení léčby inhibitory SSRI se může vzácně vyskytnout stav podobný neuroleptickému malignímu syndromu. Mezi příznaky patří hypertermie a ztuhlost, myoklonus a zmatenosť.

Tricyklická antidepresiva jsou spojena s anticholinergickými vedlejšími účinky, jako je sucho v ústech, rozšířené zornice, hyperpyrexie, retence moči a zácpa. Mezi další účinky patří závratě, slabost a úzkost/nespavost.

## 4.10 Myšlení

### 4.10.1 Východiska

Přibližně u 45-65 % pacientů s RS je zaznamenán určitý stupeň kognitivní poruchy<sup>137</sup>. Tato porucha se může začít projevovat v počátečních fázích onemocnění a s progresí nemoci se myšlení dále zhoršuje<sup>138</sup>. Mezi hlavní příznaky těchto deficitů patří problémy se soustředěním, mentální vyčerpání a únava, neopodstatněné jednání, problémy s učením a zapomnětlivost.

### 4.10.2 Léčba

Neexistují žádné léky, které by byly schváleny pro léčbu kognitivních deficitů při RS. Při použití donepezilu mimo jeho schválené indikace u 69 osob s RS byly hlášeny pozitivní účinky, ale to dosud nebylo potvrzeno rozsáhlejším klinickým hodnocením<sup>139</sup>. Studie s použitím memantinu byla předčasně ukončena poté, co se objevily důkazy s léčbou souvisejícího zhoršení neurologických příznaků<sup>140</sup>. V menších studiích dosud nebyly zjištěny žádné podstatné účinky rivastigminu na kognitivní problémy při RS, ale tento lék je v současnosti předmětem větší multicentrické studie s účastí 200 pacientů<sup>141</sup>.

## 4.11 Bolest

### 4.11.1 Východiska

Bolest se vyskytuje u většho počtu osob s RS, než jsme dříve předpokládali<sup>1</sup>; podle nejnovějších odhadů se přibližně u poloviny pacientů projevuje celá řada příznaků bolesti<sup>142</sup> (Tabulka 19).

Typ	Příklady a frekvence výskytu	Farmakologická léčba
Akutní	Paroxysmální bolest	Antikonvulsiva
	Neuralgie trojklaného nervu (1,9-3 %)	Antikonvulsiva nebo antispasmatika
	Lhermitteův příznak (>25 %)	Chirurgické zákroky
	Dystonické spasmy (10-20 %)	Antispasmatika
Chronické	Bolest v dolní části zad	Antikonvulsiva
	Bolestivé dysestézie končetin	Nesteroidní protizánětlivé léky
	Spasmy, křeče (běžné)	Opioidy
	Komplexní regionální bolestivý syndrom (vzácný)	Nervové blokády, tricyklická antidepressiva

Tabulka 19 – Příznaky bolesti při roztroušené skleróze<sup>1</sup>

Akutní bolest se může s progresí RS zhoršovat nebo se vyskytovat častěji. Paroxysmální bolest se může vyskytovat v jakémkoli místě, v závislosti na postiženém nervu; neuralgie trojklaného nervu se může projevovat až u 3 % pacientů<sup>1</sup>.

### 4.11.2 Léčba

Mnoho druhů léčby bolesti u osob s RS vychází z klinických zkušeností, spíše než z důkazů získaných ve velkých klinických hodnoceních<sup>142</sup>, a pro tento účel se používá řada různých léčiv (Tabulka 20).

#### Neuralgie trojklaného nervu

Neuralgie trojklaného nervu se popisuje jako pocit podobný „elektrickému šoku“ na obličeji, který trvá několik sekund až minutu, ale vyskytuje se opakováně během dne. Je to důsledek abnormálního přenosu signálů trojklaným nervem, což je hlavní nerv zprostředkovávající pocity v obličeji.

Léčivo	Běžné použití při léčbě roztroušené sklerózy*	Běžné nežádoucí účinky
<b>Antikonvulsiva</b>		
<b>Karbamazepin</b>	Neuralgie trojklaného nervu Lhermitteův příznak Paroxysmální bolest <sup>‡</sup>	Změna chuti Ataxie Deprese kostní dřeně Zácpa Diplopie Závratě Dysartrie Gastrointestinální poruchy Hyponatremie Zhoršení pozornosti Sedace
<b>Lamotrigin</b>		
<b>Pregabalin</b>	Neuralgie trojklaného nervu	Ataxie Zamžlené vidění Diplopie Závratě Bolesti hlavy Nespavost Podrážděnost
<b>Gabapentin</b>		
<b>Klonazepam</b>	Centrální neuropatická bolest Paroxysmální bolest Neuralgie trojklaného nervu	Ataxie Diplopie Únavu Gastrointestinální poruchy Nystagmus Sedace Třes
<b>Tricyklická antidepressiva</b>		
<b>Amitriptylin</b>	Centrální neuropatická bolest	Zamžlené vidění Zácpa Ospalost Sucho v ústech Sedace Retence moči
<b>Svalový relaxant</b>		
<b>Baclofen</b>	Bolestivé tonické spasmy Neuralgie trojklaného nervu	Závratě Únavu Gastrointestinální poruchy Záchvaty křečí Přechodná ospalost Slabost

\* Některé léky nemusí být dostupné ve všech zemích; údaje se nezbytně nezakládají na publikovaných studiích.

‡ Paroxysmální bolest je krátká, častá a stereotypická bolest, která začíná náhle (například Lhermitteův příznak nebo paroxysmální bolest pánevní oblasti).

Tabulka 20 – Léky běžně používané pro léčbu příznaků bolesti při RS<sup>142</sup>

Antikonvulsiva představují léčbu první linie pro akutní paroxysmální bolest; patří sem například přípravky jako karbamazepin, gabapentin, pregabalin, **levetiracetam nebo lamotrigin**<sup>144</sup>.

Karbamazepin může vyvolávat leukopenii, trombocytopenii, a ve vzácnějších případech agranulocytosu a anémii. Zpravidla se tedy doporučuje provést krevní obraz před zahájením léčby<sup>145</sup>. Musíme také pacienty požádat, aby svému lékaři hlásili jakékoli projevy nebo příznaky poukazující na možnou infekci (např. horečka, bolest v krku) nebo modřiny či kožní reakce<sup>143</sup>. Vzhledem k riziku abnormalit ve funkci jater je také obvyklé vyšetřit funkce jater a elektrolyty před zahájením léčby a periodicky během léčby, protože karbamazepin může rovněž způsobit závažnou hyponatremii<sup>143</sup>. U pacientů léčených karbamazepinem se projevuje více nežádoucích účinků než u pacientů léčených gabapentinem nebo lamotriginem, a může tak častěji docházet k předčasnemu ukončení léčby<sup>142</sup>.

Pregabalin je léčivý přípravek schválený pro léčbu periferní a centrální neuropatické bolesti. Obvyklá dávka je 150 mg denně rozdělená na dvě nebo tři dávky, které lze po 3 až 7 dnech zvýšit až na 300 mg denně, a pokud je to zapotřebí, po dalším 7denním intervalu až na maximální dávku 600 mg denně. Nežádoucí účinky pregabalINU jsou podobné jako účinky gabapentinu, a pro pacienty s RS dostávající pregabalin musíme zvážit, zda jsou jakékoli případné zrakové příznaky nežádoucím účinkem léčby nebo zda se jedná o sekundární příznaky RS. Použití vyšších dávek gabapentinu pro léčbu neuropatické bolesti může mít za následek častější a závažnější nežádoucí účinky než použití pregabalINU; srovnávací studie pro osoby s RS však dosud nebyly provedeny.

Léčba neuropatické bolesti u osob s RS z velké míry závisí na potřebách jednotlivých pacientů<sup>1</sup>; akutní paroxysmální bolest může vyžadovat kombinaci léků, zatímco neuralgia trojklaného nervu lze léčit antikonvulsivy nebo antispasmatiky, jako je baclofen nebo misoprostol<sup>1,144,148</sup>. Malé studie možností léčby neuralgie trojklaného nervu napovídají, že pro většinu pacientů může být léčba přínosná (léčba karbamazepinem, gabapentinem nebo lamotriginem)<sup>142</sup>. Pro léčbu neuropatické bolesti lze také používat tricyklická antidepresiva, která však mohou vyvolávat rozsáhlou škálu závažných nežádoucích účinků (viz část *Deprese*)<sup>149</sup>. Pro pacienty bez odpovědi na farmakologickou léčbu lze zvážit chirurgický zákrok nebo mikrovaskulární dekomprezi<sup>142</sup>.

Celkově se odhaduje, že přibližně u 50 % pacientů může nastat odpověď na antikonvulsiva jako léčbu první linie pro příznaky neuropatické bolesti při RS, ale míra odpovědi je mezi pacienty velmi různorodá a vyžaduje další posouzení a vyhodnocování<sup>142</sup>.



Přibližně u 50 % pacientů může nastat odpověď na antikonvulsiva jako léčbu první linie pro příznaky neuropatické bolesti při RS.

#### Levetiracetam nebo lamotrigin

Jiná používaná léčiva (používaná navzdory skutečnosti, že nebyla schválena pro léčbu neuropatické bolesti) mají rovněž výrazné profily nežádoucích účinků. Levetiracetam způsobuje nasofaryngitidu, somnolenci, bolesti hlavy, únava a závratě. Může se také vyskytnout anorexie, změny nálady (deprese, úzkost, nespavost a podrážděnost), třes, gastrointestinální poruchy a křeče<sup>146</sup>. Krevní rozbor nebo testy funkce jater před léčbou nebo během léčby se však zpravidla nepožadují. Také lamotrigin může mít účinky vyvolávající agresivitu nebo podrážděnost, bolesti hlavy, závratě, vyčerpanost a únava, kožní vyrážky a gastrointestinální poruchy<sup>147</sup>.

Lhermitteův příznak je pocit podobný „elektrickému šoku“ vyvolávající mravenčení po celém těle, často podél páteře, když pacient nakloní hlavu<sup>1</sup>. Může se vyskytovat u jedné až tří čtvrtin osob s RS, a pokud působí přílišné obtíže, lze jej léčit chirurgicky<sup>1</sup>.

Chronická neuropatická bolest je také obvyklá u pacientů s RS a stejně jako v případě akutní neuropatické bolesti jsou první linií léčby zpravidla antikonvulsiva spolu s NSAID, opioidy, tricyklickými antidepresivy nebo blokádou nervů<sup>1,144</sup>. Dystonické spasmy mohou vyvolávat akutní i chronickou bolest, a pro úlevu lze použít antispasmatika (viz část „Spasticita“).

V závislosti na místní klinické praxi mohou pacienti s chronickou bolestí navštívit odborné centrum specializující se na léčbu bolesti, kde budou vyšetřeni a léčeni. Centra pro léčbu bolesti nabízejí různé druhy léčby a terapií, ale ne všechna zdravotnická zařízení mají taková specializovaná centra.

## 4.12 Role komplementární a alternativní medicíny

Pojem komplementární a alternativní medicína označuje formy léčby, které pracovníci „ortodoxního“ zdravotnictví příliš běžně nepoužívají. „Komplementární“ (doplňková) medicína je pojem označující druhy léčby, které se používají v součinnosti s prostředky klasické „ortodoxní“ medicíny. „Alternativní“ medicína je pojem označující druhy léčby, které se používají namísto konvenčních léčebných postupů.

Jedna až dvě třetiny pacientů s RS používá prostředky komplementární a alternativní medicíny, a to z mnoha důvodů a často navíc ke své konvenční léčbě<sup>150</sup>. Mnoho lidí používajících prostředky komplementární a alternativní medicíny tvrdí, že jsou pro ně přínosné; patří sem například dieta, omega-3 mastné kyseliny a antioxidanty<sup>150</sup>.

Pro tyto prostředky bylo provedeno jen málo klinických hodnocení, ale u některých prostředků byla zjištěna interakce s konvenční léčbou (například třezalka tečkovaná užívaná společně s klasickými inhibitory SSRI může vyvolat syndrom zvaný serotoninový šok) (Tabulka 21)<sup>150</sup>. Pacientům musíme o komplementární a alternativní medicíně poskytnout informace založené na důkazech, aby se mohli v tomto směru informovaně rozhodovat. Musíme je také požádat, aby hlásili používání prostředků komplementární medicíny RS sestře nebo lékaři pro zajištění vlastní bezpečnosti a zabránění potenciálně nebezpečné interakci.



Jedna až dvě třetiny pacientů s RS používá prostředky komplementární a alternativní medicíny; pacientům musíme doporučit, aby o používání těchto prostředků informovali RS sestru nebo klinické pracovníky.

Léčivo	Původ	Poznámky
<b>Omega-3 mastné kyseliny</b>	Esenciální mastné kyseliny, které se musí získávat z potravy (např. lněné semínko, sója, ryba a rybí tuky, např. makrela a losos).	Jedno klinické hodnocení napovídá, že zde může být trend snížení skóre na stupnici EDSS, ale tato studie byla omezená. Zdá se, že jsou bezpečné; byly hlášeny jen mírné problémy s trávením a gastrointestinální poruchy.
<b>Kyselina lipoová</b>	Antioxidant a potravinový doplněk.	Jedna malá studie ukázala, že zlepšuje markery zánětu u lidí s RS. Nejběžnější nežádoucí účinky jsou mírné gastrointestinální účinky a bolesti hlavy.
<b>Ginkgo biloba</b>	Tradiční čínské bylinné léčivo.	Přestože je údajný přínos z hlediska zlepšení myšlení sporný, existují určité omezené důkazy o účincích na pacienty s RS. Přípravek je dobře snášen.
<b>Ženšen</b>	Tradiční čínské bylinné léčivo.	Údajně snižuje únavu; účinky na pacienty s RS však nebyly prokázány. Velké dávky mohou vyvolat nežádoucí účinky (vysoký tlak krve, nervozitu, podrážděnost a nespavost).
<b>Zelený čaj</b>	Má údajně imunomodulační účinky.	Jen velmi omezený počet klinických studií pro pacienty s RS, ale nyní byly zahájeny nové studie. Obecně dobře snášen, ale ve větších dávkách při použití ve studiích rakoviny vyvolával poruchu funkce jater.
<b>Vitamín D</b>	Vitamín, který produkuje pokožka při vystavení ultrafialovému záření.  Nízké hladiny (jak nedostatečný přísun, tak nízké hladiny v séru) byly v epidemiologických studiích spojovány se zvýšeným výskytem RS.	Právě probíhají klinické studie vyhodnocující účinky na pacienty s RS. Některá zdravotnická zařízení doporučují 1000 IU denně jako potravinový doplněk, zejména v zimních měsících.
<b>Konopí</b>	Může zmírnovat bolest a spasticitu. Aktivní složka, THC, může být v některých zemích dostupná jako kontrolovaná látka (např. pro povzbuzení chuti k jídlu u pacientů s AIDS a jako prostředek proti zvracení pro pacienty s rakovinou).	Tento prostředek byl zkoumán v několika randomizovaných klinických hodnoceních pro léčbu spasticity související s RS. Celkově byla léčba dobře snášena a zlepšila podle hlášení pacientů jejich spasticitu; nedošlo však ke zlepšení objektivně měřených parametrů.
<b>Třezalka tečkovaná</b>	Předpokládá se, že působí proti depresi, a podle metaanalýzy má lepší účinnost než placebo a vyrovnaná se konvenčním antidepresivum <sup>151</sup>	Obecně dobře snášená, ale může vyvolávat fotosenzitivitu a může také docházet k interakci s jinými léky prostřednictvím cytochromu P450.
<b>Díeta</b>	Existuje mnoho „diet pro RS“, zpravidla založených na nízké konzumaci tuku a/nebo vysokém podílu ryb ve stravě.	Důkazy jsou jen omezené a je důležité zajistit, aby navrhované diety neměly negativní účinek na celkový nutriční stav.

Tabulka 21 – Běžné druhy prostředků komplementární a alternativní medicíny<sup>150</sup>

## 4.13 Shrnutí



- Navíc k chorobu modifikující léčbě může být nutno podávat pacientům s RS léky pro zmírnění příznaků RS, které jsou běžné a velmi obtížné.
- Pokud se tyto příznaky neléčí, mohou zhoršit pacientovu kvalitu života a mít značný nepříznivý dopad na jeho schopnost vykonávat každodenní činnosti.
- Možnosti léčby příznaků při RS často vycházejí z klinických zkušeností, spíše než z výsledků velkých klinických hodnocení.
- Ve složitějších případech může být nezbytné poradit se s jinými odborníky, například s urologem při problémech s močovým měchýřem.

Příznaky	Léčba	Hlediska poskytování péče sestrou
<b>Únava</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stimulace CNS (pemolin, modafinil)</li> <li>Amantadin</li> <li>Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), např. fluoxetin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Může se vyskytnout neklid nebo poruchy spánku.</li> <li>Pomáhejte pacientům s rozvrhem dávek, postupně titrujte na vyšší dávku.</li> </ul>
<b>Dysfunkce močového měchýře</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticholinergika (např. oxybutynin)</li> <li>Antimuskarinika (např. tolterodin)</li> <li>α-blokátory (např. terazosin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zjistěte, zda je přítomna infekce močových cest.</li> <li>Sledujte retenci moči.</li> <li>Sledujte rovnováhu tekutin.</li> <li>Sledujte celkové vyprazdňování, zvažte dodatečné použití dalších léků.</li> <li>Seznamte pacienta se strategiemi předcházení vedlejším účinkům, například suchu v ústech.</li> </ul>
<b>Střevní dysfunkce</b>	<p>Zácpa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Změkčovače stolice</li> <li>Přípravky zvětšující objem stolice</li> <li>Mini-klystýry</li> <li>Stimulanty</li> <li>Čípky</li> </ul> <p>Nutkání na stolici / průjem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Přípravky zvětšující objem stolice</li> <li>Anticholinergika</li> <li>Antimuskarinika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seznamte pacienta s režimy střevního „tréninku“; mnoho léků se nesmí používat dlouhodobě.</li> <li>Vezměte v úvahu spolupůsobení účinků jiných léků, např. steroidů nebo antibiotik.</li> <li>Zvažte otázky životního stylu.</li> <li>Doporučte cvičení.</li> <li>Poradte pacientovi s otázkami stravování.</li> </ul>
<b>Bolest</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antikonvulsiva (fenytoin, carbamazepin, gabapentin, lamotrigin)</li> <li>Tricyklická antidepresiva (amitriptylin, nortriptylin)</li> <li>Duloxetin hydrochlorid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dávejte pozor na příznaky sedace.</li> <li>Začněte nízkou dávkou a titrujte na vyšší dávku.</li> <li>Sledujte výsledky; měňte léčbu podle potřeby; mohou pomoci podpůrná opatření.</li> </ul>
<b>Spasticita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GABA antagonisté (perorální nebo intratekální baclofen)</li> <li>α-agonisté (izanidin)</li> <li>Antikonvulsiva (diazepam, klonazepam, gabapentin)</li> <li>Botulotoxin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Načasujte dávky pro zachování hladiny v krvi na terapeutické úrovni.</li> <li>Titrujte na vyšší dávky (to platí zejména pro baclofen).</li> <li>Dávejte pozor na příznaky sedace nebo kognitivní příznaky; může být nezbytná změna dávky nebo léku.</li> <li>Může pomoci kombinace léků.</li> <li>Intratekální baclofen vyžaduje chirurgické zavedení programovatelné pumpy.</li> </ul>
<b>Deprese</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitory SSRI a SNPI (např. fluoxetin, sertralín, paroxetin, citalpram, duloxetin hydrochlorid)</li> <li>Tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin, nortriptylin)</li> <li>Atypická antidepresiva (např. venlafaxin, bupropion)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vyhodnoťte typ a závažnost deprese.</li> <li>Zvažte pomocné léky (např. interferony).</li> <li>Posudte rodinnou situaci / sítí podpory.</li> <li>Posudte riziko sebevraždy.</li> <li>Doporučujte využití psychiatrických služeb.</li> <li>Upozorněte pacienta, že může trvat několik týdnů, než budou mít léky účinek.</li> <li>Upozorněte pacienta, že nemá náhle přestat užívat léky.</li> <li>Pravidelně opakováně vyhodnocujte stav pacienta.</li> <li>Paroxetin, který lze užívat ráno nebo večer, může zmírnit stavy úzkosti.</li> <li>Sledujte fungování močového ústrojí při užívání venlafaxinu (může způsobit retenci tekutin).</li> </ul>

Tabulka 22 – Léky, které lze použít pro léčbu příznaků

- RS sestra musí znát příznaky, které se mohou u pacienta vyskytnout, a být připravena zeptat se na případné příznaky „osobního“ rázu, o nichž pacient možná nechce sám začít hovořit.
- To vyžaduje, aby se sestra snažila vytvořit si s pacientem vztah založený na důvěře a byla si vědoma, jaké možnosti léčby jsou k dispozici.
- Běžně se také stává, že pacienti užívají přípravky komplementární a alternativní medicíny; je proto důležité, aby zdravotníci zajišťující péče o pacienta s RS věděli o těchto druzích léčby a mohli případně pacientovi vhodně poradit.



## Body reflektivního učení

Jakým způsobem posuzujete závažnost příznaků u pacientů s RS a jak rozhodujete o tom, zda je zapotřebí doporučit jim farmakologickou léčbu?

---



---



---



---

Které faktory ovlivňují Váš výběr léčby příznaků spojených s RS?

---



---



---



---

Pomocí jakých strategií zajišťujete, aby Vám pacienti hlásili všechny své příznaky a také úroveň jejich závažnosti?

---



---



---



---

## Shrnutí modulu



- Zvládání akutního relapsu je zaměřeno na zahájení léčby příznaků tak, jak je zapotřebí.
- To může zahrnovat léčbu příznaků, nebo v případě akutních relapsů/exacerbací podávání vysokých dávek steroidů (nitrožilně nebo perorálně).
- Pro pacienty s RS je k dispozici řada druhů chorobu modifikující léčby, vhodné pro pacienty s CIS nebo mírnou aktivitou onemocnění, pro pacienty s vysoko aktivním onemocněním a také pro ty, u nichž se léčba první linie setkala s neúspěchem.
- Pro většinu pacientů s RRRS bude prvním lékem IFN $\beta$  nebo glatiramer. Tyto léky se musí podávat formou podkožní (SC) nebo nitrovalové (IM) injekce a důležitou rolí RS sestry je naučit pacienty, jak si mají tyto léky podávat, ať již pomocí injekční stříkačky a jehly, nebo autoinjektoru.
- V některých zemích se pro léčbu RRRS používají perorální přípravky fingolimod a natalizumab jako alternativy IFN $\beta$  nebo glatirameru, zatímco v jiných zemích se fingolimod a natalizumab používají pro pacienty, u nichž došlo při léčbě první linie (např. IFN $\beta$ ) k progresi onemocnění, nebo pro pacienty s vysoko aktivní RRRS.
- Pro pacienty se SPRS, u nichž stále dochází k relapsům, se používá IFN $\beta$ -1b, a některá centra pokračují s pacientovou stávající chorobou modifikující léčbou tak dlouho, dokud je zde klinický přínos. Mitoxantron může být také použit pro SPRS nebo RPRS, ale jen po omezenou dobu vzhledem k obavám ohledně jeho dlouhodobé toxicity.
- Je důležité pacienty informovat o pravděpodobných nepříznivých účincích a o tom, jak mají zvládat běžnější účinky a kdy mají hlásit konkrétní vedlejší účinky svému centru pro léčbu RS nebo praktickému lékaři.
- Kromě toho každý druh chorobu modifikující léčby vyžaduje jiná kontrolní vyšetření a testy. Musíme tedy pacienta informovat a vhodným způsobem kontrolovat, abychom zajistili provedení těchto vyšetření a testů podle požadavků.
- Navíc k chorobu modifikující léčbě může být nutno podávat pacientům s RS léky pro zmírnění příznaků RS, které jsou běžné a velmi obtížné.
- Pokud se tyto příznaky neléčí, mohou zhoršit pacientovu kvalitu života a mít značný nepříznivý dopad na jeho schopnost vykonávat každodenní činnosti.
- Možnosti léčby příznaků při RS často vycházejí z klinických zkušeností, spíše než z výsledků velkých klinických hodnocení.
- Ve složitějších případech může být nezbytné poradit se s jinými odborníky, například s urologem při problémech s močovým měchýřem.
- RS sestra musí znát příznaky, které se mohou u pacienta vyskytnout, a být připravena zeptat se na případné příznaky „osobního“ rázu, o nichž pacient možná nechce sám začít hovořit.
- To vyžaduje, aby se sestra snažila vytvořit si s pacientem vztah založený na důvěře a byla si vědoma, jaké možnosti léčby jsou k dispozici.
- Běžně se také stává, že pacienti užívají přípravky komplementární a alternativní medicíny; je proto důležité, aby zdravotníci zajišťující péče o pacienta s RS věděli o těchto druzích léčby a mohli případně pacientovi vhodně poradit.

# Úplný seznam odkazů

1. Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63 (11 Suppl 5): S12–8.
2. Berger JR. Functional improvement and symptom management in multiple sclerosis: Clinical efficacy of current therapies. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 5: S146–53.
3. Zwibel HL, Smrkva J. Improving quality of life in multiple sclerosis: An unmet need. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 5: S139–45.
4. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 939–46.
5. Potagas C, Mitsonis C, Watier L, et al. Influence of anxiety and reported stressful life events on relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1262–8.
6. Confavreux C and Vukusic S. The natural history of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006; 56(12): 1313–20.
7. Tremlett HL, Luscombe DK, Wiles CM. Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(3): 362–5.
8. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD006921.
9. NICE 2003. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guideline 8.
10. Sellebjerg F, Christiansen M, Jensen J, et al. Immunological effects of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000; 7(3): 281–9.
11. Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL, et al. A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999; 52(7): 1479–84.
12. Beck RW and Cleary PA. Optic neuritis treatment trial: One-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(6): 773–5.
13. Cleary PA, Beck RW, Bourque LB, et al. Visual symptoms after optic neuritis. Results from the Optic Neuritis Treatment Trial. *J Neuroophthalmol* 1997; 17(1): 18–23.
14. Clinicaltrials.gov. Study to Evaluate Intravenous and Oral Steroids for Multiple Sclerosis Attacks. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00418145> (date accessed 25th January 2012).
15. Burgess M. Improving relapse management in multiple sclerosis: a nurse-led model. *Br J Neurosci Nurs* 2011; 7: 441–4.
16. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19(6): 893–9.
17. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67(7): 1242–9.
18. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9700): 1503–11.
19. Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, et al. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol* 2011; 258(7): 1304–11.
20. Gilenya SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24443/SPC/Gilenya+0.5mg+hard+capsules/> (accessed 23rd January 2012).
21. Tysabri SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/18447/SPC/TYSABRI+300+mg+concentrate+for+solutio+for+infusion/> (Accessed Jan 23rd, 2012).
22. Dhib-Jalbut S. Mechanisms of interferon beta action in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3(6): 397–401.
23. Duda PW, Schmied MC, Cook SL, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2000; 105(7): 967–76.
24. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004; 427(6972): 355–60.
25. Spiegel S and Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(5): 397–407.
26. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002; 277(24): 21453–7.
27. Gräler MH and Goetzl EJ. The immunosuppressant FTY720 down-regulates sphingosine 1-phosphate G-protein-coupled receptors. *FASEB J* 2004; 18(3): 551–3.
28. Schwab SR, Pereira JP, Matloubian M, et al. Lymphocyte sequestration through S1P lyase inhibition and disruption of S1P gradients. *Science* 2005; 309(5741): 1735–9.
29. Wei SH, Rosen H, Matheu MP, et al. Sphingosine 1-phosphate type 1 receptor agonism inhibits transendothelial migration of medullary T cells to lymphatic sinuses. *Nat Immunol* 2005; 6(12): 1228–35.
30. Steinman L. Blocking adhesion molecules as therapy for MS: Natalizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(6): 510–8.
31. Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology* 2004; 63(12 Suppl 6): S15–8.
32. Linker R and Kieseier BC. Innovative monoclonal antibodies therapies in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1(1): 43–52.
33. Wegner C, Pfortner R, Bruck W. Laquinimod rescue therapy in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mult Scler* 2010; 16: S41–196. Abstract P251.
34. Ockenfels HM, Schultewolter T, Ockenfels G, et al. The antipsoriatic agent dimethylfumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and inhibits cytokines of the psoriatic cytokine network. *Br J Dermatol* 1998; 139(3): 390–5.
35. Chen XL, Dodd G, Thomas S, et al. Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(5): H1862–70.
36. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, et al. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236(2): 313–22.
37. Venugopal R and Jaiswal AK. Nrf2 and Nrf1 in association with Jun proteins regulate antioxidant response element-mediated expression and coordinated induction of genes encoding detoxifying enzymes. *Oncogene* 1998; 17(24): 3145–56.
38. Loewe R, Pillinger M, de Martin R, et al. Dimethylfumarate inhibits tumor-necrosis-factor-induced CD62E expression in an NF-κappa B-dependent manner. *J Invest Dermatol* 2001; 117(6): 1363–8.
39. Warnke C, Meyere zu Hörsle G, Hartung HP, et al. Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 333–40.
40. Wong J, Gomes T, Mamdani M, et al. Adherence to multiple sclerosis disease-modifying therapies in Ontario is low. *Can J Neurol Sci* 2011; 38(3): 429–33.
41. Bruce JM, Hancock LM, Lynch SG. Objective adherence monitoring in MS: initial validation and association with self-report. *Mult Scler* 2010; 16(1): 112–20.
42. Kendrew P, Ward F, Buick D, et al. Satisfaction with information and its relationship with adherence in patients with chronic pain. *Int J Pharm Pract* 2001; 9(Suppl): 5.

# Úplný seznam odkazů

43. Ross AP. Tolerability, adherence, and patient outcomes. *Neurology* 2008; 71(24 Suppl 3): S21–3. Abstract
44. Elwyn G, Edwards A, Britten N. ‘Doing Prescribing’: how clinicians work differently for better, safer care. *Qual Saf Health Care* 2003; 12 Suppl 1: i33–6
45. Munschauer FE and Weinstock-Guttman B (2005) Importance of adherence to and persistence with prescribed treatments in patients with Multiple Sclerosis. Available: [www.touchneurology.com/importance-adherence-persistence-with-a1879-1.html](http://www.touchneurology.com/importance-adherence-persistence-with-a1879-1.html).
46. Burgess M. The use of interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis and the MS nurses’ role. *Bri J Neurosci Nurs* 2005; 1(3): 132–8
47. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence long term. *Medscape J Med*. 2008;10:225. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/579961>
48. Brandes DW, Callender T, Lathi E, et al. A review of disease-modifying therapies for MS: maximizing adherence and minimizing adverse events. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(1): 77–92.
49. Cramer JA, Cuffel BJ, Divan V, et al. Patient satisfaction with an injection device for multiple sclerosis treatment. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(3): 156–62.
50. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(11 Suppl 5): S35–41.
51. Matson MA, Zimmerman TR Jr, Tuccillo D, et al. Dose titration of intramuscular interferon beta-1a reduces the severity and incidence of flu-like symptoms during treatment initiation. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(12): 2271–8.
52. Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Int Med* 2002; 162(19): 2161–9.
53. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359(9316):1453–60.
54. Schwald SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicentre, randomised, assessor-blinded comparison of low dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29(9): 2031–48
55. O’Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889–97.
56. Mikol DD, Berkhof F, Cheng P, et al. REGARD Study Group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing remitting multiple sclerosis; a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10): 903–14.
57. Brochet B, Lemaire G, Beddai A, et l’Epicure Study Group. Reduction of injection site reactions in multiple sclerosis (MS) patients newly started on interferon beta 1b therapy with two different devices. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162(6–7): 735–40.
58. Kozubski W. Autoinjector improves injection-related tolerability issues in patients with multiple sclerosis – exploring the new ExtavijetTM 30G system for the injection of interferon beta-1b. *Eur Neurol Rev* 2010; 5(2): 77–81
59. Ebers G et al. Presented at 58th American Academy of Neurology Annual Meeting; April 2006; San Diego, CA.
60. Goodin DS et al. Presented at 131st ANA Annual Meeting, October 2006; Chicago, IL.
61. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370(9585): 389–97.
62. Betaferon SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/1809/SPC/Betaferon/> (Date accessed January 25th, 2012).
63. Extavia SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21659/SPC/Extavia/> (Date accessed January 25th, 2012).
64. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(5): 706–10.
65. Avonex SmPC.
66. Deisenhammer F. Neutralizing antibodies to interferon-beta and other immunological treatments for multiple sclerosis: prevalence and impact on outcomes. *CNS Drugs* 2009; 23(5): 379–96.
67. van Beers MM, Jiskoot W, Schellekens H. On the role of aggregates in the immunogenicity of recombinant human interferon beta in patients with multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30(10): 767–75.
68. Copaxone SmPC.
69. Edgar CM, Brunet DG, Fenton P, et al. Lipoatrophy in patients with multiple sclerosis on glatiramer acetate. *Can J Neurol Sci* 2004; 31(1): 58–63.
70. Chun J and Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(2): 91–101.
71. Aktas O, Küry P, Kieseier B, et al. Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010; 6(7): 373–82.
72. Mehling M, Lindberg R, Raulf F, et al. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75(5): 403–10.
73. Kappos L, Radue EW, O’Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387–401.
74. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402–15.
75. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10(6): 520–9.
76. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72(5): 402–9.
77. Polman CH, O’Connor PW, Havrdova E, et al. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899–910.
78. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366(20): 1870–80.
79. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9350): 2018–25.
80. Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther* 2006; 28(4): 461–74.
81. Mitoxantrone SmPC. [http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/10050/SPC/Mitoxantrone+\(Mitozantrone\)+2+mg+ml+Sterile+Concentrate](http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/10050/SPC/Mitoxantrone+(Mitozantrone)+2+mg+ml+Sterile+Concentrate) (accessed 23rd January 2012).

# Úplný seznam odkazů

82. Novantrone US prescribing information.[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/019297s030s031lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019297s030s031lbl.pdf) (Accessed 23rd January 2012).
83. LePage E, Leray E, Edan G; French Mitoxantrone Safety Group. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler* 2011; 17(7): 867–75.
84. Nicholas R, Giannetti P, Alsanousi A, et al. Development of oral immunomodulatory agents in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 255–74.
85. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, et al. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 343–66.
86. Miller A, Bourdette D, Cohen JA, et al. Multiple sclerosis. *Continuum* 1999; 5: 120–33.
87. Baum HM, Rothschild BB. Multiple sclerosis and mobility restriction. *Arch Phys Med Rehabil* 1983; 64(12): 591–6.
88. Hayes KC. Impact of extended-release dalfampridine on walking ability in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 229–39.
89. Salter AR, Cutter GR, Tyry T, et al. Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(2): 493–500.
90. Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Adv Ther* 2009; 28(12): 1043–57.
91. Dunn J. Impact of mobility impairment on the burden of caregiving in individuals with multiple sclerosis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010; 10(4): 433–40.
92. Souza A, Kelleher A, Cooper R, et al. Multiple sclerosis and mobility-related technology: systematic review of literature. *J Rehabil Res Dev* 2010; 47(3): 213–23.
93. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68(4): 494–502.
94. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665): 732–8.
95. Fampyra SmPC (<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/25003/SPC/Fampyra+10+mg+prolonged-release-tablets/> - Accessed January 14th, 2012).
96. Hayes KC. Impact of extended-release dalfampridine on walking ability in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 229–39.
97. Judge SI and Bever CT Jr. Potassium channel blockers in multiple sclerosis: Neuronal Kv channels and effects of symptomatic treatment. *Pharmacol Ther* 2006; 111(1): 224–59.
98. Brar SP, Smith MB, Nelson LM, et al. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72(3): 186–9.
99. Schapiro RT and Langer SL. Symptomatic therapy of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1994; 7(3): 229–33.
100. Baclofen SmPC. Actavis Pharma.
101. Tizanidine SmPC. Actavis Pharma (<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24095/SPC/Tizanidine+2mg+Tablets/>) – Date accessed January 14th, 2012.
102. Paisley S, Beard S, Hunn A, et al. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2002; 8(4): 319–29.
103. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®) as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18(9): 1122–31.
104. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, et al. A double-blind randomized placebo-controlled parallel-group study of Sativex in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010; 32(5): 451–9.
105. Edgely K, Sullivan M, Deboux E. A survey of multiple sclerosis: part 2. Determinants of employment status. *Can J Rehab* 1991; 4: 127–32.
106. Amato MP, Portaccio E. Management options in multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(2): 207–16.
107. Tsang BK and Macdonell R. Multiple sclerosis - diagnosis, management and prognosis. *Aust Fam Physician* 2011; 40(12): 948–55.
108. 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(11): 1956–61.
109. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, et al. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002; 249(8): 983–7.
110. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, et al. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(2): 179–83.
111. Lange R, Volkmer M, Heesen C, et al. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 2009; 256(4): 645–50.
112. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64(7): 1139–43.
113. Möller F, Poettgen J, Broemel F, et al. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17(8): 1002–9.
114. Foster HE Jr. Bladder symptoms and multiple sclerosis. *MSQR* 2002; 21: Spring.
115. Litwiler SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol*. 1999; 161(3): 743–57.
116. Rosenberg MT and Dmochowski RR. Overactive bladder: Evaluation and management in primary care. *Cleve Clin J Med* 2005; 72(2): 149–56.
117. Nicholas RS, Friede T, Hollis S, et al. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD004193.
118. Staskin DR and MacDiarmid SA. Using anticholinergics to treat overactive bladder: The issue of treatment tolerability. *Am J Med* 2006; 119(3 Suppl 1): 9–15.
119. MacDiarmid SA, Peters KM, Shobeiri A, et al. long-term durability of percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder. *J Urol* 2010; 183(1): 234–40.
120. De Sèze M, Raibaut P, Gallien P, et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study. *Neurourol Urodyn* 2011; 30(6): 306–11.
121. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunction: A European consensus report. *Eur Urol* 2009; 55(1): 100–19.
122. Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, et al. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: An objective and subjective analysis. *Neurourol Urodyn* 2006; 25(2): 110–5.
123. Mehnert U, Birzle J, Reuter K, et al. The effect of botulinum toxin type a on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *J Urol*. 2010; 184(3): 1011–6.

# Úplný seznam odkazů

- 124.** Deffontaines-Rufin S, Weil M, Verollet D, et al. Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Int Braz J Urol* 2011; 37: 642–8.
- 125.** Wiesel PH, Norton C, Glickman S, et al. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441–8.
- 126.** Preziosi G and Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3(4): 417–23.
- 127.** Govaert B, van Gemert WG, Baeten CG. Neuromodulation for functional bowel disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(4): 545–53.
- 128.** Tepavcevic DK, Kostic J, Basuroski ID, et al. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(8): 1131–36.
- 129.** Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler* 1999; 5(6): 418–27.
- 130.** Betts CD, Jones SJ, Fowler CG, et al. Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain* 1994; 117(Pt 6): 1303–10.
- 131.** NCCCC (National Collaborating Centre for Chronic Conditions). Multiple sclerosis; National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004. Available at: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/409ed7a2-ae44-472f-ba3bab7164229493>.
- 132.** Dachille G, Ludovico GM, Pagliarulo G, et al. Sexual dysfunctions in multiple sclerosis. *Minerva Urol Nefrol* 2008; 60(2): 77–9.
- 133.** Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med* 2010; 7(6): 2192–200.
- 134.** Shifren JL. The role of androgens in female sexual dysfunction. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(4 Suppl): S19–24.
- 135.** Giordano A, Granella F, Lugaresi A, et al. Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. *J Neurol Sci* 2011; 307(1–2): 86–91.
- 136.** Jones KH, Ford DV, Jones PA, John A, et al. A Large-Scale Study of Anxiety and Depression in People with Multiple Sclerosis: A Survey via the Web Portal of the UK MS Register. *PLoS One* 2012; 7(7): e41910. Epub 2012 Jul 30.
- 137.** DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2002; 17(1): 23–9.
- 138.** Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, et al. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci* 2006; 245(1–2): 187–94.
- 139.** Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, et al. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004; 63(9): 1579–85.
- 140.** Villoslada P, Arondo G, Sepulcre J, et al. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology* 2009; 72(19): 1630–3.
- 141.** Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, et al. Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2008; 35(4): 476–81.
- 142.** Solaro C, Tanganeli P, Messmer Uccelli M. Pharmacological treatment of pain in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2007; 7(9): 1165–74.
- 143.** Lyrica SmPC
- 144.** Pöllmann W and Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2008; 22(4): 291–342.
- 145.** Tegretol SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/1328/SPC/Tegretol+Chewtabs+100mg%2c+200mg%2c+Tegretol+Tablets+100mg%2c+200mg%2c+400mg/> (Accessed 18-Jan 2012).
- 146.** Keppra SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/16231/SPC/Keppra+250%2c500%2c750+and+1000+mg+filmcoated+Tablets%2c+100+mg+ml+oral+solution+and+100+mg+ml+concentrate+for+solution+for+infusion/> (Date accessed 18th Jan 2012).
- 147.** Lamictal SmPC
- 148.** Kassirer M. Multiple Sclerosis and Pain: A Medical Focus. *Int J MS Care* 2000; 2(3): 30–34.
- 149.** Gidal BE. New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care* 2006; 12(9 Suppl): S269–78.
- 150.** Yadav V, Shinto L, Bourdette B. Complementary and alternative medicine for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(3): 381–95.
- 151.** Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD000448.



A Project of the European Multiple Sclerosis Platform

Projekt organizace European Multiple Sclerosis Platform  
(Evropská platforma pro roztroušenou sklerózu) ve spolupráci s IOMSN and RIMS



Akreditováno organizacemi CAS a ICN ve spolupráci s EANN.

