Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Vývoj léčby roztroušené sklerózy

Bakalářská práce

2021 Kateřina Špilková

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Development of Treatment for Multiple Sclerosis

Bachelor Thesis

2021 Kateřina Špilková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	**Kateřina Špilková**
Osobní číslo:	**C17227**
Studijní program:	**B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor:	**Zdravotní laborant**
Téma práce:	**Vývoj léčby roztroušené sklerózy**
Zadávající katedra:	**Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se léčby roztroušené sklerózy.
2. V úvodu krátce popsat anatomii nervové soustavy.
3. V dalších kapitolách uvést charakteristiku roztroušené sklerózy, symptomy a diagnostiku tohoto onemocnění.
4. Popsat vývoj léčby roztroušené sklerózy, léčebné strategie a nové možnosti léčby.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kanďár, Ph.D.
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Práci s názvem Vývoj léčby roztroušené sklerózy jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 2. července 2021

Kateřina Špilková

Poděkování

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování mé vedoucí práce Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za cenné rady, ochotu a věnovaný čas. Taktéž bych ráda poděkovala mé rodině, kteří mě po dobu psaní bakalářské práce i studia podporovali.

Anotace

Bakalářská práce popisuje onemocnění zvané roztroušená skleróza. V úvodní části je uvedena obecná charakteristika onemocnění. V práci jsou popsány formy roztroušené sklerózy, symptomy i diagnostika onemocnění. V další části této práce je popsána léčba onemocnění, která je rozdělena na imunomodulační a symptomatickou léčbu. V závěru se zabývá rehabilitací a možností nových léčiv.

Klíčová slova

Roztroušená skleróza, léčba, centrální nervový systém, magnetická rezonance

Title

Development of Treatment for Multiple Sclerosis

Annotation

The bachelor thesis describes a neuropsychic disease called Multiple sclerosis. The introductory part presents general characteristics of the disease. The thesis describes the forms of Multiple sclerosis, symptoms and diagnostics of the disease, which is divided into immunomodulatory and symptomatic treatment. The last part deals with rehabilitation and the possibility of new drugs.

Keywords

Multiple sclerosis, treatment, central nerve system, magnetic resonance

Seznam tabulek

Tabulka 1 - Diagnostická kritéria McDonald 2010. 22
Tabulka 2 - Diagnostická kritéria 2017. 22
Tabulka 3 - Přehled léčiv druhé linie.....31
Tabulka 4 - Typy bolesti u RS. 42
Tabulka 5 - Léky pro léčbu bolesti. 43

Seznam obrázků

Obrázek 1 - Pravostranná hemiparéza, řez v oblasti postranních komor.....20
Obrázek 2 - Typický obraz RS, mnohočetná ložiska zvýšeného signálu v t2W. 23
Obrázek 3 - Metabolismus DMF. 30
Obrázek 4 - Navrhovaný mechanismus působení alemtuzumabu. 33
Obrázek 5 - Schéma intrakavernózní aplikace vazoaktivní látky do penisu. 38
Obrázek 6 - Mezinárodní model klasifikace ICF s příkladem RS. 46
Obrázek 7 - Dynamická neuromuskulární stabilizace: 4,5 měsíční model na břiše. 49

Seznam zkratek

ACTH	adrenokortikotropní hormon (adrenocorticotropic hormone)
ALT	alaninaminotransferáza
CAT	počítačová axiální tomografie (Computed Axial Tomography)
CNS	centrální nervová soustava
CRP	C-reaktivní protein
CT	výpočetní tomografie (Computed Tomography)
DMF	dimethyl fumarát
EBV	Epstein-Barrové virus
EMA	Evropská léková agentura (European Medicines Agency)
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drugs Administration)
GA	glatiramer acetát
HEB	hematoencefalická bariéra
IFN	interferon
JCV	polyomavirus John Cunningham (John Cunningham Virus)
LVC	levetiracetam
MBP	myelinový bazický protein
MR	magnetická rezonance
PEG	pneumoencefalografie
PML	progresivní multifokální leukoencefalopatie
PP	primárně progresivní
PR	progresivní relabující
RNFL	šířka vrstvy sítnicových nervových vláken (Retinal Nerve Fiber Layer)
RR	relaps-reminentní
RS	roztroušená skleróza
S1P	sfingosin-1-fosfát

SNRI	selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors)
SSRI	selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
TFmax	maximální tepová frekvence
VO_2max	maximální spotřeba kyslíku

Obsah

Úvod....13
1 Anatomie nervové soustavy....14
2 Roztroušená skleróza....15
2.1 Charakteristika....15
2.1.1 Relaps-reminentní forma....15
2.1.2 Primárně progresivní forma....15
2.1.3 Sekundárně progresivní forma....15
2.1.4 Progresivní relabující forma....16
2.2 Výskyt nemoci....16
2.3 Patogeneze nemoci....16
2.3.1 Enviromentální rizikové faktory....16
2.3.2 Genetické faktory....17
2.3.3 Role B lymfocytů v imunopatogenezi RS....18
2.3.4 Role T lymfocytů v imunopatogenezi RS....18
2.4 Symptomy....19
2.4.1 Optická neuritida....19
2.4.2 Senzitivní poruchy....19
2.4.3 Motorické poruchy....20
2.4.4 Sfinkterové poruchy....20
2.5 Diagnostika....21
2.5.1 Vyšetření pomocí magnetické rezonance....23
3 Léčba....24
3.1 Historie léčby....24
3.2 Imunomodulační léčba....25
3.2.1 Léčba akutní ataky....26
3.2.2 Léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy....27
3.2.3 Léčba primární progrese....34
3.2.4 Léčba sekundární progrese....34
3.3 Symptomatická léčba....35
3.3.1 Spasticita....35
3.3.2 Sfinkterové obtíže....36
3.3.3 Sexuální dysfunkce....37
3.3.4 Neuropsychické poruchy....38

3.3.5 Únava 40
3.3.6 Bolest 41
3.3.7 Třes 43
3.4 Rehabilitace a možnosti terapie 45
3.4.1 Rehabilitace v časné fázi onemocnění 46
3.4.2 Rehabilitace při zřetelném neurologickém deficitu 47
3.5 Nové možnosti léčby 49
3.5.1 Kladribin 50
3.5.2 Okrelizumab 50
3.5.3 Siponimod 51
3.5.4 Ozanimod 51
3.5.5 Transplantace kmenových buněk 52
4 Závěr 53
5 Zdroje 55

Úvod

Roztroušenou sklerózu (RS) poprvé popsal francouzský neurolog Jean-Martin Charcot. Jedná se o chronické autoimunitní onemocnění, které postihuje centrální nervovou soustavu (CNS). Slovo skleróza odkazuje na zjizvení v bílé hmotě, která vznikla v místech zánětlivých ložisek, kde již zánět odezněl. RS může vytvořit více zánětlivých ložisek a od toho je odvozeno slovo roztroušená. [1]

Diagnostikovat RS je komplikované, protože nestačí pouze jediný test, který ji může spolehlivě potvrdit. Každý pacient má svoji jedinečnou prezentaci, svoji vlastní cestu, tedy i přes veškeré zobrazovací metody nemusí být diagnostika zcela zřejmá. Nejpočetnější skupina pacientů je ve věku mezi 20 až 50 lety, přičemž je větší prevalence u žen nežli u mužů. Příznaky, kterými se RS může projevit, jsou různé. První klinický příznak, který je charakteristický pro RS, se označuje jako klinicky izolovaný syndrom. Nejčastějším prvním symptomem je zánět zrakového nervu s jednostrannou poruchou zraku. Mezi další příznaky patří únava, pocit vyčerpání, parestezie. Onemocnění způsobuje poruchy mobility, ovlivňuje zrakové vnímání, kognitivní procesy, sexuální funkce. Více než 50 % pacientů pociťuje depresivní epizodu během svého života, čímž jsou negativně ovlivněny sociální aspekty jedince.

Léčba RS se v posledních dvaceti letech posunula výrazně dopředu. Existuje dlouhodobá léčba, která oddaluje invaliditu, včetně postupů její eskalace, léčba symptomatická, tak i standardizovaná léčba akutní ataky. Nedílnou součástí léčebného programu je mezioborová práce psychologů i fyzioterapeutů.

1 Anatomie nervové soustavy

Nervový systém se skládá z CNS, do které je zahrnut mozek a mícha, a z periferního nervového systému, který zahrnuje svazky nervových vláken tvořené výběžky buněk tzv. neuronů. Neuron je základní morfologickou jednotkou. Hlavní částí neuronu je tělo včetně jeho výběžků. Tělo nervové buňky obsahuje buněčné jádro, perikaryon. Výběžky rozlišujeme podle směru vedení vzruchu. Ty, které přijímají vstupní informaci, označujeme jako dendrity. Jejich počet je větší, bývají kratší a větvenější. Neurit (axon) je výběžek, vedoucí vzruch směrem od těla neuronu. Ve většině případů jsou axony obaleny myelinovou pochvou, která se významně podílí na přenosu vzruchu směrem od těla neuronu. Myelinová pochva je přerušována Ranvierovými zářezy, které vytvářejí segmentaci periferního i centrálního nervového vlákna. Konec axonu se označuje jako terminální buton, který vstupuje do kontaktu s další buňkou. Toto spojní se nazývá synapse. Synapse slouží ke komunikaci mezi neurony v CNS. [2, 3]

Základní funkční jednotkou nervové soustavy je reflex, který je odpovědí organismu na podráždění receptorů. Reflex je určen tzv. reflexním obloukem tvořeným ze 4 základních fází. První fází je přijetí informace receptorem. Ve druhé fázi je vzruch veden dostředivým nervovým vláknem do CNS. Ve třetí fázi je informace zpracována v CNS. Nakonec je výsledný vzruch veden odstředivým nervovým vláknem do výkonného orgánu, který zahájí svou činnost. [2, 3]

2 Roztroušená skleróza

2.1 Charakteristika

Roztroušená skleróza je zánětlivé demyelinizační onemocnění, při kterém je abnormální reakce imunitního systému těla namířena proti CNS. Imunitní systém napadá myelin, který pokrývá nervová vlákna a způsobí tak problémy s komunikací mezi mozkem a zbytkem těla. V roce 1868 byla RS souhrnně popsána J. M. Charcottem, který definoval tři základní příznaky pro RS: nystagmus, intenční třes a skandovaná řeč. [4, 5]

Klinicky se onemocnění dělí na relaps-reminentní (RR), progresivní relabující (PR), sekundárně progresivní (SP), primárně progresivní (PP). Poškození oblastí CNS může vyvolat řadu neurologických příznaků, které se budou lišit u lidí s typem a závažností RS. Neexistuje žádný lék na RS, lze pouze zpomalit průběh nemoci. [4, 6]

2.1.1 Relaps-reminentní forma

Tuto formu RS má na počátku onemocnění 80 až 85 % pacientů. Je charakterizována střídáním atak, po kterých následuje období remise. Celkové období může trvat různě dlouho, ale často přetrvává několik let. Fáze remise může nastat na počátku onemocnění i bez léčby. Důvodem jsou rezervy v CNS, které ovšem nejsou nevyčerpatelné a při pozdním zahájení léčby již může nastat neurologické postižení. Čím delší je období remise a čím méně má pacient za rok atak, tím lépe může vypadat prognóza pro nemocného. [6, 7]

2.1.2 Primárně progresivní forma

Jedná se o klinickou formu RS, která je charakterizována postupným nárůstem postižení, které v průběhu času není závislé na počtu relapsů. Může se objevovat i různě dlouhá stabilizace pacienta nebo nenápadné kolísání stavu. Nejčastějším projevem je spastická paréza dolních končetin. Od ostatních stavů se toto stádium onemocnění liší tím, že je častější u mužů než u žen, což pro RS není obvyklé. [4, 8]

2.1.3 Sekundárně progresivní forma

U této klinické formy RS následuje po úvodním RR průběhu progrese bez přítomnosti relapsů nebo pouze s občasnými relapsy s reziduem. Dochází zde ke zlepšení zánětlivého procesu, ale zároveň je zde převaha degenerativních změn na CNS. Tento typ RS lze jen málo ovlivnit léčbou, velice zde záleží na konkrétním pacientovi a jeho přístupu ke cvičení, které mu co nejdéle pomůže udržet pohyblivost. [9]

2.1.4 Progresivní relabující forma

Tato forma RS je nejméně běžná. Nejčastěji se týká pacientů, u nichž RS propuká až ve věku nad 40 let. U pacientů dochází k progresivnímu neurologickému úpadku se zvyšujícím se zdravotním postižením, s jasnými akutními relapsy, s úplnou úzdravou nebo bez ní. Typické příznaky jsou únava, schopnost koordinovat pohyby a poruchy s udržením rovnováhy. U pacientů dochází také ke snižování svalové hmoty, vyskytují se spastické parézy, poruchy lokomoce. Neméně časté jsou i psychické poruchy. [4]

2.2 Výskyt nemoci

Roztroušená skleróza je nejrozšířenější neurologické onemocnění všech věkových skupin po celém světě. Celosvětově postihuje více jak 2,5 miliónů osob. V posledních letech výrazně dochází k nárůstu nově diagnostikovaných pacientů. Incidence nárůstu může být způsobená jednak zlepšenou diagnostikou či dokonalejšími vyšetřovacími metodami a v neposlední řadě i kvůli samotnému zvýšení výskytu nemoci. Výskyt onemocnění se výrazně liší podle věku, pohlaví, umístění a genetického pozadí. Nejpočetnější skupina pacientů je ve věku mezi 20 a 50 lety. RS má větší prevalenci u žen nežli u mužů, a to v poměru 2 : 1. [1, 4]

Velkou roli hraje také klima, v němž daný jednotlivec žije. RS se vyskytuje zejména v severních zemích, naopak nejméně lidí postižených RS žije v blízkosti rovníku. Mnoho studií dokázalo, že velký vliv na tento gradient má dostatek slunečního záření a příjem vitamínu D. V České republice je tímto onemocněním postiženo 160/100 tis. obyvatel. [1]

2.3 Patogeneze nemoci

V patogenezi se uplatňují zánětlivé procesy vedoucí k fokální destrukci myelinu, astroglióze a ztrátě axonů. Předpokládá se vliv genetických i enviromentálních faktorů. [4]

2.3.1 Enviromentální rizikové faktory

Mezi nejprobádanější enviromentální vlivy patří virové infekce, nedostatečnost vitamínu D a kouření. Velký vliv na průběh onemocnění má také stres, výživa, hormonální změny i střevní mikrobiota. [10]

2.3.1.1 Virus Epsteina-Barrové

První důkaz o roli viru Epstein-Barrové (EBV) v patogenezi RS je již od roku 1979, kdy bylo prokázáno, že lymfocyty periferní krve od pacientů s klinicky aktivní RS mají zvýšenou tendenci ke spontánní *in vitro* EBV indukované transformaci B lymfocytů. Pozdější sériové

studie prokázaly nižší výskyt RS u lidí, kteří nejsou pozitivní na EBV, ale riziko rozvoje se zvyšuje po infekci. Důkazem pro toto tvrzení je zvýšená protilátka proti jadernému antigenu EBV. [11, 12]

Veškeré studie naznačují rozvoj RS po infekci EBV, ale sama o sobě k vyvolání nestačí. Mezi vyvolávající faktory zařazujeme kombinaci EBV a nízkou hladinu vitamínu D. Je velice pravděpodobné, že nedostatek vitamínu D ovlivňuje imunitní odpověď na EBV. Vitamín D zvyšuje produkci antimikrobiálního peptidu katelicidinu, který může chránit před EBV. [13]

2.3.1.2 Vitamín D

Vitamín D je v těle produkován při expozici slunečnímu světlu. Vše, co přerušuje tento kontakt, také omezuje množství vitamínu D v těle a tím je i zvýšené riziko vzniku RS. Mnoho studií uvádí, že nízká hladina vitamínu D je rizikový faktor pro RS, ale přesná povaha účinku je nejasná. Dostupné údaje naznačují, že vitamín D snižuje proliferaci a diferenciaci B lymfocytů a vede k jejich apoptóze. V rámci přirozené imunity vitamín D tlumí produkci prozánětlivých cytokinů makrofágy. V subpopulaci T lymfocytů snižuje proliferaci Th1 a Th17 lymfocytů. [14–16]

2.3.1.3 Kouření

Kouření je rizikovým faktorem jak z pohledu vzniku, tak z pohledu průběhu RS. Kouření ovlivňuje RS bez ohledu na kumulativní dávku při kouření a na věk při expozici. Mezi nově diagnostikovanými pacienty je dvakrát tolik kuřáků než nekuřáků. U kuřáků je obvyklá zvýšená hladina C-reaktivního proteinu (CRP), fibrinogenu a zánětlivých faktorů. Dochází k poruše řízení B a T buněčné homeostázy. Oxid uhelnatý, obsažený v cigaretách, způsobuje blokaci oxygenace tkání a způsobuje demyelinizaci. Oxid dusnatý způsobuje axonální degeneraci a nekrózu oligodendrocytů. [17, 18]

2.3.2 Genetické faktory

Primární roli má geneticky determinovaná imunitní odpověď. Jedná se o genetickou dysfunkci T a B buněk. [1]

CNS je od ostatních částí organismu oddělená hematoencefalickou bariérou (HEB). HEB tvoří endotelové buňky, které mají na svém povrchu málo adhezivních molekul. Cytokiny, které produkuje aktivovaný lymfocyt, mohou zvýšit výskyt adhezivních molekul na endotelu a tím umožňují připevnění lymfocytu k endotelu. Vzhledem k obsahu enzymů, které tvoří lymfocyt, je schopen vstoupit do tkáně a spustit tvorbu zánětlivého ložiska, pokud nalezne

antigen, který vede k jeho aktivaci. Cílem takto imunitně zprostředkovaného zánětu je myelin, který tvoří obal nervových vláken. V zánětlivém ložisku dochází také k poškození nervových vláken a jejich rozpadu. Míra ztráty nervových vláken rozhoduje o míře invalidity pacienta. [1, 19]

2.3.3 Role B lymfocytů v imunopatogenezi RS

B lymfocyty vznikají v kostní dřeni a po setkání s antigenem dozrávají v sekundárních lymfatických orgánech. Jejich aktivovanou formou jsou plazmatické buňky, které produkují imunoglobuliny a paměťové buňky. Jsou zodpovědné především za specifickou imunitní odpověď. Všechny zralé B lymfocyty nesou panB lymfocytární znaky, mezi nimi i molekulu CD20. [1]

B lymfocyty nebyly až do nedávna spojovány do příčinné souvislosti se zánětem u nemocných s RS, a to i přes to, že v likvoru nemocných je možné detekovat oligoklonální proužky imunoglobulinů. Průkaz těchto imunoglobulinů v likvoru značí intratekální syntézu specifických protilátek. Příčinou zvýšeného množství imunoglobulinů jsou nejčastěji protilátky třídy IgG. [4]

Role B lymfocytů v imunopatogenezi RS je velmi různorodá. Jsou významným zdrojem cytokinů a chemokinů. Mezi protizánětlivé cytokiny řadíme IL10 a mezi prozánětlivé patří TNFα a IL6. Jejich prostřednictvím jsou zapojeny do samotné buněčné organizace poškozujícího zánětu u nemocných s RS. [20]

2.3.4 Role T lymfocytů v imunopatogenezi RS

T lymfocyty po vzniku v kostní dřeni migrují do thymu, kde dozrávají. Rozlišujeme dvě kategorie lymfocytů, a to Tc lymfocyty a Th lymfocyty. Tc lymfocyt ničí buňky napadené virem a nádorové buňky. Th lymfocyty jsou tzv. pomocné lymfocyty, které pomocí cytokinů stimulují imunitní reakci. Dělí se především na Th1 lymfocyt a Th2 lymfocyt. [1]

T lymfocyty byly považovány za zcela klíčovou součást patogeneze RS. Aktivované lymfocyty vstupují do CNS v několikastupňových krocích, které výrazně usnadňuje zánětlivá reakce. Pohyb lymfocytů v CNS je řízen pomocí cytokinů, které tvoří především buňky imunitního systému. Cílem T lymfocytů jsou myelinové obaly, jejichž základním kamenem je myelinový bazický protein (MBP), což je zároveň nejdůležitější autoantigen v patogenezi RS. Z několika ověřených faktů vyplývá, že T lymfocyty rozeznávají virové částice a části myelinu jako identické struktury. [1]

2.4 Symptomy

Roztroušená skleróza se může projevovat mnoha různými příznaky. V podstatě lze dělit příznaky dle postižení na polysymptomatickou ataku, která postihuje více nervových drah najednou, a ataku monosymptomatickou, která postihuje pouze jednu z nervových drah. [19]

První klinický příznak, který je charakteristický pro RS, se označuje jako klinicky izolovaný syndrom. Nejčastějším prvním symptomem u pacientů s RS je zánět zrakového nervu s jednostrannou poruchou zraku. Mezi další příznaky RS patří extrémní únava, pacienti pociťují obrovský pocit vyčerpání, kdy nezvládají vykonávat ani obvyklou každodenní činnost. Velice častá je parestezie, kterou ovšem nemocný velice často bagatelizuje, zvláště když po nějakém čase odezní. Mohou se vyskytnout problémy s kontrolou močového měchýře, a dokonce i s kontrolou střev. Pacienti mají problémy s libidem a impotencí, které se častěji objevují později. Také se objevují poruchy hybnosti ve formě spastické paraparézy nebo mozečkové příznaky jako je skandovaná řeč, intenční třes nebo ataktická chůze. [21, 22]

2.4.1 Optická neuritida

Zánět očního nervu je u 20 % pacientů jedním z prvních příznaků RS. Oční neuritida byla dříve spojována pouze s demyelinizačním procesem, ale dle současných výzkumů je spojena také s axonální změnou. Propuknutí optické neuritidy způsobuje poškození axonů, které tvoří přibližně 82 % šířky vrstvy sítnicových nervových vláken (RNFL). Projevuje se bledostí optického disku a zmenšením tloušťky RNFL. U pacienta dochází náhle či během několika dní k částečné nebo úplné ztrátě zraku. Pacienti popisují současně i retrobulbární bolest, která se zhoršuje při pohybu očního bulbu. Dochází ke ztrátě kvalit zrakového vnímání, především zrakové ostrosti, citlivosti na kontrast, barvocitu i zorného pole. [23]

Typickým následkem optické neuritidy je Uhthoffův fenomén. Jedná se o tranzientní reverzibilní dysfunkci optického nervu vyvolanou jakýmkoli zvýšením tělesné teploty či fyzickou aktivitou. [4]

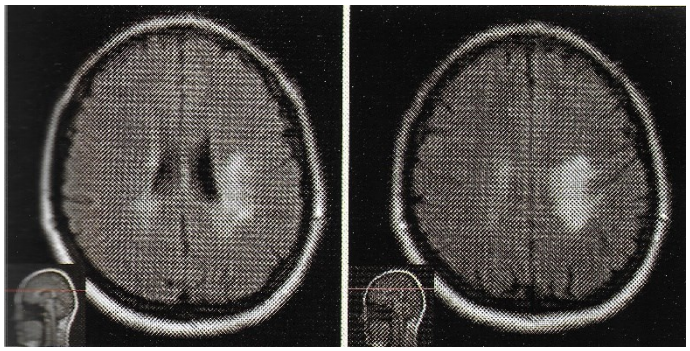
2.4.2 Senzitivní poruchy

Pocity snížené, zvýšené nebo jiné citlivosti se často objevují již v počátku onemocnění. Tyto pocity známé jako parestezie mohou zahrnovat necitlivost, brnění, pálení nebo naopak zvýšenou citlivost. Pocity mravenčení, pálení nebo znecitlivění, které jsou způsobeny lézemi v CNS, se nazývají dysestezie. Častý je i tzv. Lhermittův příznak projevující se brněním při

předklonění hlavy. Bohužel jsou všechny tyto příznaky velice snadno přehlédnutelné a často k určení správné diagnózy nevedou. [24, 25]

2.4.3 Motorické poruchy

Jedná se o poškození kortikospinální dráhy v míše projevující se centrální spastickou parézou, vyššími šlachookosticovými reflexy, zvýšeným svalovým napětím a pyramidovými iritačními jevy. V pozdějších stádiích RS se objevuje spastická paraparéza dolních končetin, tedy pacient má nevyváženou ztuhlou chůzi, je neschopný popoběhnout či poskakovat. V této fázi je velice často pacient upoután na invalidní vozík. Motorické poruchy jsou velice důležité při diagnostice RS. Cerebrální nebo cervikální léze míchy mohou vést k hemiparéze (viz Obrázek 1), což je velice dobře prokazatelné pomocí magnetické rezonance (MR). [19]



Obrázek 1 - Pravostranná hemiparéza, řez v oblasti postranních komor. Převzato z [19]

2.4.4 Sfinkterové poruchy

Poškozené nervy mohou ovlivnit to, jak tělo interpretuje signály mezi mozkem, močovým měchýřem a střevem. V močovém měchýři mohou být ovlivněny svaly, které ukládají moč a svaly, které vyprazdňují močový měchýř. Aby se vyloučila moč, musí se tyto dvě sady svalů koordinovat. U pacientů s RS může být často ovlivněna koordinace těchto svalů, což vede k problémům s inkontinencí. Většinou je míra sfinkterových poruch v korelaci s mírou hybných poruch. [26]

Nejčastější dysfunkcí dolních močových cest je neurogenní hyperaktivita detruzoru. Která je způsobená lézí v oblasti mozečku a sakrální míchy. Většinou se projevuje polakisuriemi, urgencemi a nykturiemi. Pacient má problémy s vyprazdňováním obsahu měchýře nejčastěji z důvodu hypokontraktility. Uretrální dysfunkce je důvodem nekompletní relaxace nebo částečné neschopnosti zevního svěrače močové trubice. Klinické příznaky jsou rozmanité od úplné inkontinence až k možné retenci moči. Moč, která není vyprázdněná, slouží

jako živná půda pro bakterie a u pacienta je velice pravděpodobný výskyt bakteriálních infekcí. [4]

Ze střevních potíží je nejčastějším problémem zácpa. Mnoho léků na RS může také ovlivnit motilitu střev. Může nastat také fekální inkontinence, pokud dojde k přerušení signálu z mozku do střeva. [26]

2.5 Diagnostika

Diagnostika RS je komplikovaná, protože nestačí pouze jediný test, který ji může pozitivně potvrdit. Diagnóza je stanovena na základě klinického vyšetření, průběhu onemocnění a pomocných vyšetřovacích metod. [19]

V roce 1965 definoval Schumacher ataku jako neurologický příznak, jenž musí přetrvávat alespoň 24 hodin a časový interval mezi dvěma atakami musí být alespoň 30 dnů. V roce 1983 přidal Poser k diagnostickým kritériím i evokovaný potenciál a mozkomíšní parametry a McDonaldova kritéria z roku 2001 přidala parametry MR. [5]

McDonaldova kritéria pro diagnózu RS se v průběhu let vyvíjela (viz Tabulka 1). Základním principem však zůstává, že musí být splněna 3 diagnostická kritéria. Ta zahrnují průkaz diseminace lézí v prostoru, což znamená, že je zapojeno více cest CNS. Dále zahrnují diseminaci v čase, tedy v průběhu času dochází k určité aktivitě nebo postupu choroby. Důležitým kritériem je také vyloučení dalších diagnóz, které mohou vypadat jako RS. [27]

V roce 2017 došlo prozatím k poslední revizi diagnostických kritérií. Zde je diagnóza postavena na klinických parametrech a na nálezu MR. Je zde oproti přechozím kritériím zdůrazněn význam imunologického vyšetření mozkomíšního moku (viz Tabulka 2). [28]

Tabulka 1 - Diagnostická kritéria McDonald 2010. Převzato z [29]

Klinické projevy	Další údaje potřebné pro diagnostiku RS
2 ≤	Žádné, klinická symptomatika stačí
2 ≤	Diseminace v prostoru nebo další ataka v jiné části CNS
1	Diseminace v čase nebo druhá ataka
1	Šíření v prostoru a zároveň v čase 1) Diseminace v prostoru nebo druhá klinická ataka v jiném místě CNS 2) Diseminace v čase nebo druhá klinická ataka
0 (Zákeřná neurologická progrese)	Rok progrese nemoci a nejméně dvě následující kritéria 1) Diseminace v prostoru na základě ≥ 1 hypertenzní léze v charakteristické (periventikulární, juxtakortikální, infratentoriální) oblasti 2) Diseminace v prostoru na základě ≥ 2 hypertenzní léze v míše nebo přítomnost oligoklonálních pruhů v likvoru

Tabulka 2 - Diagnostická kritéria 2017. Převzato z [28]

Klinické projevy	Další údaje potřebné pro diagnostiku RS
2 ≤	Žádné
2 ≤	Diseminace v prostoru způsobená klinickou atakou v CNS nebo pomocí MR
1	Diseminace v čase způsobené druhou klinickou atakou nebo pomocí MR nebo průkazem oligoklonální syntézy v mozkomíšním moku
1	Diseminace v prostoru a zároveň čase 1) Diseminace v prostoru způsobená druhou klinickou atakou postihující jiné místo v CNS nebo pomocí MR 2) Diseminace v čase způsobená druhou klinickou atakou nebo pomocí MR nebo průkazem oligoklonální syntézy v mozkomíšním moku
0 (Zákeřná neurologická progrese)	Rok progrese nemoci a nejméně dvě následující kritéria 1) Diseminace v prostoru na základě ≥ 1 hypertenzní léze v charakteristické (periventikulární, juxtakortikální, infratentoriální) oblasti 2) Diseminace v prostoru na základě ≥ 2 hypertenzní léze v míše nebo přítomnost oligoklonálních pruhů v likvoru

Frekvence chybné diagnózy je odhadována na 20 %. Velmi záleží na tom, jaké má příslušný specialista zkušenosti s diagnostikou RS. Existují lidé, jejichž klinický průběh bude velmi klasický a diagnóza bude zcela jasná, ale pacienti s RS jsou jako „sněhové vločky, každý má svou jedinečnou prezentaci, svou vlastní cestu“. Stále zde budou lidé, u nichž klinické příznaky, dokonce i zobrazovací metody, nemusí být tak zřejmé. [21, 27]

První zobrazovací metoda používána u RS byla pneumoencefalografie (PEG), ale tato metoda nebyla schopná ukázat demyelinizační ložiska, pouze detekovala atrofie. První metoda, kterou se již demyelinizační ložiska podařilo zobrazit, byla metoda výpočetní tomografie (CT). Pacientovi se podávala kontrastní látka a poté se zobrazily plaky jako hypodenzní ložiska. Bohužel senzitivita této metody byla nízká. V roce 1986 proběhlo vyšetření 200 pacientů s RS kvůli srovnání senzitivity u metod CT a MR. Pozitivní nález u metody CT byl jen u 50 pacientů,

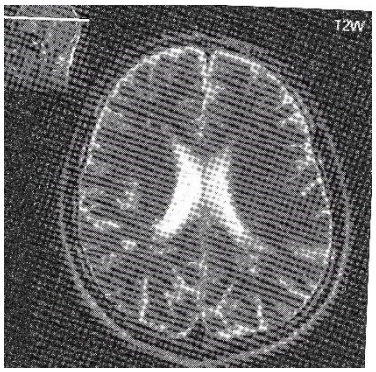
kdežto u MR bylo pozitivních 131 pacientů. MR se tak stala metodou první volby při diagnostice RS. [6]

2.5.1 Vyšetření pomocí magnetické rezonance

Zobrazování MR se často používá k charakterizaci a kvantifikaci lézí RS v mozku a míše. Počet a velikost lézí je důležitý ke sledování progrese onemocnění a k vyhodnocení účinků nových klinických studií léčiv. Přesná identifikace lézí RS v MR snímcích je velice obtížná kvůli proměnlivosti v umístění, velikosti a tvaru léze. [30]

MR diagnostika je založená především na využití T2 vážených sekvencích a T1 vážených sekvencích, které poskytují informace o aktivitě subklinického onemocnění a účinnosti léčby. Dále zahrnuje zobrazení FLAIR, které eliminuje signál volné vody a lze tedy detekovat hyperintenzní léze mozku či míchy. [31]

Typický MR snímek pacienta s RS obsahuje diseminaci mnohočetných ložisek při zvýšené intenzitě signálu v T2W obraze v oblasti bílé hmoty (viz Obrázek 2). Při snížené intenzitě signálu v T1W obraze je možné zaznamenat tzv. černé díry. Tato ložiska se vyskytují tehdy, kdy je předpokládaná vyšší axonální ztráta. [6]



Obrázek 2 - Typický obraz RS, mnohočetná ložiska zvýšeného signálu v t2W. Převzato z [6]

3 Léčba

Výsledky klinických studií potvrzují, že pro pacienta je velice důležitá včasná diagnostika a léčba RS již v počátečních stádiích onemocnění. Lze tak významně zachovat co nejpřijatelnější kvalitu života. Pacienti, jejichž léčba je zahájená později, mají horší benefit z léčby než pacienti, u nichž se s nastavením léčby začalo již v počátečních stadiích onemocnění. [1]

3.1 Historie léčby

I přes to, že první zaznamenaný popis RS sahá do 14. století, léčba tohoto onemocnění se začala objevovat až ve 20. století. [32]

Se schopností provést diagnózu pacienta a určit ovlivnitelnost postižení pomocí terapie, bylo možné zahájit testování léčby. Skupině pacientů, kteří měli exacerbace, byl podán kortikotropní hormon (ACTH). Tento hormon, produkovaný hypofýzou, stimuluje tvorbu steroidů v nadledvinách tak, že zvýšená sekrece těchto přírodních steroidů poskytuje protizánětlivý účinek. Skupina pacientů s ACTH byla porovnávána se skupinou pacientů, kteří obdrželi pouze placebo. Z výsledků této studie vyplývá, že ACTH urychluje zotavení pacienta. Později byla léčba pomocí ACTH nahrazena intravenózní steroidní terapií, která se používá při akutních exacerbacích. Tato studie, která pochází z roku 1969 byla první, která dokázala potvrdit myšlenku, že by mohla být vyvinuta terapie. [33]

V sedmdesátých a osmdesátých letech začaly výzkumy s různými imunosupresivy, jako jsou cyklofosfamid, cyklosporin, azathioprin, methotrexát a glatiramer acetát. Tyto studie zkoumaly účinek léčby na exacerbaci RS a poskytly tak užitečnou platformu pro vývoj léčby v dalším desetiletí. [32]

V roce 1981 byly publikované pozoruhodné obrázky demonstrované novou zobrazovací technikou MR. Před touto zobrazovací technikou byla k určení diagnózy využívána zobrazovací technika počítačové axiální tomografie (CAT), která byla vyvinuta počátkem sedmdesátých let. Tato metoda využívala opakované paprsky rentgenových paprsků rotující kolem objektu (původně kolem hlavy). Toto bylo vloženo ve vrstvách do počítače, kde hustotní „tečky“ znovu vytvořily obraz nervového systému. Výhodou této metody bylo eliminovat další diagnózy, které by mohly vyvolat podobné příznaky, zejména mozkové nádory. Young a jeho kolegové ukázali výrazný rozdíl mezi skenováním CAT a MR u stejného pacienta. Na obrázku pomocí CAT nebyl vidět žádný nález, ale pomocí MR bylo nalezeno 5 lézí. Young přesně předpověděl: „Tato technika také může prokázat míru závažnosti nemoci … a tak ji lze použít

ke sledování účinnosti terapeutických režimů.“ Tuto techniku zdokonalil v roce 1986 Robert Grossmann přidáním gadolinia jako kontrastní látky. Skenování pomocí MR s gadoliniem umožňuje identifikovat nové a aktivní léze. MR skenování umožnilo vědcům rychleji a sofistikovaněji testovat terapie k léčbě RS. [32–34]

Své jedinečné místo ve vývoji léků na RS mají interferony (IFN). V časných studiích bylo zjištěno, že IFNγ vyvolává akutní exacerbaci RS. Pozornost se přesunula na IFNα a IFNβ. V dalších studiích se IFNβ ukázal lépe tolerovatelným než IFNα. [32]

V roce 1988 byla zahájená studie s IFNβ-1b (Betaseron®) a β-1a (Avonex®). Výsledky studie β-1b prokázaly snížení akutních záchvatů v závislosti na dávce. Vedlejší účinky, nejčastěji příznaky podobné chřipce nebo reakce v místě vpichu, byly významné, ale zvládnutelné. Betaseron byl uveden jako lék pro léčbu RS v létě roku 1993. Lék Avonex byl schválen roku 1996. Tento lék dokázal zpomalit atrofické změny na mozku. V roce 2000 užívalo Avonex přes 84 000 pacientů po celém světě. [34]

Cesta k úspěchu v léčbě nebyla bez výzev. Neúspěšné studie zahrnovaly experimentální léčbu s řadou slibných látek. I když nyní máme mnohem lepší pochopení patogeneze onemocnění, stále je potřeba zlepšit terapeutické přístupy pro RS. [32]

3.2 Imunomodulační léčba

Léčbu je třeba zahájit co nejdříve po stanovení diagnózy klinicky izolovaného syndromu nebo při naplnění diseminace lézí v čase a prostoru dle McDonaldových kritérií. Vždy je vhodné posoudit všechny prediktivní ukazatele a na jejich základě pak rozhodnout o dalším postupu léčby. Při neefektivní léčbě je třeba včas provést změnu, popřípadě léky se srovnatelným účinkem je možné zaměnit z důvodu špatné tolerance. [35]

V neurologické klinické praxi, stejně jako v jiných lékařských oborech, se vyvíjí úsilí o vyvinutí přístupu tzv. individualizované léčby. Bohužel v tuto chvíli chybí dostatek biologických markerů, které by umožnily léčit pacienty individuálně podle převažujících typů jejich patogenetických mechanismů. Reakce pacienta na léčbu je velmi individuální, kolísá od plné responzivity po naprostou neefektivitu. [4, 36]

Primárním cílem při léčbě RS je prevence invalidity v důsledku progresivní neurodegenerace. Sekundárním cílem je zlepšit kvalitu života, která je významně ovlivněna příznaky chronické únavy, bolestmi, depresemi a emočními potížemi. Z praktického hlediska

můžeme léčbu RS rozdělit na léčbu akutní ataky, léčbu klinicky izolovaného syndromu a RR formy, léčbu progresivních forem onemocnění. [1, 37]

3.2.1 Léčba akutní ataky

Akutní ataka je definována jako nové nebo znovu se objevující příznaky trvající alespoň 24 hodin, a to v nepřítomnosti horečky nebo infekce. Typická léčba relapsů zahrnuje podání 3 až 5 g methylprednisolu intravenózní cestou, nicméně je možné podat i stejnou dávku kortikosteroidů perorální cestou. Při podání kortikosteroidů je třeba zohlednit pacienty s diabetem, kardiaky, pacienty s dyspeptickými obtížemi, pacienty s psychiatrickou komorbiditou nebo nemocné s trombofilními stavy a přizpůsobit vedlejší léčbu k jejich zdravotnímu stavu, například u pacientů s diabetem je možnost zvýšení hladiny cukru, tudíž bude třeba monitorovat jejich glykémii. [1, 19]

Co v tuto chvíli není zcela objasněné je to, zda je nutné pokračovat postupně se snižujícími dávkami perorálních steroidů tzv. taperem, aby se předešlo znovuvzplanutí zánětu. Obecně platí, že pokud pacient nemá dlouhodobou imunomodulační léčbu, je taper vhodný. Dávky se řídí stavem pacienta i jeho tolerancí kortikosteroidů. [4, 19]

V případě nedostatečné odezvy na léčbu kortikosteroidy je možné počáteční dávku 3 až 5 g methylprednisolu za dva týdny opakovat, popřípadě podat 3× 2 g methylprednisolu. Další možností je série plazmaferéz, která se provádí obden, většinou 5 až 7krát. [1]

Pokud nastane ataka u těhotné ženy, kortikosteroidy nelze podávat. Léčebně jsou v této fázi dostupné pouze vitamíny skupiny B. V prvním trimestru je ke zvážení interrupce, protože je zde velké riziko ohrožení matky trvalou invaliditou. V dalších trimestrech závisí postup léčby na současné spolupráci gynekologa, neurologa a současně i genetika. Jsou podávány nižší dávky methylprednisolonu, tj. do celkové dávky 1 až 2 gramy. [7]

3.2.1.1 Účinek kortikosteroidů u pacientů s RS

Methylprednisolon je schopný volně procházet do CNS. Intravenózní podání vede k vyšším hladinám tohoto kortikosteroidu v CNS. Maxima dosahuje do 6 hodin a jeho hladiny jsou nedetekovatelné po 48 hodinách. Veškeré kortikosteroidy fungují na molekulární, buněčné i systémové úrovni, kdy je genomický mechanismus spuštěn již při nízkých koncentracích kortikosteroidů v cytosolu vazbou na steroidní receptor. Při vyšších koncentracích kortikosteroidů mají za následek spuštění dalších mechanismů, jako je vliv na edém, aktivita iontových kanálů, ovlivnění imunologických procesů. [4, 38]

3.2.2 Léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy

Většina léčebných přípravků má protizánětlivé účinky, kdy je jejich efekt nejvyšší v počátečních fázích onemocnění, ale kolísá s délkou trvání choroby a narůstajícím objemem nevratně poškozené nervové tkáně. Na základě formálního schválení lze léčbu rozdělit do dvou hlavních linií, a to na první a druhou. Je třeba poznamenat, že formální schválení se nemusí nutně shodovat v různých zemích. Například, zatímco Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválil fingolimod jako léčbu první linie, Evropská lékové agentura (EMA) označila fingolimod jako terapii druhé linie s výjimkou pacientů s vysoce aktivním onemocněním. Obecně je léčba první linie bezpečnější, ale ne vždy dostatečně účinná. Léčba druhé linie (eskalační léčba), se podává tehdy, pokud není léčba první linie dostatečně účinná nebo ji lze použít u pacientů, kteří mají špatné prognostické známky, jako jsou četné těžké relapsy, které postihují motoriku a mozeček. [7, 19, 39]

3.2.2.1 Léčba první linie

V současné době zahrnuje léčba v první linii injekční modulátory, z nichž jsou některé na trhu 25 let. Dále tato léčba zahrnuje i novější léky, jako jsou teriflunomid a dimethyl fumarát, které otevřely cestu pro orální léčbu. [40]

Interferon beta

Interferon beta je cytokin s komplexním vlivem na autoimunitní děje u RS. Skládají se ze skupiny IFN-1a (Avonex®), jenž se podává v dávce 30 μg injekčně jednou týdně do svaloviny. Další zástupce je IFNβ-1b (Extavia®, Betaferon®) jejichž dávkování je 0,25 mg (1 ml) subkutánně obden. Dále se sem řadí IFNβ-1a (Rebif®) s dávkováním 22 μg nebo 44 μg subkutánně 3× týdně. V roce 2014 byl schválený pegIFNβ-1a (Plegridy®) s dávkováním 125 μg v podkožní injekci 1× za 14 dní. [1, 7]

Mechanismus působení těchto IFN stále není zcela objasněn. Jejich imunomodulační účinek je výsledkem několika kombinovaných mechanismů. Mezi tyto mechanismy patří inhibice Th17 buněk, omezení prezentace antigenu a proliferace T lymfocytů, snížená produkce prozánětlivých cytokinů, snížená propustnost HEB zablokováním adhezních interakcí, tlumení účinku matrixových metaloproteáz. [1, 40]

Plný účinek IFNβ nastupuje do 3 měsíců od zahájení podávání. Bezpečnostní profil IFNβ je pro pacienta velmi příznivý, i když po začátku aplikace může být nepříjemná. Velice důležité je sledovat krevní testy, protože může docházet k poklesu v bílé krevní řadě. Dále se velice důkladně sleduje funkce štítné žlázy, protože autoimunitní postižení štítné žlázy patří

k nejčastějším autoimunitám sdružených s RS a k manifestaci může dojít právě při léčbě IFNβ. Pro pacienta je velice nepříjemný vedlejší účinek tzv. flu-like syndrom, kdy po vpichu IFNβ dochází k rozvoji chřipkových příznaků, mezi které patří subfebrilie, zimnice, cefalea, artralgie. Tomuto syndromu lze účinně zabránit současným podáním nesteroidních antirevmatik, aplikací léku na noc a pozvolnou titrací dávky na začátku, aby si organismus pacienta mohl na tuto dávku zvyknout. [4, 7]

Glatiramer acetát

Glatiramer acetát (GA) je umělý kopolymer složený ze 4 aminokyselin (glutamát, lysin, alanin, tyrozin), který vede imunitní buňky k přeměně na protizánětlivé buňky cestující do CNS, kde tlumí zánět a vytváří látky, které chrání nervová vlákna. GA (Copaxone®) patří do skupiny imunomodulačních léčiv s aplikací 20 mg v podkožní injekci denně nebo 40 mg 3× týdně. [19, 40]

Na rozdíl od jiných imunomodulačních léčiv má GA odlišný mechanismus účinku. GA vykazuje počáteční silné promiskuitní vazby na hlavní molekuly histokompatibilního komplexu a následnou kompetici s myelinovými antigeny o jejich prezentaci T lymfocytům. Pomocí monocytů a dendritických buněk mění funkci CD4+ a CD8+ T lymfocytů. [41]

Glatiramer acetát nemá vliv na běžné imunitní funkce. Malé procento pacientů zaznamenává okamžitou postinjekční reakci, která se projevuje návaly horka, těžkostí hrudníku, bušením srdce a úzkostmi. Příznaky začínají pár minut po injekci a ustupují spontánně. Tyto příznaky nejsou podnětem k přerušení léčby. Téměř všichni pacienti si během 3 až 4 měsíců vyvinou protilátky proti GA, nebyl však prokázán žádný vliv na klinické ani MR parametry efektu léčby. Typickým jevem po aplikaci GA je atrofie podkoží, která je těžko léčitelná, tudíž je velice zásadní kontrola míst vpichu a poučení pacienta o aplikaci léku. [4, 42]

Teriflunomid

Teriflunomid (Aubagio®) patří mezi novější imunomodulační léčbu v první linii. Velikou výhodou oproti již výše zmíněným léčivům je způsob podání, který je v tomto případě orálně v dávce 14 mg denně. Orální podání je pro pacienta komfortnější, také se předchází nepříjemnostem spojeným s injekčním podáním, jako je zarudnutí v místě vpichu. [43, 44]

Teriflunomid je aktivní metabolit leflunomidu, který byl v roce 1998 schválený pro léčbu revmatoidní artritidy. Selektivně a reverzibilně inhibuje mitochondriální enzym dihydroorátdehydrogenázu, který je nutný pro syntézu pyrimidinu *de novo.* Prostřednictvím

tohoto efektu teriflunomid blokuje aktivaci a proliferaci stimulovaných B a T lymfocytů. Tímto efektem omezuje nadměrnou aktivaci imunitní odpovědi, která se může podílet na aktivitě RS. [1, 45]

Teriflunomid má vysokou biodostupnost, váže se na krevní bílkoviny a jeho exkrece je zažívacím traktem. Při podání denní dávky dochází ke snížení počtu lymfocytů. Velice častým vedlejším účinkem je asymptomatický vzestup hladin jaterních enzymů v krvi. U 10 % pacientů nastává průjem, nevolnost, zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) nebo i řídnutí vlasů. U 2 % pacientů bylo řídnutí vlasů důvodem k ukončení léčby. [4, 46]

Největším problémem teriflunomidu je jeho teratogenní účinek, jenž se z organismu eliminuje 2 roky. Z výsledku testování na zvířatech vychází, že užívání tohoto léku během těhotenství má za následek těžké vrozené vady. Pokud žena plánuje graviditu, musí si projít rychlou eliminační kůrou, která zahrnuje nasazení aktivního uhlí nebo cholestyraminu. [19, 47]

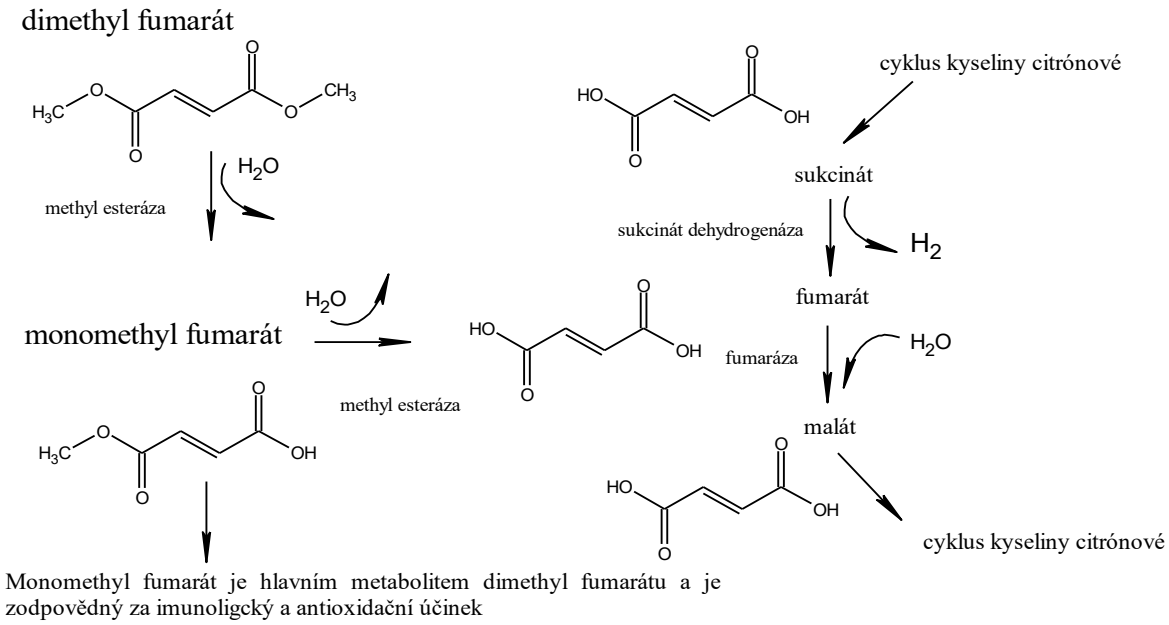
Dimethyl fumarát

Fumarát, který se přirozeně vyskytuje v lidském organismu, se přímo účastní aerobní oxidace sacharidů, lipidů a proteinů v Krebsově cyklu, což je znázorněno na Obrázek *3*. Orálně podávaný dimethyl fumarát (DMF) není detekován v krevním řečišti, protože se rychle převádí v gastrointestiálním traktu hydrolázami na monomethylfumarát, který se dále metabolizuje na fumarát. Ten vstupuje do Krebsova cyklu. Tuto metabolickou cestu využívají aerobní organismy k oxidaci acetátu. Konečným produktem je oxid uhličitý a energie ve formě adenosintrifosfátu. [48]

Pilotní studie Schimrik 2006 popisuje hodnocení esterů kyseliny fumarové na léčbu pacientů s RR RS. Tato studie prokázala významné snížení počtu a objemu lézí, ale také zaznamenala vedlejší účinky jako jsou otoky, průjmy a křeče. V dalších klinických studiích je DMF podáván formou enterosolventních tablet. Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze II Kappos 2008 odhalila významné snížení aktivity mozkových lézí. Perorální DMF v dávce 240 mg třikrát denně po dobu 24 týdnů snížil průměrný počet nových lézí ve srovnání s placebem o 69 %. Účinnost a bezpečnost léku ve fázi III prokázaly dvě studie, a to studie DEFINE a CONFIRM. Jednalo se o randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studie, které porovnávaly účinnost DMF v období dvou let. Ve studii DEFINE obdrželi pacienti dávku 240 mg perorálně dvakrát denně, ve studii CONFIRM obdrželi pacienti dávku 240 mg perorálně DMF nebo 20 mg GA

subkutánně denní injekce. Obě studie prokázaly bezpečnost léku a snížení počtu nových lézí ve srovnání s placebem. [49–52]

DMF je perorální lék, který se podává dvakrát denně v dávce 240 mg. U pacienta se pravidelně kontroluje krevní obraz a jaterní testy, protože léčbu DMF nelze zahájit tehdy, když má pacient nízký počet lymfocytů. [19]



Obrázek 3 - *Metabolismus DMF. Převzato z [48]*

3.2.2.2 Léčba druhé linie

V tomto případě je důležité si položit zásadní otázku: „Proč se vůbec zvažuje změna léčby u pacienta a co pro pacienta znamená přechod z první linie do druhé léčebné linie?“. Obvykle nastávají dva zásadní problémy při přechodu do druhé linie, a to špatná reakce na léčbu a problémy s tolerancí/bezpečností u léčby první linie. Prakticky všechny léky první linie, i včetně injektovatelného IFNβ a GA, jakož i orálního DMF a teriflunomidu, jsou jen částečně účinné, jak již bylo prokázáno v prospektivních klinických studiích. Typickým příkladem špatné odpovědi na léčbu první linie je pacient s pokračujícími relapsy, progresí postižení, nebo novými či zvětšujícími se lézemi na MR. V tomto případě je třeba pacientovu léčbu včas eskalovat, protože neúčinná léčba má za následek poškození CNS stejně, jako by pacient nebyl léčen vůbec. Eskalační léčba přináší ve většině případů vyšší účinnost, ale bohužel také více nežádoucích účinků, proto je důležité i intenzivnější monitorování průběhu léčby. [19, 39]

Z pohledu Evropské unie jsou vhodnými léky pro eskalaci léčby Fingolimod, Natalizumab a Alemtuzumab. Predikce toho, který lék z této řady bude u daného pacienta fungovat nejlépe, není možná. V Tabulka 3 je znázorněn přehled léčiv druhé linie. [39].

Tabulka 3 - Přehled léčiv druhé linie. Převzato z [39]

Přehled léčiv druhé linie			
Název léku	**Fingolimod**	**Natalizumab**	**Alemtuzumab**
Způsob účinku	Modulátor sfingosin-1-fosfátového receptoru	Monoklonální protilátka vázající se na adhezivní molekuly na lymfocytech	Protilátka proti znaku CD52 na imunitních buňkách
Dávkování	0,5 mg orálně 1× denně	300 mg intravenózně 1× měsíčně	První rok 5 infúzí během pěti dnů po 12 mg, další rok tři infuze během tří dnů po 12 mg a další přeléčení jen v případě aktivity nemoci
Kontraindikace	Pacienti, kteří v posledních 6 měsících zažili infarkt myokardu, nestabilní anginu, cévní mozkovou příhodu. Anamnéza nebo přítomnost atrioventrikulárního (AV) bloku.	Pacienti, kteří měli hypersenzitivní reakci na Natalizumab.	HIV
Hlavní lékové interakce	Antineoplastické, imunosupresivní, imunomodulační terapie, léčiva, která zpomalují srdeční frekvenci	Imunosupresiva	Není známo
Vedlejší účinky	Zpomalení srdeční činnosti, makulární edém, pokles lymfocytů	Alergické reakce, progresivní multifokální leukoencefalopatie, virový zánět mozku	Pokles počtu imunitních buněk, pokles krevních destiček, autoimunitní onemocnění ledvin

Fingolimod

Fingolimod neboli Gylenia, je první orální diseminační terapie, schválená pro léčbu RR RS. Jedná se o syntetický derivát myriocinu, který je znám jako produkt některých tropických parazitických hub se silnými biologickými účinky. Fingolimod je fosforylován sfingosinkinázou typu 1 nebo typu 2 na aktivní formu, která se váže na specifické receptory sfingosin-1-fosfátu (S1P) a indukuje internalizaci S1P receptoru, čímž blokuje migraci lymfocytů ze sekundárních lymfoidních struktur. Celkově se v lidském organismu nachází pět podtypů receptoru pro S1P ($S1P_{1-5}$), které jsou přítomné v různých tkáních. S nejvyšší afinitou

se fingolimod váže k podtypům $S1P_1$ a $S1P_5$ a s nižší afinitou k podtypům $S1P_3$ a $S1P_4$. K podtypu $S1P_2$ se váže nejméně. Charakter tohoto léčiva je lipofilní, tudíž snadno prochází HEB a díky expresi S1P receptorů na neuronech, oligodendrocytech, astrocytech i mikrogliích může mít přímý vliv na děje probíhající v CNS. Fingolimod může mít také neuroprotektivní či reparativní účinky, čímž zpomaluje atrofii tkáně. V dávce 0,5 mg obsažené v tabletě podávané 1× denně bylo prokázané 54% snížení počtu relapsů oproti placebu. [4, 19, 53, 54]

V případě působení fingolimodu na S1P receptorech v jiných tkání, než v tkáních nacházejících se v imunitním systému a CNS, je možnost vedlejších účinků, které se při léčbě mohou vyskytnout. Nejvyšší riziko je vliv na převodní srdeční systém, který se projevuje jako zpomalení srdeční činnosti, ke kterému dochází během 6 hodin po aplikaci první dávky. U 0,4 % pacientů léčených dávkou 0,5 mg se vyskytl makulární edém, někdy s příznaky rozmazaného vidění a zhoršení zrakové ostrosti, jindy zcela bezpříznakově. Vyšší riziko makulárního edému bylo pozorováno u pacientů s anamnézou uveitidy a u diabetiků. Odrazem mechanismu účinku fingolimodu je pokles lymfocytů, proto se také klade důraz na monitoraci krevního obrazu. [4, 19, 55]

Natalizumab

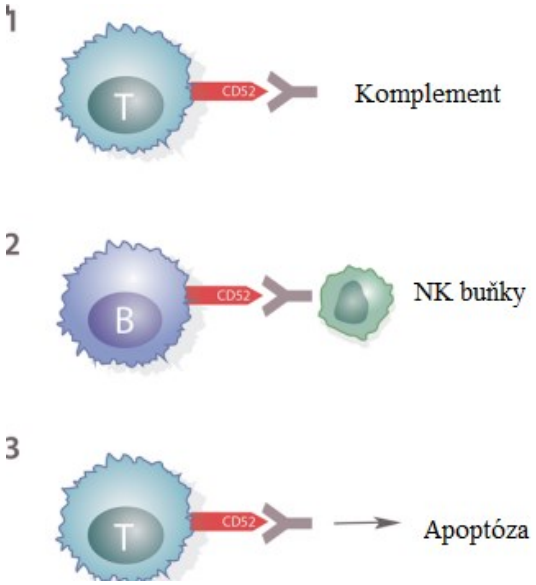
Natalizumab je první monoklonální protilátka zavedená do léčby v neurologii. Váže se na α4 podjednotku integrinu pozdního antigenu (VLA-4), která se nachází na povrchu T lymfocytů, B lymfocytů, makrofágů a eozinofilů. Po navázání protilátky je zabráněno spojení s VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) a dalšími molekulami extracelulární matrix, mezi které patří fibronektin, osteopontin. Tyto děje vedou k zabránění adheze leukocytu s vnitřní stěnou mozkových cév a přechodu přes HEB do CNS. Natalizumab (Tisabri®) se podává v dávce 300 mg v infuzi jednou měsíčně. Zánět je poté intenzivně potlačen a u pacienta lze očekávat oddálení invalidity. [19, 54, 56–58]

Nejzásadnější potenciální komplikací léčby je vznik progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Jedná se o progresivní a obvykle fatální infekci způsobenou lidským polyomavirem John Cunningham (JCV). Na základě této nepříznivé události se natalizumab používá jako sekundární léčivo. Aby byli pacienti chráněni před touto komplikací, byl vypracován algoritmus léčby. Obecně byly zjištěny 3 rizikové faktory pro vznik PML. Prvním rizikovým faktorem je pozitivita JCV protilátek, další je doba léčby natalizumabem, což je více jak 24 infuzí a předchozí imunosuprese. Zcela zásadní pro pacienty

je velmi pečlivý klinický dohled i dohled pomocí MR. V případě podezření na PML je nutné okamžitě léčbu přerušit. [19, 54, 56]

Alemtuzumab

Alemtuzumab (Lemtrada®) je humanizovaná monoklonální protilátka selektivně zaměřená proti povrchovému znaku CD52. Tento glykoprotein je exprimován na povrchu T a B lymfocytů, monocytů, makrofágů a dendritických buněk. Výsledkem léčby alemtuzumabem je rychlé a hluboké snížení lymfocytů, které je zprostředkované buněčnou cytolýzou závislou na protilátce, cytolýzou závislou na komplementu a apoptózou (viz Obrázek 4). Mechanismus účinku však nespočívá pouze v navození lymfopenie, ale v podstatnějším procesu pro RS, a to zvýšení T lymfocytů a snížení paměťových lymfocytů. Po léčbě se rychlost regenerace lymfocytů liší podle typu buněk, přičemž nejdříve se zotavují B lymfocyty, poté CD8, a nakonec se objeví CD4 a CD3 lymfocyty. Jakmile se imunitní rekonstituce stane více ustálenou, dominují v T buněčné populaci regulační CD4 lymfocyty, které jsou považovány za jeden z faktorů přispívající k dlouhodobé účinnosti. [4, 19, 54, 56, 59]



Obrázek 4 - Navrhovaný mechanismus působení alemtuzumabu. Převzato z [59]

Alemtuzumab má přijatelnější způsob podávání pro pacienta. V prvním roce se podává 5 infuzí během pěti dnů po 12 mg, v dalším roce jsou již 3 infuze během tří dnů po 12 mg a další přeléčení je jen v případě aktivity nemoci. Dle Cambridgské zkušenosti vyplývá, že remise po dvou cyklech léčby může trvat i několik let. [19]

Vysoká účinnost alemtuzumabu kontrastuje s jeho značnými riziky. Nejčastějším nežádoucím rizikem jsou reakce spojené s infuzí, jejichž vznik je vysvětlován uvolněním

velkého množství cytokinů po rozpadu buněk. U pacienta se tyto reakce projevují nejčastěji bolestí hlavy, kopřivkou, třesavkou, únavou. Tomu lze bránit podáním methylprednisolu, antihistaminik a antipyretik před vlastní infuzí. Dalším nepříznivým účinkem je sekundární autoimunita, která se až u 30 % pacientů rozvine v autoimunitní onemocnění štítné žlázy. Mezi další negativní účinky patří pokles krevních destiček s nebezpečím krvácení, nebo autoimunitní onemocnění ledvin. [4, 19, 54, 59, 60]

Alemtuzumab prochází placentární bariérou, tedy je možnost škodlivých účinků na plod, nicméně teratogenní není. Vzhledem k teoretickému riziku v těhotenství lze otěhotnět po 4 měsících od aplikace alemtzumabem. [59]

3.2.3 Léčba primární progrese

Protizánětlivá terapie je k vzhledem k převládající degeneraci málo účinná. V časném stádiu PP RS a aktivitou procesu podpořenou nálezem na MR se podává lék orcelizumab. Velice důležitá je i symptomatická léčba, která zahrnuje především léčbu spasticity, mikčních a sexuálních poruch, bolesti a třesu. Kromě symptomatické léčby je důležité i dobré nastavení rehabilitační péče, ovšem pokud pacient nebyl zvyklý cvičit v přechozích letech nemoci, je velice obtížné ho o této nutnosti přesvědčit. [1, 19, 61]

3.2.4 Léčba sekundární progrese

V této fázi onemocnění ubývá zánětlivých dějů a možnosti léčby jsou značně omezené. U aktivní formy je možné ovlivnit progresi onemocnění imunomodulační či imunosupresivní léčbou. Nejdůležitějším terapeutickým opatřením k prevenci, či oddálení rozvoje SP RS, je včasné nasazení léků ovlivňujících průběh onemocnění. Veliký význam má v tomto stádiu rehabilitační a symptomatická terapie. V posledních letech došlo k významnému postupu v oblasti vývoje nových léků pro tuto formu onemocnění. V roce 2019 byl schválen přípravek siponimod pro léčbu SP RS, který se užívá jednou denně. Dalším užívaným lékem je mitoxantron, kde je velice důležité před zahájením léčby provést nejen vyšetření krevního obrazu, ale i vyšetření srdce ultrazvukem pro riziko snížení ejekční frakce levé komory a akutní leukemie, proto nesmí být překročena kumulativní dávka 140 mg/m^2. Dalšími možnými léky jsou cyklofosfamid nebo methylprednisolon. Ustupuje se od léčby azathioprinem a léčby intravenózními imunoglobuliny. [1, 62]

3.3 Symptomatická léčba

Symptomatická terapie neboli léčba zaměřená na příznaky nemoci, je nezbytnou součástí léčebného plánu. Lokalizace a závažnost lézí v mozku a míše je nepředvídatelná, a proto může být v různé míře nepříznivě ovlivněna celá řada tělních systémů, což má za následek nesčetné množství symptomů a komorbidit, které negativně ovlivňují kvalitu života pacienta. Léčbu zahajujeme v okamžiku, až když projevy obtěžují nemocného. Jednotlivé symptomy se nesmí bagatelizovat nebo dokonce nutit pacienta, aby se s nimi prostě smířil. Při léčbě RS je třeba myslet na to, že určité příznaky podmiňují další. Například spasticita akcentuje bolest, únava zhoršuje kognitivní funkce a naopak. [63–65]

3.3.1 Spasticita

Spasticita je způsobena degenerací axonů nebo chybnou funkcí, která může být kombinována s demyelinizačními plaky ve specifických sestupných míchách. To vede k narušení inhibičních cest interneuronální míchy, jenž má za následek slabost flexorových svalů. Spasticitu lze rozdělit na tonikum, kde je trvale zvýšený tonus nebo na fázovou formu, která je charakterizovaná přerušovaným zvýšeným svalovým tonem často spojeným s bolestivými křečemi. [63, 64]

Stav zvýšeného svalového napětí se vyskytuje u 60 % nemocných. Pacientovi znepříjemňuje schopnost chůze, sebeobsluhu, spánek, způsobuje bolestivé křeče a může vést až k dekubitům. Na druhé straně může spasticita do určité míry pomoci zmírnit svalovou slabost, která snižuje stabilitu dolních končetin. Na začátku léčby je potřeba si stanovit cíle, kterých chce jak pacient, tak lékař v určitém čase dosáhnout. Důležité je minimalizovat faktory, které aktivují spasticitu. Jedná se především o zvýšenou tělesnou teplotu, probíhající infekční onemocnění, drobná zranění končetin atd. Dále je třeba minimalizovat negativní efekt příznaku na kvalitu života a také předcházet následným komplikacím spasticity. [1, 63, 64]

Z farmakologické léčby se nejčastěji nasazují léky, které ovlivňují GABA-ergní systém. Mezi ně patří baklofen, gabapentin či benzodiazepiny. Dále se nasazují léky ovlivňující α2 adrenergní systém. Do této skupiny řadíme tizanidin. Léky by měly být podávány vzestupně a podle kolísání spasticity během dne. Nejúčinnější dávka musí být často „titrována“ opatrně. Je třeba se vyhnout rychlému přerušení léčby z důvodu možných odrazových účinků. Léky baklofen a tizanidin lze díky působení na různých místech kombinovat. Kombinací léčiv dosáhneme terapeutického efektu s nižšími dávkami a minimálních vedlejších účinků. [1, 63, 65]

Botulotoxin je důležitým doplňkem k léčbě spasticity a může mít velkou hodnotu zejména při snižování spasticity fokálních končetin (např. aduktorových svalů). Příznivě ovlivňuje spastickou dystonii a kokontrakce. [1, 64]

Významnou roli v léčbě má také fyzioterapie. Důležité je aktivní i pasivní cvičení a rehabilitace na neurologickém podkladě např. Vojtova reflexní lokomoce nebo Bobath koncept. Velice příznivý vliv na spasticitu mírného stupně má každodenní strečink. Vhodné je také použití termoterapie, kde se aplikuje teplo nebo chlad. [1, 65]

3.3.2 Sfinkterové obtíže

Více než polovina pacientů s RS trpí močovými dysfunkcemi, které se projevují urgencí, inkontinencí, retardací mikce i retencí. Neurogenní dysfunkce močového měchýře může vyvolat opakující se infekce močových cest, ale také deficit celkové energetické hladiny pacienta kvůli nedostatku spánku způsobeného nokturií. [1]

Sfinkterovou funkci lze ovlivnit farmakologickými postupy i pomocí nefarmakologických terapií. Veškerá léčba pacienta by měla být založena na informacích získaných z močového deníku, sérového kreatininu, močoviny, mikrobiologického vyšetření a pravidelného měření zbytkového objemu. [64]

Hlavní nefarmakologickou terapií je behaviorální terapie, která zlepšuje kontrolu močového měchýře změnou chování pacientových návyků. Tato terapie zahrnuje cvičení svalů pánevního dna, s cílem využít dobrovolnou kontrakci periuretrálních svalů k uzavření močové trubice. Pacienti se učí selektivně stahovat svaly pánevního dna, zatímco uvolňují břišní svaly, které mohou zvýšit tlak na močový měchýř. Dále terapie obsahuje trénink močového měchýře, který je založený na principu časované mikce. Klade se důraz na omezení spotřeby kofeinu a sycených nápojů, alkoholu, oříšků, čokolády a všeobecně potravin, které obsahují velké množství draslíku. [1, 66]

Nejčastější farmakologickou léčbou dysfunkce močového měchýře jsou anticholinergika. Snižují frekvenci močení, naléhavost a inkontinenci. Profil vedlejších účinků zahrnuje sucho v ústech, zácpu, kognitivní problémy a nevolnost, což vede u mnoha pacientů k přerušení léčby. K léčbě dyssynergie detruzoru lze použít injekce botulotoxinu. Účinek injekcí trvá šest až dvanáct měsíců a více než 70 % pacientů je schopno použít sníženou anticholinergní terapii. [66]

Poslední metodou terapie hyperaktivního svěrače je operační léčba. V tomto případě jde o sfinkterotomii, kde dochází k protětí svěrače s uměle vytvořenou trvalou močovou

inkontinencí. Zvolený přístup závisí na fyzické kondici pacienta a jeho ochotě spolupracovat. [67]

Střevní dysfunkce spočívá v zácpě nebo v inkontinenci stolice. Porucha funkce střev se může zhoršit v důsledku léků používaných pro jiné symptomy RS, jako jsou anticholinergika, antidepresiva nebo léky používané na spasticitu. Při zácpě se jako první krok doporučuje zvýšený příjem tekutin a vlákniny, naopak při inkontinenci stolice se doporučují potraviny s nízkým obsahem vlákniny. Nevhodná jsou tučná a kořeněná jídla. [68]

3.3.3 Sexuální dysfunkce

Sexuální dysfunkce může narušit jakoukoliv oblast lidské sexuality. Jedná se o složitou problematiku, navíc pokud zohledníme, že se vyskytuje až u 80 % pacientů ve věku 20 až 40 let. Pacientky si často stěžují na snížené libido a nedostatek orgasmu v důsledku snížené citlivosti genitálií nebo dyspareunie, se kterým úzce souvisí snížená vaginální lubrikace. Muži trpí erektilní dysfunkcí a časnou nebo selhávající ejakulací. Problémy korelují s délkou trvání nemoci, věkem, úrovní edukace, somatickými komorbiditami, depresemi či anxietou. [64, 69]

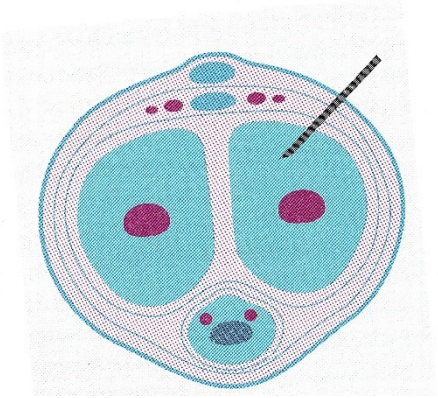
Sexuální dysfunkci dělíme na primární, sekundární a terciální. Primární příčina úzce souvisí s ložisky demyelinizace CNS, která ovlivňují sexuální reakce i cítění. Sekundární dysfunkce je důsledek specifických symptomů RS, jako je spasticita, únava nebo dysfunkce močového měchýře. Terciární sexuální dysfunkce zahrnují různé psychologické reakce způsobené poruchami, které souvisí s RS. Mezi ně zahrnujeme např. snížené sebevědomí, změnu manželských a rodinných rolí, strach z odmítnutí partnerem. [64, 69]

I přes svá onemocnění jsou pacienti s RS stále osobami se sexuálním životem, se schopností sdílet lásku, intimitu a sexuální zážitky. Mnoho pacientů nevyřeší otázku sexuálních problémů, pokud nepožádá o pomoc příslušného lékaře. Bylo prokázáno, že poradenské a podpůrné intervence příznivě ovlivňují sexualitu a sexuální uspokojení. Kromě poradenství pacientům pomáhá načasování sexuální aktivity na dobu, kdy mají nejvíce energie, tj. ráno nebo po období spánku. Vhodné je si vybírat fyzicky méně náročné polohy, např. postižený partner zaujímá pasivní pozici na zádech, zdravý partner je v aktivní pozici nahoře. Kvalitu sexuálního života výrazně zvyšuje užití prostředků na podporu vzrušení. [69, 70]

Před zahájením léčby je důležité zjistit, zda pacient neužívá léky zhoršující sexuální dysfunkci. Nejčastěji se jedná o antidepresiva, anticholinergika, antikonvulziva. Nejpoužívanějším lékem u mužů v první linii léčby je selektivní inhibitor fosfodiesterázy 5 používaný v dávce 50 až 100 mg na léčbu erektilní dysfunkce. Fosfodiesteráza 5 odpovídá

za degradaci cyklického guanosinmonofosfátu, který je klíčový pro relaxaci hladké svaloviny topořivých těles. Další používaný lék na erektilní dysfunkci je taladafil v dávce 10 nebo 20 mg. V první linii jsou také hojně užívané podtlakové přístroje obsahující dutý válec, který se nasadí na penis. Pokud léky první line nejsou účinné, pacientům je doporučena intrakavernózní léčba alprostadilem. Tato metoda spočívá v aplikaci vazoaktivní látky do kavernózního tělesa (viz Obrázek 5). Výhodou je vysoká účinnost léčby a vznik erekce bez nutnosti sexuální stimulace, naopak nevýhodou je nekomfortnost při aplikaci nebo riziko prolongované erekce. [1, 69]

U žen je sexualita úzce propojena s vnímáním sebe sama ve vztahu k neurologickému deficitu. Ženy ztrácí sexuální zájem, který koreluje s depresí ve vztahu k sexu. V terapii sexuální dysfunkce u žen se postupuje individuálně a symptomaticky. Používají se lubrikancia, vazodilatancia nebo lokální estrogenové preparáty. Bohužel dosud není žádná účinná léčba ve srovnání s fosfodiesterázou 5, která zaznamenala revoluci v léčbě erektilní dysfunkce. [1, 69]



Obrázek 5 - Schéma intrakavernózní aplikace vazoaktivní látky do penisu. Převzato z [4]

3.3.4 Neuropsychické poruchy

Neuropsychické potíže jsou u pacientů s RS popsány již v 19. století, kde Jean Martin Charcot zveřejnil tvrzení, že poruchy paměti jsou patrné u většiny nemocných s RS. Nyní tyto poruchy lze rozčlenit do dvou velkých skupin. Do první skupiny patří poruchy emotivity, nálady a chování. Do druhé skupiny se zařazují kognitivní poruchy. [71, 72]

Téměř 50 % pacientů s onemocněním RS pociťuje významnou depresivní epizodu během svého života. Je to jeden z hlavních determinantů kvality života, jenž může ohrozit i kognitivní funkce nebo výrazně zhoršit mezilidské vztahy. Velice časté jsou zde sebevražedné záměry, které mohou vést až k sebevraždě samotné. Sebevražda je 7,5krát častější než u běžné

populace a významně vyšší, než u osob s jinými neurologickými nebo chronickými poruchami. Tato silná negativa jsou však vyvážena jedním velikým pozitivem – deprese je často léčitelná. [73–75]

Schiffer a kolegové ohlásili první dvojitě zaslepený kontrolovaný pokus léčby antidepresivy u lidí s RS. Tato studie zjistila, že desipramin je účinnější než placebo, ovšem pacienti měli problém s anticholinergními vedlejšími účinky. Plán léčby deprese vyžaduje vždy mezioborovou spolupráci neurologa, psychologa i psychiatra. Počáteční farmakoterapii deprese zavádí neurolog nebo poskytovatel primární péče. Jsou předepisována antidepresiva s minimálními sedativními, hypotenzními nebo anticholinergními vedlejšími účinky. Základem léčby jsou antidepresiva typu SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) a SNRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu). Z antidepresiv typu SSRI je předepisován citalopram, escitalopram, paroxetin, fluoxetin a setralin. Mechanismem účinku těchto antidepresiv je zvýšení množství serotoninu na synapsích, čím zajišťují anxiolytický efekt, a to odlišnou cestou, než je tomu u benzodiazepinů. Nežádoucí účinky jsou minimální a projevují se především na počátku léčby, a to nejčastěji nevolností, avšak byl popsán i jako vedlejší účinek narušení sexuální funkce. Pokud pacient neodpovídá na léčbu, jsou nasazena antidepresiva typu SNRI např. serotonergně působící venlafaxin nebo noradrenergní milnacipram. Novějším antidepresivem je vortioxetin, který se jeví slibně nejen pro léčbu deprese, ale také pro zlepšení poznávání, což je významný výsledek vzhledem k tomu, že kognitivní poruchy jsou přítomny přibližně u poloviny pacientů s RS. Psychologická léčba zahrnuje kognitivně-behaviorální terapii, interpersonální terapii a behaviorální aktivaci a měla by být poskytována vyškolenými pracovníky na duševní zdraví. [73, 76–79]

Farmakologická léčba kognitivních poruch je i nadále předmětem zkoumání. Existuje velmi málo randomizovaných studií. Počáteční studie 4-aminopyridinu, amantadinu a pemolinu byly do značné míry negativní. Farmakologické intervence pro kognitivní poruchy u RS lze rozdělit na dva typy, a to na terapie modifikující onemocnění a symptomatické léky, které se konkrétněji zaměřují na kognitivní příznaky. Příznivé účinky léků modifikující onemocnění se mohou krátkodobě dostavit v důsledku protizánětlivých účinků léčby, v dlouhodobém horizontu se jedná o ochranný účinek na poškozené tkáně v mozku. IFNβ a GA mohou snížit progresi kognitivní dysfunkce tím, že omezí vývoj nových mozkových lézí nebo sníží progresi mozkové atrofie. Inhibitory acetylcholinesteráz byly testovány na jiných kognitivních poruchách s různým úspěchem. Z tohoto důvodu se vědci pokusili experimentovat s účinky těchto léků na kognitivní poruchy. [4, 71, 72]

Čím dál tím častějším způsobem léčby jsou nefarmakologické intervence – edukace a kognitivní trénink. Kognitivní a behaviorální rehabilitační strategie jsou navrženy tak, aby zvýšily schopnost jednotlivce zpracovávat a interpretovat informace a fungovat ve všech aspektech komunitního života. Důkazy naznačují, že kognitivní rehabilitace má dlouhodobý dopad i po léčebném období. Nejen že se zlepšila každodenní činnost, ale také vedla ke snížení rizika demence i 10 let po léčbě. Terapeutický efekt mnohdy spočívá v pouhém potvrzení problému a v podání adekvátních informací jak postiženému pacientovi, tak jeho blízkému okolí. Ke zmírnění kognitivních poruch může také přispět přijmutí určitých opatření. Je prokázáno, že kognitivní poruchy bývají akcentovány v cizím či rušivém prostředí nebo má na ně negativní vliv únava, tedy náročnější aktivity je lépe plánovat s ohledem na tato fakta. Největším problémem kognitivního tréninku zůstává zejména jeho nedostupnost pro pacienty. V tom případě je třeba zachovat co nejdéle práceschopnost pacientů a motivovat je k mentální činnosti. [80–82]

3.3.5 Únava

Únava je běžným a vysilujícím příznakem RS vyskytující se až u 80 % pacientů. Navzdory své vysoké prevalenci a významnému dopadu je únava stále špatně pochopena a často nedostatečně zdůrazněna kvůli své složitosti a subjektivní povaze. [83]

Existuje mnoho faktorů, které mohou ovlivnit únavu u pacientů s RS. Je prokázáno, že teplo zhoršuje únavu, zatímco chlad uvolňuje stav. Účinek zvýšené tělesné teploty je vysvětlen nestabilitou nervového vedení v částečně demyelinizovaných vláknech. Zvýšená tělesná teplota indukuje blokování vedení v Ranvierových uzlech se sníženou hustotou sodíkových kanálů, což má za následek zhoršení neurologických funkcí. Mnohdy prvním terapeutickým opatřením proti únavě je chlazení. Dále má velký vliv na únavu deprese nebo bolest. U mnoha pacientů se také objevují abnormality spánku. [84]

Klinicky se únava dělí na primární únavu a sekundární únavu. Primární únava je únava spojená s procesem RS. Možné patofyziologické mechanismy zahrnují zánět mozku, účinky cytokinů, neuroendokrinní abnormality, autonomní dysfunkci nebo strukturní změny mozku. Může být přítomna také během relapsů a k jejímu zlepšení dochází po zotavení z relapsu. Tento fakt poskytuje nepřímý důkaz, že zánětlivá aktivita mozku může být důležitou příčinou únavy. Sekundární únava je definována jako únava způsobená komplikacemi RS, včetně spánkových abnormalit, deprese, dekondice. [85]

Na začátku léčby se nejprve informuje rodina o tom, že příznak je skutečný. Bylo prokázáno, že sebevědomí pacienta se zvyšuje, zvláště když obdrží informaci o tom, že pocit vyčerpání není pouhou psychologickou reakcí na nemoc, ale jedná se spíše o důsledek poškození nervové tkáně. Nejúčinnějším ovlivněním únavy je cvičení. Cvičební program musí být individualizován, protože přetížení je škodlivé. Ze stejného důvodu je třeba rozložit pracovní zátěž během dne s přiměřenou dobou odpočinku. Nefarmakologické postupy léčby zahrnují také aerobní cvičení nebo behaviorální terapie, které jsou důležité u pacientů s únavou a přidruženými poruchami nálad. [4, 84, 85]

Pro léčbu únavy u pacientů s RS byla studována řada farmakologických terapií. Ovlivnění únavného stavu farmakologicky je bohužel často jen s minimálním efektem. Nejčastěji užívanými léky proti únavě jsou amantadin, modafinil a methylfenidát. Nyní existují protichůdné důkazy o tom, zda léky, předepisované na únavu, jsou opravdu účinné. V publikaci The Lancet Neurology Bardia Nourbakhsh jsou uvedeny výsledky klinické studie porovnávající účinnost amantadinu, modafinilu a methylfenidátu s placebem. Autoři zde dospěli k závěru, že tyto léky nebyly lepší jak placebo, a navíc způsobovaly více vedlejších účinků. Je velice pravděpodobné, že tyto léky byly úspěšné pro snížení únavy díky síle placebo efektu. Placeba mají prokazatelné účinky na mozek, jako jsou analgetické účinky uvolňováním endogenních opioidů, stimulace uvolňování dopaminu v bazálních gangliích u Parkinsonovy nemoci a zlepšení nálady a reakčních časů ve srovnání s psychostimulanty, tedy není žádným překvapením, že placebo efekt může snížit únavu u pacientů s RS. [84, 86, 87]

3.3.6 Bolest

Bolest je životně důležitým signálem, který produkuje náš nervový systém, aby nás varoval před možným poškozením tkání. Prevalence bolesti se odhaduje na 29 % až 86 % v závislosti na stádiu onemocnění. Patofyziologie nemoci zahrnuje bolest, která souvisí přímo s chorobným procesem, jako je centrální bolest způsobená disinhibicí kortikospinálního systému nebo chronickou aktivací nociceptivních aferentů. Dále je bolest sekundární po komplikacích nemoci, jako je spasticita a kontraktury. Bolest lze také přičíst k farmakologické léčbě, jako je dlouhodobé užívání steroidů vedoucí k osteoporóze a následně k patologickým zlomeninám nebo užívání IFNβ, který zhoršuje migrénu. Používá se řada klasifikací bolesti. Může být vyšetřena jako akutní, subakutní a chronická nebo způsobem závislým na mechanismu, jako je centrální/neuropatická nebo periferní/somatická. Klasifikace, závislá na mechanismu, je popsána v Tabulka 4. [88, 89]

Tabulka 4 - Typy bolesti u RS. Převzato z [4, 88, 90]

Typ bolesti	Podtypy	Charakteristika
Neuropatická bolest	Lhermitteův příznak Neuralgie trigeminu Trvalá bolest končetin	Narušení somatosenzorické dráhy
Nociceptivní bolest	Bolest spojená s optickou neuritidou	Bolest nervového kmene pocházející z *nervi nervoru*
	Muskuloskeletální bolest	Vznikající z posturálních abnormalit sekundárních k motorickým poruchám
Smíšená bolest	Spasticita	Smíšené bolesti sekundární k lézím v centrálních motorických drahách
	Bolestivé tonické křeče	
Bolesti hlavy	Migrény	Sekundární k lézím středního mozku
	Tenzní bolesti hlavy	
Idiopatická bolest	Fibromyalgie, podráždění střeva, interscticiální cystitida, přetrvávající idiopatie bolesti obličeje	Mohou mít genetické predispozice nebo souvisí s nějakým druhem mozkové dysfunkce

Pro správnou terapii bolesti je důležité etiopatogenetické zařazení a včasná diagnostika. Vzhledem k různým patofyziologiím, vyvolávajících bolest, se jako prospěšné ukázaly různé třídy léků, které jsou popsány v Tabulka 5. [89]

Tabulka 5 - Léky pro léčbu bolesti. Převzato z [89]

Třída	Léky	Mechanismus účinku
Kanabinoidy	Orální, slizniční, inhalační	Aktivací presynaptických receptorů CB1 a CB2 se sníží příliv vápníku, čímž se sníží uvolňování glutamátu, což vede ke snížené neuronální excitabilitě
Spasmolytika	Tizanidin	Agonista α2-adrenoreceptoru, působí centrálně
	Baklofen	Presynaptický a postsynaptický agonista GABA-B na úrovni páteře
	Dantrolen	Blokátor vápníkového kanálu na svalové úrovni
Antiepileptika	Benzodiazepiny	Postsynapticky zesilují receptory GABA-A v CNS
	Gabapentin/Pregabalin	Blokáda napěťově závislých vápníkových kanálů inhibujících uvolňování glutamátu a dalších excitačních neurotransmiterů
	Karbamazepin	Blokátor sodíkového kanálu, snižuje synaptický přenos
	Lamotrigin	Blokátor sodíkového kanálu, snižuje uvolňování presynaptického glutamátu a aspartátu
Antidepresiva	Duloxetin	Inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu na synaptické úrovni
	Tricyklická antidepresiva	Inhibují aktivitu acetylcholinu, inhibují vychytávání serotoninu a norepinefrinu
Butulinum toxin	Botulotoxinum A, abobotulinum toxin A, rymabotulinumtoxin B	Inhibují presynaptické uvolňování acetylcholinu

Počáteční léčba bolesti zahrnuje zejména ošetřovatelství a fyzikální terapii. Podle potřeby je přidávána farmakoterapie přizpůsobená specifickému syndromu bolesti. Pacienti s neuropatickou bolestí reagují nejlépe na léčbu antiepileptiky. Při bolestivých spasmech jsou pacienti léčeni pomocí spasmolytik, u palčivých chronických dysestézií jsou předepisována noradrenergní antidepresiva. V léčbě bolestí muskuloskeletálního původu se zahajuje kombinace cílené fyzioterapie a farmakoterapie. Částečný efekt prokázaly kanabinoidy, které mění uvolňování neurotransmiterů v CNS a zmírňují tak chronickou neuropatickou bolest spojenou s RS. Bylo však pozorováno několik vedlejších účinků souvisejících s léčbou, jako jsou závratě, sucho v ústech, bolest hlavy. Pravděpodobné zneužití konopí a rizika vzniku akutní psychózy navíc vyloučily tyto léky z léčby chronické neuropatické bolesti. [4, 91, 92]

3.3.7 Třes

Třes je hyperkinetická porucha charakterizovaná rytmickými kmity jedné nebo více částí těla. Postihuje horní a dolní končetiny, hlavu, trup a hlasivky. Jazyk a čelisti nejsou většinou ovlivněny. Rozeznávají se různé typy třesu. Nejčastěji jde o posturální nebo kinetický

typ třesu. Čistý klidový nebo Holmesův třes se u pacientů vyskytují jen zřídka. Patogeneze třesu u RS není dobře známa. To souvisí s multifokální povahou a různou neurologickou prezentací nemoci. Nejvíce studií poukazuje na mozečkový původ. Hlavní teorie spočívá v tom, že narušení bílé hmoty demyelinizačními lézemi disinhibuje thalamus, což vede k rozvoji třesu. [93, 94]

U farmakologické léčby jsou důkazy ohledně jednoznačného terapeutického přístupu neprůkazné. Některé léky jsou v literatuře uváděny jako účinné, jiným studiím se takových účinků nepodařilo dosáhnout. Příkladem je lék isoniazid, používaný k léčbě tuberkulózy, který byl v 80. letech předmětem otevřených i randomizovaných, placebem kontrolovaných křížových studií. Současné důkazy nepodporují použití tohoto léku pro léčbu třesu RS, díky nepřijatelným rizikům vedlejších účinků, včetně možné fatální hepatitidy, slabosti dolních končetin, zvýšené spasticity. Další rozpor v klinické literatuře vyvolal lék levetiracetam (LVC), což je antiepileptikum se širokým spektrem protikřečových účinků. Váže se na několik receptorů CNS, včetně receptorů umístěných v mozečku. Některé otevřené studie, například studie Striano et al., zaznamenala zlepšení aktivity třesu při užívání léku LVC. Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná zkřížená studie P. Feys et al. naopak vyvrátila příznivé účinky na zlepšení třesu. Navíc zde byly prokázány i nepříznivé účinky jako je únava a bolest žaludku. Rozpory lze částečně vysvětlit různými fenotypy onemocnění a různými typy třesu u pacientů i různými nástroji pro hodnocení třesu (odlišné klinické a fyziologické výsledky). [95–97]

Kromě perorálních léků byly popsány účinky injekčně podávaného botulotoxinu A. Studie Anneke Van Der Walt et al., která byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná, poskytla důkazy, že cílená injekce botulotoxinu typu A je spojena s významným zlepšením třesu horní končetiny. I když botulotoxin může být pravděpodobně účinný, vedlejší účinky jsou často omezující. Kromě podráždění v místě vpichu je možná přechodná lokální svalová slabost, kterou lze minimalizovat zahájením nižší dávky během první injekční aplikace. Jako další komplikace, která může nastat, je vývoj neutralizujících protilátek po opakovaných injekcích. Tuto rezistenci lze překonat použitím botulotoxinu B. [94, 98, 99]

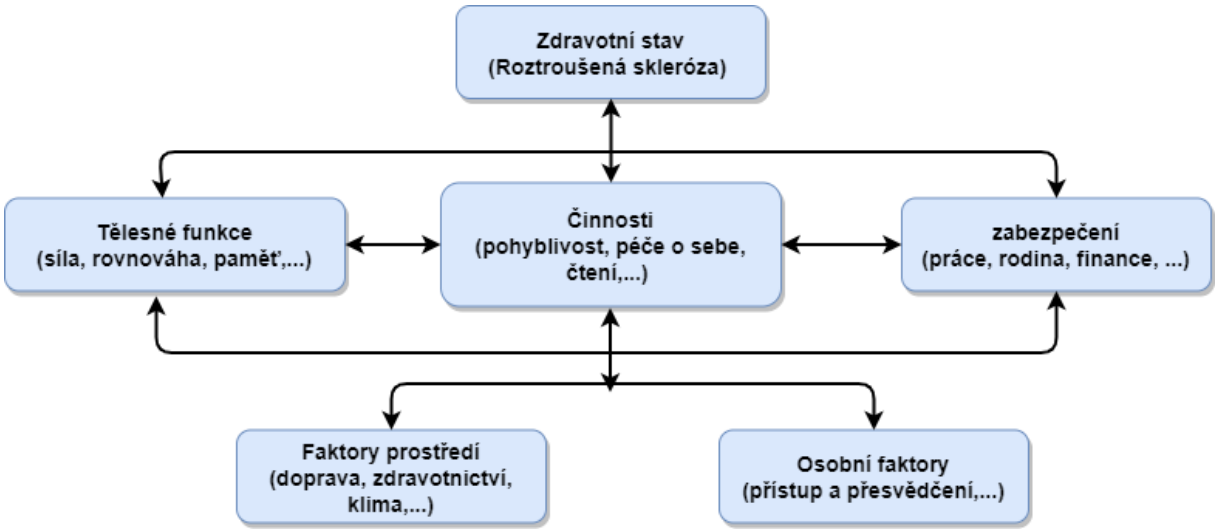
Třídy léků, které byly hodnoceny klinickými studiemi, zahrnují benzodiazepiny, antikonvulziva, beta blokátory, kanabinoidy, antiemetika, antispasmotika. Z nich jsou antikonvulziva a benzodiazepiny nejúčinnější prostředky ke zlepšení příznaků, ale i přes maximalizovanou lékařskou péči často zanechávají u pacientů reziduální třes. [93]

U odolných forem třesu lze zvážit thalamotomii nebo hlubokou mozkovou stimulaci jader thalamu. Obecně je thalamotomie efektivnější v odstranění třesu, ale byl zde přítomen neurologický deficit po výkonu. Souhrnně lze říct, že pokud jde o léčbu třesu u pacientů s RS, bylo by možné zahájit farmakologickou léčbu na základě profilu každého pacienta ve spojení se zkušenostmi lékaře. V případě neúspěchu farmakologické terapie je dalším krokem odeslat pacienta na injekci botulotoxinu A. Posledním řešením pro rezistentní třes by byla thalamotomie nebo hluboká mozková terapie ve specializovaném centru. [4, 98]

3.4 Rehabilitace a možnosti terapie

Léčebná rehabilitace je soubor opatření, která pomáhají pacientům dosáhnout a udržovat optimální fyzické, intelektuální, psychologické a sociální fungování v interakci se svým prostředím. Jedná se o proces poskytování koordinovaného programu mezioborové péče, která zahrnuje řadu individualizovaných terapií. Rehabilitační program by měl brát v úvahu fázi onemocnění, stupeň poškození a neurologické deficity. Nepřetržitý rehabilitační proces by měl zahrnovat cvičení, která by eliminovala problémy vyplývající z nemoci. Program je sestaven z rovnovážných koordinačních cvičení a také z dechových, protahovacích a relaxačních cvičení. Míra cvičení a zátěže by neměla způsobovat únavu a přehřátí těla, protože by došlo ke zvýšenému svalovému napětí. V době probíhající ataky mohou být běžné činnosti vykonávány za předpokladu, že nevedou k přetížení pacienta. Terapie se v této době zaměřuje na udržení rozsahu pohybu ve všech kloubech, pasivní gymnastiku, nácvik relaxačních technik a dechovou gymnastiku. [1, 19, 100, 101]

Lidé s RS mohou mít různé kombinace funkčních deficitů, jako jsou tělesná postižení (motorická slabost, spasticita, ataxie, ztráta zraku), únava, inkontinence, kognitivní nedostatky (paměť, pozornost), psychosociální, behaviorální a environmentální problémy. Mezinárodní klasifikace funkcí, zdravotního postižení a zdraví (ICF) poskytuje globální koncepční rámec pro kategorizaci schopností a problémů osob s odlišnými zdravotními podmínkami. Příklad simulovaného případu modelu ICF souvisejícího s RS je uveden na Obrázek 6. [100]



Obrázek 6 - Mezinárodní model klasifikace ICF s příkladem RS. Převzato z [100]

3.4.1 Rehabilitace v časné fázi onemocnění

Fyzické cvičení bylo po mnoho let kontroverzním problémem při rehabilitaci pacientů s RS. Tento problém byl způsoben tím, že u některých pacientů byla hlášena nestabilita příznaků během cvičení v důsledku zvýšené teploty. Dalším argumentem bylo šetření energie pro každodenní činnosti. Jedna z prvních průkopnických prací Petajana et al. prokázala účinnost fyzického cvičení na kvalitu života pacientů s RS. V této studii došlo k výraznému snížení deprese, únavy, hněvu a zlepšení fyzické kondice. Nyní je již známo, že dobře organizované fyzické cvičení je bezpečný a efektivní způsob, jak dosáhnout fyzických zlepšení a tím i kvalitnějšího života s RS. [102–104]

Každý nově diagnostikovaný pacient je motivován k zahájení pohybového cvičení co nejdříve po stanovení diagnózy. Aerobní a anaerobní cvičení se zaměřují na různé oblasti fyziologického profilu. Vytrvalostní trénink jednoznačně snižuje únavu a zlepšuje kardiovaskulární kondici, silový trénink zvětšuje svalovou hmotu a zlepšuje nervovou aktivaci. Obecným doporučením pro pacienty v časné fázi onemocnění je kombinace aerobního a anaerobního tréninku. Ideální je kruhový trénink, který se cvičí ve skupině, což je velké plus i ze sociálního hlediska. Mezi další doporučované aktivity lze zařadit jógu či TaiChi, plavání, jízdu na rotopedu, ale v podstatě není zakázaná žádná pohybová aktivita, když jsou respektovány pohybové možnosti konkrétního pacienta. Zásadní je, aby pohybová aktivita pacienta bavila a byla prováděna pravidelně a dlouhodobě. [1, 104]

Cvičební program sestavený pro pacienta by měl zahrnovat všechny nezbytné součásti, jako jsou frekvence, trvání, intenzita, způsob použití a preventivní opatření, která jsou třeba dodržovat. Aerobní trénink by měl probíhat 3 až 5krát týdně. Délka cvičení se postupně zvětšuje

od 10 minut až do 30 minut, a to při maximální tepové frekvenci (TFmax) 60 % až 85 % a při maximální spotřebě kyslíku (VO_2max) 50 % až 70 %. Intenzita cvičení se v praxi řídí dle únavy konkrétního pacienta. Pacient by se měl při tréninku lehce zapotit, zvýšit svoji tepovou frekvenci, ale měl by být schopen při cvičení mluvit. Frekvence posilovacího tréninku začíná na dvou dnech v týdnu, postupně se pacient dopracuje až na 3 dny v týdnu. Trénink obsahuje 1 až 2 posilovací série s 8 až 15 opakováními. Posilovací trénink se zaměřuje hlavně na dolní končetiny se zaměřením na nejslabší svalové skupiny. Mezi silovými tréninky se doporučuje alespoň jeden den odpočinku. Silový trénink lze provádět ve stejný den jako aerobní cvičení v závislosti na zdatnosti konkrétního pacienta. [1, 104]

3.4.2 Rehabilitace při zřetelném neurologickém deficitu

U pacientů s neurologickým deficitem dochází k úpravě stávajícího kondičního programu, který se rozšiřuje o individuální fyzioterapii s kombinací analytických technik s technikami na neurofyziologickém podkladě. Studií, prokazující účinek konkrétních fyzioterapeutických technik na neurologickém podkladě, není mnoho. Problematické je zajistit dostatečně velký a homogenní vzorek pacientů a eliminovat rozdíly ve spektru příznaků, kterými se RS může projevovat. V každé dlouhodobější fyzioterapii hraje velkou roli psychický stav, motivace pacienta a zkušenosti terapeuta, protože terapeut vychází při volbě metod nejen ze studií, ale především z osobních terapeutických zkušeností a z odezvy samotných pacientů. [1, 104]

3.4.2.1 Vojtova reflexní lokomoce

Tato technika pracuje na principu znovuobrození vrozených hybných bodů, které byly následkem poškození CNS ztraceny. Terapeut se pomocí přesného dotyku v reflexních zónách snaží vyvolat odpovídající pohybové vzory. Mezi základní pohybové vzory patří reflexní plazení a otáčení. U této techniky je důležité mít přesně definovaný problém pacienta a cíl, kterého lze stimulací dosáhnout. Ideální aplikace této techniky je každý den, tedy je potřeba k provedení terapie zacvičit i rodinné příslušníky. Terapie vede ke zlepšení trupové stability, snížení spasticity dolních končetin a ke zvýšení svalové síly paretických skupin. [1, 104]

Kvaziexperimentální kontrolovaná studie Lopez et al. zkoumala účinnost Vojtovy terapie u pacientů s RS. Tohoto experimentu se zúčastnili dvě skupiny. První skupina byla rehabilitována dle Vojty, druhé skupině byla poskytnuta standardní terapie. Všichni účastníci této studie byli lidé s RS, všichni byli schopni ujít 100 m, ale nebyli schopni udržet měrný postoj 30 sekund s rukama vedle těla. Celkové výsledky této studie naznačují, že Vojtova

terapie zlepšila rovnováhu v každodenních činnostech u lidí s RS ve srovnání se skupinou se standardním terapeutickým postupem. [105]

3.4.2.2 Bobathova metoda

Bobathova metoda je založena na znalostech motorické kontroly, motorického učení a také plasticity nervové a svalové tkáně. Tato metoda předpokládá, že podstata, která vyplívá z poškození CNS, je dysfunkce postojových reflexů, které jsou potřeba ke koordinaci pohybů v prostoru. Správného svalového napětí a aktivních pohybů lze dosáhnout potlačením patologických vzorců držení těla. Pacienti, kteří podstupují tuto léčbu, se učí, jak ovládat své postoje, pohyby a poté i úkoly, které vykonávají. [106, 107]

Jedna z významných studií, která potvrzuje účinnost Bobathovy metody na zlepšení mobility pacientů s RS, je studie Smedal et al. z roku 2006. Byli zde sledováni dva pacienti s RR RS ve stabilní fázi. Na konci této studie pacienti uváděli zlepšení rovnováhy a chůze, svůj stav hodnotili jako „mnohem lepší“, tedy výsledky této studie naznačují, že rovnováhu a chůzi lze zlepšit fyzioterapií na základě Bobathovy metody. Studie Keser et al. z roku 2013 porovnává trupová cvičení na základě Bobathovy metody s rutinními neurorehabilitačními přístupy v léčbě RS. Výsledky této studie prokazují účinnost při zlepšování trupu a rovnováhy. [108, 109]

Bobathova metoda pomáhá k normalizaci svalového napětí, podporuje fyziologické pohybové vzorce, pomáhá zlepšovat vnímaní a procítění pohybu. Tato metoda je velmi rozšířená v anglofonních zemích, v naší republice je častěji využívána v terapii pacientů s cévní mozkovou příhodou. [1, 104]

3.4.2.3 Proprioceptivní neuromuskulární facilitace

Tato metoda se odvíjí od představy, že mozek „myslí“ v pohybech, a ne v jednotlivých svalech. Principem je cílené ovlivnění motorických neuronů předních rohů míšních pomocí aferentních impulzů ze svalových, šlachových a kloubních proprioreceptorů. Výsledky kvaziexperimentální studie Ebrahimi et al. z roku 2020 ukázaly, že proprioceptivní neuromuskulární facilitaci lze použít ke zlepšení rovnováhy, rozsahu pohybu a spasticity pacientů s RS. [1, 104]

3.4.2.4 Dynamická neuromuskulární stabilizace

Tato metoda objasňuje vysokou svalovou interakci a její vhodné použití pro dynamickou stabilitu míchy. Využívá koordinovaného zapojení trupových svalů

pro zlepšení sagitální stabilizace trupu. Metoda léčby dynamické neuromuskulární stabilizace hodnotí kvalitu stability pomocí speciálních praktických cvičení, která vychází z motorické ontogeneze, tedy přirozeného vývoje dítěte v prvním roce života. Jednotlivé pozice umožňují objevit základní článek patologického řetězce, viz Obrázek 7. [1, 110]

Obrázek 7 - Dynamická neuromuskulární stabilizace: 4,5 měsíční model na břiše. Převzato z [1]

3.4.2.5 Senzomotorická stimulace

Senzomotorická stimulace vychází z koncepce o dvou stupních motorického učení. První stupeň je charakterizován snahou zvládnout nový pohyb a vytvořit funkční spojení. Řízení pohybu na této úrovni je únavné, proto se po provedení základního pohybu CNS snaží přesunout řízení pohybu na nižší podkorová regulační centra. Druhý stupeň motorického řízení je tedy rychlejší a méně únavný. Cílem senzomotorické stimulace je dosažení reflexní, automatické aktivace žádaných svalů na takové úrovni, aby pohyby nevyžadovaly výraznější kortikální kontrolu. Tato technika napomáhá správné centraci kloubů, čímž snižuje jejich přetížení, také zlepšuje koordinaci pohybů a rovnovážné funkce těla. [1, 111]

3.5 Nové možnosti léčby

Základní vizí do budoucnosti je pro pacienty s RS neomezený přístup k individualizované hrazené léčbě, aby mohlo být dosaženo dlouhodobé remise onemocnění. Pacienti, kteří neodpovídají na léčbu, by měli mít přístup k agresivnější a experimentální terapii za dobře kontrolovaných bezpečnostních podmínek. [4]

V posledním desetiletí došlo k výraznému rozšíření léčby. Větší počet možných léků vede k variabilnějším léčebným postupům. Novější účinné léky, které byly schváleny pro léčbu RR RS jsou kladribin a okrelizumab. V březnu roku 2019 byl schválen přípravek siponimod pod obchodním názvem Mayzent k léčbě SP RS s aktivitou onemocnění. V roce 2020 EMA

schválila lék Zeposia pro léčbu pacientů s RR RS. Další oblastí výzkumu je transplantace kmenových buněk. [112–115]

3.5.1 Kladribin

Kladribin je syntetický analog deoxyadenosinu, který je rezistentní vůči adenosin deamináze, což umožňuje jeho delší setrvání v intracelulárním prostoru. Uvnitř buňky dochází k počáteční fosforylaci na aktivní formu kladribinu. Akumulace kladribinových nukleotidů narušuje procesy syntézy a oprav DNA, což vede k trvalé redukci lymfocytů. Užívá se ve formě tablety, dle váhy pacienta. Jeden kilogram tělesné hmotnosti odpovídá 3,5 mg kladribinu. Jedná se o pulzní léčbu, u které se v prvních 2 letech léčby užívá lék vždy první týden prvního měsíce a první týden druhého měsíce, ve třetím a čtvrtém roce se kladribin nepodává. V roce 2017 byl kladribin, pod obchodním názvem Mavenclad, registrován Evropskou komisí pro léčbu RR RS. [36, 114]

Účinnost a bezpečnost kladribinu vychází z klinického hodnocení CLARITY. Celkem se tohoto hodnocení zúčastnilo 1 326 pacientů, kteří byli rozděleny do třech skupin. První skupina obdržela dávku 3,5 mg/kg, druhé skupině bylo dávkováno 5,25 mg/kg a třetí skupina obdržela placebo. Tato studie potvrdila významně vyšší účinnost kladribinu ve srovnání s placebem. Kladribin v dávce 3,5 mg/kg snížil roční frekvenci relapsů o 57,6 %. [114]

3.5.2 Okrelizumab

Okrelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která je zaměřená proti B lymfocytům, které exprimují antigen CD20. První aplikace je intravenózní, která je rozdělena do dvou infuzí o dávce 300 mg aplikovaných v odstupu 14 dní. Další intravenózní aplikace je v dávce 600 mg každých 6 měsíců. Nejčastější nežádoucí účinky jsou běžné infuzní reakce, jejichž manifestaci lze redukovat antihistaminiky, paracetamolem a methylprednisolonem. [114]

Podkladem k registraci okrelizumabu v indikaci RR RS byly studie fáze III, a to OPERA I a OPERA II, které srovnávaly účinnost okrelizumabu s IFN-1a. Okrelizumab dosáhnul v obou klinických studiích ročního snížení relapsů v porovnání s IFN-1a o 46 %. Okrelizumab, pod obchodní značkou Ocrevus, byl registrován EMA v roce 2018 pro léčbu RR RS. [114, 116]

3.5.3 Siponimod

Siponimod je lipofilní substance přestupující HEB s možnými neuroprotektivními účinky podporujícími remyelinizaci a omezujícími synaptickou neurodegeneraci. Jedná se o selektivní modulátor sfingosin-1-fosfátových receptorů $S1P_1$a $S1P_5$, které jsou přítomné na neuronech, astrocytech, mikrogliích, oligodendrocytech a prekurzorech oligodendrocytů. Funkční antagonismus siponimodu vůči $S1P_1$ snižuje výstup lymfocytů z lymfatických tkání a omezuje přestup lymfocytů do CNS. Přípravek siponimod, který byl schválen pod obchodním názvem Mayzent, se užívá orálně jednou denně. Před zahájením léčby je třeba zjistit genotyp a dle genotypu je dávka tohoto léku 1 nebo 2 mg. [112]

Siponimod byl testován v randomizované, dvojitě zaslepené studii třetí fáze Expand, které se zúčastnilo 1 615 pacientů, z nichž byly 2/3 pacientů na siponimodu a 1/3 pacientů obdržela placebo. Hlavním hodnocením této studie bylo snížení rizika progrese disability. Při zhodnocení celé studijní populace bylo prokázáno snížení rizika progrese disability o 21 % po třech měsících a po 6 měsících o 26 %. Při léčbě je třeba věnovat pozornost zvýšenému riziku infekcí. Před zahájením léčby siponimodem je u pacientů bez protilátek doporučena vakcinace varicellovou vakcínou. [112]

3.5.4 Ozanimod

Ozanimod je perorální modulátor S1P, který se selektivně váže na podtypy $S1P_1$ a $S1P_5$ s vysokou afinitou. Zabraňuje doputovat lymfocytům do mozku a páteře, kde mohou vytvořit zánět a poškodit ochranný obal nervů. [117]

Ve dvou hlavních studiích, studie Sunbeam a Radiance, bylo prokázáno snížení počtu relapsů látkou ozanimod u pacientů s RR RS. Obě studie hodnotily účinnost a bezpečnost kapslí s obsahem 1 mg nebo 0,5 mg ozanimodu ve srovnání s intramuskulárními injekcemi 30 µg IFNβ-1a. Výsledky studie Sunbeam potvrzují účinnost a snášenlivost ozanimodu u pacientů s RR RS. Během 12 měsíců ozanimod snížil aktivní onemocnění na základě relapsů a počtu lézí ve srovnání s IFNβ-1a. Ozanimod v dávce 1 mg poskytoval numericky vyšší účinnost než ozanimod v dávce 0,5 mg. Podobné výsledky ukazuje i studie Radiance, která hodnotí účinnost léčby během 24 měsíců. [117, 118]

V roce 2020 byl ozanimod schválen Evropskou komisí pod obchodním názvem Zeposia k léčbě RR RS. EMA rozhodla, že přínosy převyšují jeho rizika. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou zánět nosu a hrdla, která mohou postihnout více než 1 osobu z 10 a zvýšené hladiny

jaterních enzymů. Tento přípravek se nesmí používat u pacientů s těžkými poruchami funkce jater. [115]

3.5.5 Transplantace kmenových buněk

Transplantace kmenových buněk je dlouhodobě považována za potencionálně efektivní léčbu. V posledních letech byla tato metoda odsunuta do pozadí, kvůli vývoji nových léků ovlivňujících chorobu. Nové randomizované studie však přinášejí nadějné výsledky a motivaci pro další výzkum. [113]

Studie z roku 2019 Burt et al. popisuje nemyeloblativní transplantaci krvetvorných kmenových buněk v léčbě RS. Do této studie bylo zařazeno celkem 110 pacientů s RR RS, kteří v předcházejícím roce prodělali minimálně 2 ataky. Tito pacienti byli zařazeny do dvou skupin. První skupina byla léčena transplantací krvetvorných kmenových buněk spolu s cyklofosfamidem v dávce 200 mg/kg a antithymocytovým globulinem v dávce 6 mg/kg. Druhé skupině pacientů byly podávány léky modifikující onemocnění odlišné od těch, co užívali před vstupem do této studie. Po jednom roce bylo vyšetřeno 98 pacientů, dalších 5 let bylo sledováno 38 pacientů. Tato studie potvrdila, že nemyeloblativní transplantace krvetvorných kmenových buněk vede k delšímu času do progrese onemocnění u pacientů s RR RS v porovnání s léčbou pomocí léků modifikující onemocnění. [113]

Studie Boffa et al. z roku 2021 se zabývá transplantací hematopoetických kmenových buněk. Zahrnovala autologní transplantace krvetvorných buněk, kde byly použity zdravé kmenové buňky z vlastního těla účastníka k nahrazení nemocných buněk. Studie zkoumala 210 lidí s RS, kteří podstoupili transplantaci v letech 1997 až 2019, z toho mělo 122 lidí RR RS, 86 lidí mělo SP RS a dva měli PP RS. Vědci hodnotili účastníky po šesti měsících, po pěti letech a po deseti letech po transplantaci. Po pěti letech od transplantace nedošlo ke zhoršení stavu u 80 % pacientů. Pod deseti letech od transplantace nedošlo ke zhoršení zdravotního postižení u 66 % pacientů. Tato studie prokazuje, že intenzivní imunosuprese následovaná transplantací hematopoetických kmenových buněk by měla být považována za léčbu lidí s RS zejména těch, kteří nereagují na běžnou terapii. Tato studie byla omezená tím, že byla retrospektivní, nezahrnovala kontrolní skupinu. Je třeba dalšího výzkumu k potvrzení bezpečnosti této terapie. [119]

4 Závěr

Tato bakalářská práce se zabývá onemocněním zvané roztroušená skleróza. Zaobírala jsem se charakteristikou, symptomy a diagnostikou tohoto onemocnění. V další části této bakalářské práce byla popsána historie léčby, léčebné strategie a v poslední části této práce jsou zmíněny nové možnosti léčby.

RS může postihnout pacienta jakéhokoli věku nebo pohlaví. Obecně platí čím vyšší je věk pacienta, tím horší má onemocnění průběh. Pacient, kterému je diagnostikováno toto onemocnění, se musí vyrovnat s faktem, že se jedná o onemocnění, které není v tuto chvíli možné vyléčit, pouze lze oddálit jeho průběh. Významnou roli pro co nejdéle kvalitní život má včasná diagnostika. Lze tak významně zachovat co nejpřijatelnější kvalitu života. V případě pozdějšího zahájení, má pacient horší benefit z léčby v porovnání s pacientem, kde se s léčbou začalo již v počátečním stádiu.

Terapie RS se skládá z léčby akutní ataky, dále z dlouhodobé imunomodulační terapie, aby se omezil počet atak a oddálila progrese onemocnění a ze symptomatické terapie. Reakce pacienta k léčbě je velmi individuální. Primárním cílem při léčbě RS je prevence invalidity, sekundárním cílem je zlepšit kvalitu života. Léčbu lze rozdělit do dvou léčebných linií, a to na léčbu první linie a léčbu druhé linie. Pacient obvykle přechází z první linie do druhé kvůli špatné reakci na léčbu a problémům s tolerancí u léčby první linie. Typickým příkladem špatné odpovědi na léčbu první linie je pacient s pokračujícími relapsy, progresí postižení, nebo novými či zvětšujícími se lézemi na MR.

Nezbytnou součástí léčebného plánu je symptomatická terapie. Léčba se zahajuje v okamžiku, kdy symptomatické projevy obtěžují nemocného. Jednotlivé symptomy nesmí pacient bagatelizovat, je důležité myslet na to, že určité příznaky podmiňují další.

Léčebná strategie zahrnuje i mezioborovou spolupráci s fyzioterapeutem. Každý nově diagnostikovaný pacient by měl být motivován k pohybovému cvičení ihned po stanovení diagnózy. Rehabilitační program je pacientovi sestaven individuálně, dle jeho fyzické zdatnosti. Je mnoho studií, které prokazují účinnost fyzického cvičení na zlepšení kvality života u pacientů s RS, a i přesto je rehabilitace i v této době některými neurology opomíjena.

Na rozdíl od rehabilitace se farmakoterapie vyvíjí rychleji. V posledních letech byly rozšířeny léčebné možnosti u RR RS o léky Kladribin a Okrelizumab. Dlouhodobě byla považována za potenciálně efektivní transplantace kmenových buněk. Kvůli vývoji nových

léků byla tato metoda odsunuta do pozadí. Nové randomizované studie však přinášejí nadějné výsledky a motivaci pro další výzkum.

5 Zdroje

[1] VALIŠ, Martin a Zbyšek PAVELEK. *Roztroušená skleróza pro praxi*. 2018. ISBN 978-80-7345-573-6.

[2] LANGMEIER, Miloš. *Základy lékařské fyziologie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2526-0.

[3] NAŇKA, Ondřej, Miloslava ELIŠKOVÁ, Oldřich ELIŠKA, a UNIVERZITA KARLOVA. *Přehled anatomie*. Praha: Galén : Karolinum, 2009. ISBN 978-80-7262-612-0.

[4] HAVRDOVÁ, Eva, Klára ZÁPOTOCKÁ a Veronika BRATRYCHOVÁ. *Roztroušená skleróza*. Praha: Mladá fronta, 2013. ISBN 978-80-204-3154-7.

[5] MATTSON, David H. Update on the diagnosis of multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics; London* [online]. 2002, **2**(3), 319–28. ISSN 1473-7175. Dostupné z: doi:http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2.3.319.

[6] VANĚČKOVÁ, Manuela a Zdeněk SEIDL. *Magnetická rezonance a roztroušená skleróza mozkomíšní*. Praha: Mladá fronta, 2010. ISBN 978-80-204-2182-1.

[7] KRASULOVÁ, Eva a Eva HAVRDOVÁ. LÉČBA RELAPS-REMITENTNÍ ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ. *Neurologie pro praxi*. 2008, **9**(4), 218–222. ISSN 12131814, 18035280.

[8] LENSKÝ, Petr. *Roztroušená skleróza: strategie přístupu k chronické nemoci*. Praha: Unie Roska, 2002. ISBN 978-80-239-1243-2.

[9] ROVARIS, Marco, Christian CONFAVREUX, Roberto FURLAN, Ludwig KAPPOS, Giancarlo COMI a Massimo FILIPPI. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *The Lancet Neurology* [online]. 2006, **5**(4), 343–354. ISSN 1474-4422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(06)70410-0.

[10] PAVELEK, Zbyšek, Jan KREJSEK a Martin VALIŠ. Role T a B lymfocytů v patogenezi roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*. 2016, **17**(2), 100–103. ISSN 12131814, 18035280.

[11] PENDER, Michael P. The Essential Role of Epstein-Barr Virus in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *The Neuroscientist* [online]. 2011, **17**(4), 351–367. ISSN 1073-8584. Dostupné z: doi:10.1177/1073858410381531.

[12] WWW.MEDITORIAL.CZ. *Protilátky proti viru Epstein- Barr u pacientů s roztroušenou sklerózou* [online]. 27. červen 2011 [vid. 2020-03-31]. Dostupné z: https://www.prolekare.cz/tema/rs/detail/protilatky-proti-viru-epstein-barr-u-pacientu-s-roztrousenou-sklerozou-802.

[13] DISANTO, Giulio, Ute MEIER, Gavin GIOVANNONI a Sreeram V. RAMAGOPALAN. Vitamin D: a link between Epstein–Barr virus and multiple sclerosis development? *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. 2014 [vid. 2020-03-31]. Dostupné z: doi:10.1586/ern.11.97.

[14] FYFE, Ian. Multiple sclerosis: Vitamin D deficiency leads to excessive B-cell responses in multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology; London* [online]. 2016, **12**(5), 252. ISSN 17594758. Dostupné z: doi:http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.49.

[15] *Multiple Sclerosis; Low vitamin D levels seen as multiple sclerosis risk for African-Americans, UCSF study finds - ProQuest* [online]. 31. březen 2020 [vid. 2020-03-31]. Dostupné z: https://search.proquest.com/docview/870646798/9BB30476CBE7403CPQ/20?accountid=17239#center.

[16] KRASULOVÁ, Eva. Vitamin D a roztroušená skleróza. *Neurologie pro praxi*. 2017, **18**(3), 174–178. ISSN 12131814, 18035280.

[17] HEDSTRÖM, Anna Karin, Jan HILLERT, Tomas OLSSON a Lars ALFREDSSON. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *European Journal of Epidemiology; Dordrecht* [online]. 2013, **28**(11), 867–74. ISSN 03932990. Dostupné z: doi:http://dx.doi.org/10.1007/s10654-013-9853-4.

[18] TALÁB, Radomír a Marika TALÁBOVÁ. Kouření a roztroušená skleróza. *Neurologie pro praxi*. 2017, **18**(2), 103–108. ISSN 12131814, 18035280.

[19] HAVRDOVÁ, Eva. *Roztroušená skleróza v praxi*. 2015. ISBN 978-80-7492-189-6.

[20] KREJSEK, Jan. B lymfocyty v roztroušené skleróze mozkomíšní a postavení biologika cílícího na B lymfocyty v její léčbě. *Neurologie pro praxi*. 2018, **19**(3), 218–223. ISSN 12131814, 18035280.

[21] Amit Bar-Or. Multiple Sclerosis: Considering Symptoms and Diagnosis. *AJMC* [online]. 15. duben 2019 [vid. 2020-03-31]. Dostupné z: https://www.ajmc.com/insights/multiple-sclerosis-treatment-advances/multiple-sclerosis-considering-symptoms-and-diagnosis.

[22] LERCHE, Olivia. *Multiple sclerosis symptoms - seven signs YOU could have MS - ProQuest* [online]. 11. srpen 2017 [vid. 2020-03-31]. Dostupné z: https://search.proquest.com/docview/1927930391/3298875D68854460PQ/118?accountid=17239.

[23] OREJA-GUEVARA, Celia, Susana NOVAL, Bernaldo MANZANO a Exuperio DIEZ-TEJEDOR. Optic neuritis, multiple sclerosis-related or not: Structural and functional study. *Neurología (English Edition)* [online]. 2010, **25**(2), 78–82. ISSN 2173-5808. Dostupné z: doi:10.1016/S2173-5808(10)70016-X.

[24] CHRISTOGIANNI, Aikaterini, Richard BIBB, Scott L. DAVIS, Ollie JAY, Michael BARNETT, Nikos EVANGELOU a Davide FILINGERI. Temperature sensitivity in multiple sclerosis: An overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature* [online]. 2018, **5**(3), 208–223. ISSN 2332-8940. Dostupné z: doi:10.1080/23328940.2018.1475831.

[25] WHIPPLE GUTHRIE, Ellen. *Multiple Sclerosis Foundation - Sensory Problems in MS* [online]. červenec 2009 [vid. 2020-03-31]. Dostupné

z: https://msfocusmagazine.org/Magazine/Magazine-Items/Posted/Sensory-Problems-in-MS.

[26] Multiple Sclerosis And Incontinence. *Bladder & Bowel Community* [online]. 6. duben 2017 [vid. 2020-03-31]. Dostupné z: https://www.bladderandbowel.org/associated-illness/multiple-sclerosis-and-incontinence/.

[27] Criteria for Diagnosing and Assessing MS. *AJMC* [online]. 15. duben 2019 [vid. 2020-03-31]. Dostupné z: https://www.ajmc.com/insights/multiple-sclerosis-treatment-advances/criteria-for-diagnosing-and-assessing-ms.

[28] AMPAPA, Radek. Aktuální diagnostická kritéria roztroušené sklerózy [online]. 2019. Dostupné z: https://www.tribune.cz/clanek/44380-aktualni-diagnosticka-kriteria-roztrousene-sklerozy.

[29] POLMAN, Chris H., Stephen C. REINGOLD, Brenda BANWELL, Michel CLANET, Jeffrey A. COHEN, Massimo FILIPPI, Kazuo FUJIHARA, Eva HAVRDOVA, Michael HUTCHINSON, Ludwig KAPPOS, Fred D. LUBLIN, Xavier MONTALBAN, Paul O'CONNOR, Magnhild SANDBERG-WOLLHEIM, Alan J. THOMPSON, Emmanuelle WAUBANT, Brian WEINSHENKER a Jerry S. WOLINSKY. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* [online]. 2011, **69**(2), 292–302. ISSN 1531-8249. Dostupné z: doi:10.1002/ana.22366.

[30] GARCÍA-LORENZO, Daniel, Simon FRANCIS, Sridar NARAYANAN, Douglas L. ARNOLD a D. Louis COLLINS. Review of automatic segmentation methods of multiple sclerosis white matter lesions on conventional magnetic resonance imaging. *Medical Image Analysis* [online]. 2013, **17**(1), 1–18. ISSN 1361-8415. Dostupné z: doi:10.1016/j.media.2012.09.004.

[31] FILIP, Pavel, Alena SVATKOVA, Adam F CARPENTER, Lynn E EBERLY, Igor NESTRASIL, Mikko J. NISSI, Shalom MICHAELI a Silvia MANGIA. Rotating frame MRI relaxations as markers of diffuse white matter abnormalities in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical* [online]. 2020, 102234. ISSN 2213-1582. Dostupné z: doi:10.1016/j.nicl.2020.102234.

[32] LUBLIN, Fred. History of modern multiple sclerosis therapy. *Journal of Neurology* [online]. 2005, **252**(3), iii3–iii9. ISSN 1432-1459. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-005-2010-6.

[33] ORRELL, Richard. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. *Journal of the Royal Society of Medicine* [online]. 2005, **98**. Dostupné z: doi:10.1258/jrsm.98.6.289.

[34] MURRAY, Thomas J. *Multiple sclerosis: the history of a disease*. New York: Demos Medical Pub, 2005. ISBN 978-1-888799-80-4.

[35] PIŤHA, Jiří. Strategy initiation of treatment for multiple sclerosis. *Neurologie pro praxi* [online]. 2016, **17**(4), 236–239. ISSN 12131814, 18035280. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2016.049.

[36] RUGGIERI, Serena, Simona PONTECORVO, Carla TORTORELLA a Claudio GASPERINI. Induction treatment strategy in multiple sclerosis: a review of past experiences and future perspectives. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders* [online]. 2018, **3**(1), 5. ISSN 2056-6115. Dostupné z: doi:10.1186/s40893-018-0037-7.

[37] CHAUDHURI, Abhijit a Peter O. BEHAN. Treatment of multiple sclerosis: beyond the NICE guidelines. *QJM: An International Journal of Medicine* [online]. 2005, **98**(5), 373–378. ISSN 1460-2725. Dostupné z: doi:10.1093/qjmed/hci059.

[38] SLOKA, Scott J. a Manuela STEFANELLI. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis: Clinical and Laboratory Research; London* [online]. 2005, **11**(4), 425–32. ISSN 13524585. Dostupné z: doi:http://dx.doi.org/10.1191/1352458505ms1190oa.

[39] DÖRR, Jan a Friedemann PAUL. The Transition From First-Line to Second-Line Therapy in Multiple Sclerosis. *Current treatment options in neurology* [online]. 2015, **17**, 354. Dostupné z: doi:10.1007/s11940-015-0354-5.

[40] BIOTTI, Damien a Jonathan CIRON. First-line therapy in relapsing remitting multiple sclerosis. *Revue Neurologique* [online]. 2018, **174**(6), 419–428. ISSN 0035-3787. Dostupné z: doi:10.1016/j.neurol.2018.03.012.

[41] ZIEMSSEN, Tjalf a Wiebke SCHREMPF. Glatiramer Acetate: Mechanisms of Action in Multiple Sclerosis. In: *International Review of Neurobiology* [online]. B.m.: Academic Press, 2007 [vid. 2021-03-04], The Neurobiology of Multiple Sclerosis, s. 537–570. Dostupné z: doi:10.1016/S0074-7742(07)79024-4.

[42] DHIB-JALBUT, Suhayl. Glatiramer acetate (Copaxone®) therapy for multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2003, **98**(2), 245–255. ISSN 0163-7258. Dostupné z: doi:10.1016/S0163-7258(03)00036-6.

[43] O'CONNOR, Paul W. a Jiwon OH. Chapter 22 - Disease-modifying agents in multiple sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology* [online]. B.m.: Elsevier, 2014 [vid. 2020-06-27], Multiple Sclerosis and Related Disorders, s. 465–501. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00021-2.

[44] CONFAVREUX, Christian, Paul O'CONNOR, Giancarlo COMI, Mark S FREEDMAN, Aaron E MILLER, Tomas P OLSSON, Jerry S WOLINSKY, Teresa BAGULHO, Jean-Luc DELHAY, Deborah DUKOVIC, Philippe TRUFFINET a Ludwig KAPPOS. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* [online]. 2014, **13**(3), 247–256. ISSN 1474-4422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(13)70308-9.

[45] CONFAVREUX, Christian, David K LI, Mark S FREEDMAN, Philippe TRUFFINET, Hadj BENZERDJEB, Dazhe WANG, Amit BAR-OR, Anthony L TRABOULSEE, Lucy E REIMAN a Paul W O'CONNOR. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2012, **18**(9), 1278–1289. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458512436594.

[46] CHAN, Andrew, Jérôme DE SEZE a Manuel COMABELLA. Teriflunomide in Patients with Relapsing–Remitting Forms of Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* [online]. 2016, **30**(1), 41–51. ISSN 1179-1934. Dostupné z: doi:10.1007/s40263-015-0299-y.

[47] MILLER, Aaron E. Teriflunomide in multiple sclerosis: an update. *Neurodegenerative Disease Management* [online]. 2017, **7**(1), 9–29. ISSN 1758-2024, 1758-2032. Dostupné z: doi:10.2217/nmt-2016-0029.

[48] BOMPREZZI, Roberto. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: an overview. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* [online]. 2015, **8**(1), 20–30. ISSN 1756-2864. Dostupné z: doi:10.1177/1756285614564152.

[49] XU, Zhu, Feng ZHANG, FangLi SUN, KeFeng GU, Shuai DONG a Dian HE. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015, (4) [vid. 2021-03-04]. ISSN 1465-1858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD011076.pub2.

[50] FERNÁNDEZ, Óscar, Gavin GIOVANNONI, Robert J. FOX, Ralf GOLD, J. Theodore PHILLIPS, James POTTS, Macaulay OKWUOKENYE a Jing L. MARANTZ. Efficacy and Safety of Delayed-release Dimethyl Fumarate for Relapsing-remitting Multiple Sclerosis in Prior Interferon Users: An Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. *Clinical Therapeutics* [online]. 2017, **39**(8), 1671–1679. ISSN 0149-2918. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinthera.2017.06.012.

[51] KAPPOS, Ludwig, Ralf GOLD, David H. MILLER, David G. MACMANUS, Eva HAVRDOVA, Volker LIMMROTH, Chris H. POLMAN, Klaus SCHMIERER, Tarek A. YOUSRY, Minhua YANG, Mefkûre ERAKSOY, Eva MELUZINOVA, Ivan REKTOR, Katherine T. DAWSON, Alfred W. SANDROCK a Gilmore N. O'NEILL. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *The Lancet* [online]. 2008, **372**(9648), 1463–1472. ISSN 0140-6736, 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(08)61619-0.

[52] SCHIMRIGK, Sebastian, Niels BRUNE, Kerstin HELLWIG, Carsten LUKAS, Barbara BELLENBERG, Meike RIEKS, Volker HOFFMANN, Dieter PÖHLAU a Horst PRZUNTEK. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *European Journal of Neurology* [online]. 2006, **13**(6), 604–610. ISSN 1468-1331. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01292.x.

[53] COHEN, Jeffrey A., Frederik BARKHOF, Giancarlo COMI, Hans-Peter HARTUNG, Bhupendra O. KHATRI, Xavier MONTALBAN, Jean PELLETIER, Ruggero CAPRA, Paolo GALLO, Guillermo IZQUIERDO, Klaus TIEL-WILCK, Ana DE VERA, James JIN, Tracy STITES, Stacy WU, Shreeram ARADHYE a Ludwig KAPPOS. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* [online]. 2010, **362**(5), 402–415. ISSN 0028-4793, 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa0907839.

[54] NIINO, Masaaki a Yusei MIYAZAKI. Individualizing therapy for multiple sclerosis: a focus on disease-modifying drugs. *Clinical Practice* [online]. 2014, **11**(1), 105–115. ISSN 2044-9038, 2044-9046. Dostupné z: doi:10.2217/cpr.13.78.

[55] HAVRDOVA, Eva. *Fingolimod – Lékové profily – Články – Remedia – farmakoterapeutický časopis* [online]. 27. červen 2020 [vid. 2020-06-27]. Dostupné z: http://www.remedia.cz/Clanky/Lekove-profily/Fingolimod/6-I-189.magarticle.aspx.

[56] PETERKA, Marek a Zdeněk KASL. Monoclonal antibodies have become a great challenge in treating Multiple Sclerosis. *Neurologie pro praxi* [online]. 2018, **19**(2), 123–129. ISSN 12131814, 18035280. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2018.088.

[57] BENEŠOVÁ, Yvonne. TYSABRI - new management of risk factors. *Neurologie pro praxi* [online]. 2017, **18**(3), 202–206. ISSN 12131814, 18035280. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2017.086.

[58] SELEWSKI, David T., Gaurang V. SHAH, Barbara M. SEGAL, Pooja A. RAJDEV a Suresh K. MUKHERJI. Natalizumab (Tysabri). *American Journal of Neuroradiology* [online]. 2010, **31**(9), 1588–1590. ISSN 0195-6108, 1936-959X. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A2226.

[59] WILLIS, Mark D. a Neil P. ROBERTSON. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [online]. 2016, **16**(9), 84. ISSN 1528-4042, 1534-6293. Dostupné z: doi:10.1007/s11910-016-0685-y.

[60] RUCK, Tobias, Stefan BITTNER, Heinz WIENDL a Sven G. MEUTH. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2015, **16**(7), 16414–16439. Dostupné z: doi:10.3390/ijms160716414.

[61] MELUZÍNOVÁ, Eva. Roztroušená skleróza. *Psychiatrie pro praxi*. 2008, **9**(3), 108–111. ISSN 12130508, 18035272.

[62] PIŤHA, MUDr Jiří. Secondary progressive multiple sclerosis: therapeutic nihilism or active approach? 1. prosinec, **2019**, 3.

[63] SA, João Carlos Correia de, Laura AIRAS, Emmanuel BARTHOLOME, Nikolaos GRIGORIADIS, Heinrich MATTLE, Celia OREJA-GUEVARA, Jonathan O'RIORDAN, Finn SELLEBJERG, Bruno STANKOFF, Karl VASS, Agata WALCZAK, Heinz WIENDL a Bernd C. KIESEIER. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice: *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* [online]. 2011 [vid. 2020-06-27]. Dostupné z: doi:10.1177/1756285611403646.

[64] HENZE, Thomas, Peter RIECKMANN a Klaus V. TOYKA. Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. *European Neurology* [online]. 2006, **56**(2), 78–105. ISSN 0014-3022, 1421-9913. Dostupné z: doi:10.1159/000095699.

[65] VACHOVÁ, Marta, Jana DUŠÁNKOVÁ a Libor ZÁMEČNÍK. Symptomatická léčba roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*. 2008, **9**(4), 226–231. ISSN 12131814, 18035280.

[66] BURGIO, Kathryn L. Behavioral treatment options for urinary incontinence. *Gastroenterology* [online]. 2004, **126**, S82–S89. ISSN 0016-5085, 1528-0012. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2003.10.042.

[67] RYŠÁNKOVÁ, Miroslava. Sfinkterové poruchy u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Medicína pro praxi*. 2017, **14**(4), 50–55. ISSN 12148687, 18035310.

[68] BIGI, Sandra, Symptomatic Treatment in Multiple Sclerosis. *US Neurology* [online]. 2013, **09**(01), 35. ISSN 1758-4000. Dostupné z: doi:10.17925/USN.2013.09.01.35.

[69] ŠRÁMKOVÁ, Taťána. Sexuální poruchy u nemocných s roztroušenou mozkomíšní sklerózou [online]. 2017, **20**(2) [vid. 2020-06-30]. ISSN 1212-0634. Dostupné z: https://www.muni.cz/vyzkum/publikace/1397070.

[70] PÖTTGEN, Jana, Anita ROSE, Wim VAN DE VIS, Jannie ENGELBRECHT, Michelle PIRARD, Stefanie LAU, Christoph HEESEN, Sascha KÖPKE, a RIMS SPECIAL INTEREST GROUP PSYCHOLOGY AND NEUROPSYCHOLOGY. Sexual dysfunctions in MS in relation to neuropsychiatric aspects and its psychological treatment: A scoping review. *PLOS ONE* [online]. 2018, **13**(2), e0193381. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0193381.

[71] MURPHY, Ruth, Stefani O'DONOGHUE, Timothy COUNIHAN, Colm MCDONALD, Peter A. CALABRESI, Mohammed AS AHMED, Adam KAPLIN a Brian HALLAHAN. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. 2017, **88**(8), 697–708. ISSN 0022-3050, 1468-330X. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp-2016-315367.

[72] MASOPUST, Jiří, Martin VALIŠ a Radomír TALÁB. Psychické příznaky roztroušené mozkomíšní sklerózy. 2007, (103), 47–54.

[73] ŠTĚTKÁŘOVÁ, Ivana, Alena JAVŮRKOVÁ a Jaroslava RAUDENSKÁ. Výskyt deprese u roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi* [online]. 2018, **19**(2), 114–122. ISSN 12131814, 18035280. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2019.031.

[74] PATTEN, Scott B., Ruth Ann MARRIE a Mauro G. CARTA. Depression in multiple sclerosis. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)* [online]. 2017, **29**(5), 463–472. ISSN 1369-1627. Dostupné z: doi:10.1080/09540261.2017.1322555.

[75] JESTE, Dilip V, Joseph H FRIEDMAN, a SPRINGERLINK (ONLINE SERVICE). *Psychiatry for Neurologists*. 2006. ISBN 978-1-59259-960-8.

[76] LEIST, Thomas P. Depression and Multiple Sclerosis. *Practical Neurology* [online]. duben 2018 [vid. 2021-03-06]. Dostupné z: https://practicalneurology.com/articles/2018-mar-apr/depression-and-multiple-sclerosis.

[77] PIDRMAN, Vladimír a PH. D. Antidepresiva SSRI v léčbě deprese a úzkostných poruch. *Interní medicína pro praxi*. 2005, **6**(4), 200–204. ISSN 12127299, 18035256.

[78] SIEGERT, Richard J. Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. 2005, **76**(4), 469–475. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.2004.054635.

[79] NATHOO, Nabeela a Aaron MACKIE. Treating depression in multiple sclerosis with antidepressants: A brief review of clinical trials and exploration of clinical symptoms to guide treatment decisions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [online]. 2017, **18**, 177–180. ISSN 2211-0348. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2017.10.004.

[80] DELUCA, John, Nancy D. CHIARAVALLOTI a Brian M. SANDROFF. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology* [online]. 2020, **16**(6), 319–332. ISSN 1759-4766. Dostupné z: doi:10.1038/s41582-020-0355-1.

[81] PATTI, Francesco, Carmela LEONE a Emanuele D'AMICO. Treatment options of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurological Sciences* [online]. 2010, **31**(2), 265–269. ISSN 1590-3478. Dostupné z: doi:10.1007/s10072-010-0438-7.

[82] DUŠÁNKOVÁ, Jana B. Neuropsychiatrické obtíže. 2012, (9), 5.

[83] BRALEY, Tiffany J. a Ronald D. CHERVIN. Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep* [online]. 2010, **33**(8), 1061–1067. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/33.8.1061.

[84] COMI, Giacomi P., Letizia LEOCANI, Paolo ROSSI a Barbara COLOMBO. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* [online]. 2001, **248**(3), 174–179. ISSN 1432-1459. Dostupné z: doi:10.1007/s004150170222.

[85] JONATHAN L. CARTER, MD. Fatigue in Patients With Multiple Sclerosis. *Practical Neurology* [online]. srpen 2018 [vid. 2021-03-06]. Dostupné z: https://practicalneurology.com/articles/2018-july-aug/fatigue-in-patients-with-multiple-sclerosis.

[86] HUGHES, Sue. *No Benefit of 3 Commonly Used Medications in MS Fatigue* [online]. 29. květen 2020 [vid. 2021-03-06]. Dostupné z: https://www.medscape.com/viewarticle/931397.

[87] BOURDETTE, Dennis. Are drugs for multiple sclerosis fatigue just placebos? *The Lancet Neurology* [online]. 2021, **20**(1), 20–21. ISSN 1474-4422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(20)30415-4.

[88] AKPINAR, Zehra, Osman Serhat TOKGÖZ a Haluk GÜMÜŞ. Multipl sklerozda ağrı ve klinik özelliklerle ilişkisi. *Türk Nöroloi Dergisi* [online]. 2014, **20**(3), 79–83. ISSN 1301062X. Dostupné z: doi:10.4274/tnd.60437.

[89] ABOUD, Talal a Nathaniel M. SCHUSTER. Pain Management in Multiple Sclerosis: a Review of Available Treatment Options. *Current Treatment Options in Neurology* [online]. 2019, **21**(12), 62. ISSN 1534-3138. Dostupné z: doi:10.1007/s11940-019-0601-2.

[90] TRUINI, Andrea, Piero BARBANTI, Carlo POZZILLI a Giorgio CRUCCU. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* [online]. 2013, **260**(2), 351–367. ISSN 0340-5354, 1432-1459. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-012-6579-2.

[91] MURPHY, Kayla L., John R. BETHEA a Roman FISCHER. Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis—Current Therapeutic Intervention and Future Treatment Perspectives. In: Ian S. ZAGON a Patricia J. MCLAUGHLIN, ed. *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis* [online]. Brisbane (AU): Codon Publications, 2017 [vid. 2021-03-06]. ISBN 978-0-9944381-3-3. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470151/.

[92] GALLIEN, Philippe, Jordi GICH, Bernardo F. SÁNCHEZ-DALMAU a Wolfgang FENEBERG. Multidisciplinary Management of Multiple Sclerosis Symptoms. *European Neurology* [online]. 2014, **72**(Suppl. 1), 20–25. ISSN 0014-3022, 1421-9913. Dostupné z: doi:10.1159/000367620.

[93] BRANDMEIR, Nicholas J., Ann MURRAY, Cletus CHEYUO, Christopher FERARI a Ali R. REZAI. Deep Brain Stimulation for Multiple Sclerosis Tremor: A Meta-Analysis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* [online]. 2020, **23**(4), 463–468. ISSN 1525-1403. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/ner.13063.

[94] SCHNEIDER, Susanne A. a Günther DEUSCHL. The Treatment of Tremor. *Neurotherapeutics* [online]. 2014, **11**(1), 128–138. ISSN 1878-7479. Dostupné z: doi:10.1007/s13311-013-0230-5.

[95] SOLARO, Claudio, Alessandro DE SIRE, Messmer M. UCCELLI, Martin MUELLER, Roberto BERGAMASCHI, Claudio GASPERINI, Domenico A. RESTIVO, Michele R. STABILE a Franscesco PATTI. Efficacy of levetiracetam on upper limb movement in multiple sclerosis patients with cerebellar signs: a multicenter double-blind, placebo-controlled, crossover study. *European Journal of Neurology* [online]. 2020, **27**(11), 2209–2216. ISSN 1468-1331. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/ene.14403.

[96] STRIANO, Pasquale, Antonietta COPPOLA, Giovanni VACCA, Federico ZARA, Vincenzo B. MORRA, Giuseppe OREFICE a Salvatore STRIANO. Levetiracetam for cerebellar tremor in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* [online]. 2006, **253**(6), 762–766. ISSN 1432-1459. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-006-0112-4.

[97] FEYS, Peter, Guy NAGELS a Werner F. HELSEN. The effect of levetiracetam on tremor severity and functionality in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2009, **15**(3), 371–378. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458508099142.

[98] MAKHOUL, Karim, Rechdi AHDAB, Naji RIACHI, Moussa A. CHALAH a Samar S. AYACHE. Tremor in Multiple Sclerosis-An Overview and Future Perspectives. *Brain Sciences* [online]. 2020, **10**(10). ISSN 2076-3425. Dostupné z: doi:10.3390/brainsci10100722.

[99] WALT, Anneke Van Der, Simon SUNG, Timothy SPELMAN, Mark MARRIOTT, Scott KOLBE, Peter MITCHELL, Andrew EVANS a Helmut BUTZKUEVEN. A double-blind, randomized, controlled study of botulinum toxin type A in MS-related tremor. *Neurology* [online]. 2012, **79**(1), 92–99. ISSN 0028-3878, 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0b013e31825dcdd9.

[100] AMATYA, Bhasker, Fary KHAN a Mary GALEA. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of*

Systematic Reviews [online]. 2019, (1) [vid. 2021-03-06]. ISSN 1465-1858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD012732.pub2.

[101] KUBSIK-GIDLEWSKA, Anna M., Paulina KLIMKIEWICZ, Robert KLIMKIEWICZ, Katarzyna JANCZEWSKA a Marta WOLDAŃSKA-OKOŃSKA. Rehabilitation in multiple sclerosis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University* [online]. 2017, **26**(4), 709–715. ISSN 1899-5276. Dostupné z: doi:10.17219/acem/62329.

[102] PETAJAN, Jack H., Eduard GAPPMAIER, Andrea T. WHITE, Mark K. SPENCER, Lizbeth MINO a Richard W. HICKS. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* [online]. 1996, **39**(4), 432–441. ISSN 1531-8249. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/ana.410390405.

[103] DALGAS, Ulrik, Egon STENAGER a Thorsten HANSEN. Multiple sclerosis and physical exercise: Recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* [online]. 2008, **14**, 35–53. Dostupné z: doi:10.1177/1352458507079445.

[104] ČERNÁ TOMANOVÁ, Jana, Lucie DOSTÁLOVÁ, Ota GÁL a ET AL. *Současné trendy v rehabilitaci pacientů s roztroušenou sklerózou II*. Olomouc: Solen, s. r. o, 2021. ISBN 978-80-7471-331-6.

[105] LOPEZ, Luis Perales, Natalia Valdez PALMERO, Laura Garcia RUANO, Clara SAN LEON PASCUAL, Paula White ORILE, Adrian Vegue DOWN, M Dolores GOR GARCIA-FOGEDA a Silvia TORÉ. The implementation of a reflex locomotion program according to Vojta produces short-term automatic postural control changes in patients with multiple sclerosis. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* [online]. 2021, **26**, 401–405. ISSN 1360-8592. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbmt.2021.01.001.

[106] BESIOS, Thomas, Aggeloussis NIKOLAOS, Gourgoulis VASSILIOS a Mauromatis GIORGOS. Effects of the Neurodevelopmental Treatment (NDT-Bobath) in the Mobility of Adults with Neurological Disorders. *Open Journal of Therapy and Rehabilitation* [online]. 2019, **7**(3), 120–130. Dostupné z: doi:10.4236/ojtr.2019.73008.

[107] SEBASTIÃO, David a Sebastião David SANTOS-FILHO. Physical therapy in multiple sclerosis: A new strategy of treatment. 2019, **2**, 2664–9071.

[108] KESER, Ilke, Nuray KIRDI, Aydin MERIC, Asli TUNCER KURNE a Rana KARABUDAK. Comparing routine neurorehabilitation program with trunk exercises based on Bobath concept in multiple sclerosis: Pilot study. *The Journal of Rehabilitation Research and Development* [online]. 2013, **50**(1), 133. ISSN 0748-7711. Dostupné z: doi:10.1682/JRRD.2011.12.0231.

[109] SMEDAL, Tori, Hildegunn LYGREN, Kjell-Morten MYHR, Rolf MOE-NILSSEN, Bente GJELSVIK, Olav GJELSVIK a Liv Inger STRAND. Balance and gait improved in patients with MS after physiotherapy based on the Bobath concept. *Physiotherapy Research International* [online]. 2006, **11**(2), 104–116. ISSN 1471-2865. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/pri.327.

[110] SIMA, zamani, behnaz GANJI a Saeed SHAHBEIGI. 8 weeks DNS in MS. 2020, **2020**, 86–95.

[111] JANDA, Vladimír a Milada VÁVROVÁ. Senzomotorická stimulace Základy metodiky proprioreceptivního cvičení. nedatováno, **25/1992**(3), 14–34.

[112] ŠTOURAČ, Pavel. Current diagnostics of secondary progressive form of multiple sclerosis and its treatment with siponimod. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 2020, **83/116**(4), 364–367. ISSN 12107859, 18024041. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn2020364.

[113] BURT, Richard K., Roumen BALABANOV, Joachim BURMAN, Basil SHARRACK, John A. SNOWDEN, Maria Carolina OLIVEIRA, Jan FAGIUS, John ROSE, Flavia NELSON, Amilton Antunes BARREIRA, Kristina CARLSON, Xiaoqiang HAN, Daniela MORAES, Amy MORGAN, Kathleen QUIGLEY, Kimberly YAUNG, Regan BUCKLEY, Carri ALLDREDGE, Allison CLENDENAN, Michelle A. CALVARIO, Jacquelyn HENRY, Borko JOVANOVIC a Irene B. HELENOWSKI. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [online]. 2019, **321**(2), 165–174. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2018.18743.

[114] AMPAPA, Radek. New treatment options for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Praktické lékárenství* [online]. 2019, **15**(2), 70–73. ISSN 18012434, 18035329. Dostupné z: doi:10.36290/lek.2019.013.

[115] FRANCISCO, Estela Miranda. Zeposia. *European Medicines Agency* [online]. 26. březen 2020 [vid. 2021-04-19]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zeposia.

[116] MULERO, Patricia, Luciana MIDAGLIA a Xavier MONTALBAN. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* [online]. 2018, **11**, 1756286418773025. ISSN 1756-2864. Dostupné z: doi:10.1177/1756286418773025.

[117] COHEN, Jeffrey A, Giancarlo COMI, Krzysztof W SELMAJ, Amit BAR-OR, Douglas L ARNOLD, Lawrence STEINMAN, Hans-Peter HARTUNG, Xavier MONTALBAN, Eva KUBALA HAVRDOVÁ, Bruce A C CREE, James K SHEFFIELD, Neil MINTON, Kartik RAGHUPATHI, Vivian HUANG a Ludwig KAPPOS. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* [online]. 2019, **18**(11), 1021–1033. ISSN 1474-4422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(19)30238-8.

[118] COMI, Giancarlo, Ludwig KAPPOS, Krzysztof W SELMAJ, Amit BAR-OR, Douglas L ARNOLD, Lawrence STEINMAN, Hans-Peter HARTUNG, Xavier MONTALBAN, Eva KUBALA HAVRDOVÁ, Bruce A C CREE, James K SHEFFIELD, Neil MINTON, Kartik RAGHUPATHI, Ning DING a Jeffrey A COHEN. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *The*

Lancet Neurology [online]. 2019, **18**(11), 1009–1020. ISSN 1474-4422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(19)30239-X.

[119] BOFFA, Giacomo, Luca MASSACESI, Matilde INGLESE, Alice MARIOTTINI, Marco CAPOBIANCO, Lucia MOIOLA, Maria Pia AMATO, Salvatore COTTONE, Francesca GUALANDI, Marco De GOBBI, Raffaella GRECO, Rosanna SCIMÈ, Jessica FRAU, Giovanni Bosco ZIMATORE, Antonio BERTOLOTTO, Giancarlo COMI, Antonio UCCELLI, Alessio SIGNORI, Emanuele ANGELUCCI, Chiara INNOCENTI, Fabio CICERI, Anna Maria REPICE, Maria Pia SORMANI, Riccardo SACCARDI, Gianluigi MANCARDI a on behalf of the Italian BMT-MS Study GROUP. Long-term Clinical Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. *Neurology* [online]. 2021, **96**(8), e1215–e1226. ISSN 0028-3878, 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0000000000011461.