

Únava u roztroušené sklerózy a možnosti jejího ovlivnění

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., MUDr. Zbyšek Pavelek, doc. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění, které je charakterizováno infiltrací leukocytů do centrálního nervového systému, lokální destrukcí myelinových obalů nervových vláken a postupnou ztrátou oligodendrocytů a axonů. Je řazena mezi autoimunitní onemocnění. RS je nejčastější neurologickou příčinou invalidity u mladší a střední věkové populace. Únava patří mezi velmi častý příznak onemocnění, který významně snižuje kvalitu života pacientů s RS. Příčina patologické únavy je nejednotná a nejpravděpodobnější je multifaktoriální etiologie. Diagnostika únavy u RS a její kvantifikace je obtížná.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, patologická únava, léčba.

Multiple sclerosis: Treating and managing fatigue

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease which is characterized by infiltration of leukocytes into the central nervous system. This situation leads to the destruction of myelin and to the loss of axons and oligodendrocytes. MS is an autoimmune disease and the most common cause of neurologic disability in young and middle-aged adults. Fatigue, one of the most common symptoms of MS, may lead to a shortened or decreased quality of life. The cause of fatigue is not clear but probably multifactorial. Diagnosis of fatigue and its quantification is very difficult.

Key words: multiple sclerosis, fatigue, treatment.

Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je imunopatologické onemocnění charakterizované zánětlivým poškozením struktur centrálního nervového systému (CNS) a neurodegenerativními změnami mozku (1). Tato choroba je jednou z nejčastějších příčin invalidity lidí mladších věkových skupin. Přes značné pokroky v diagnostice a léčbě tohoto závažného onemocnění zůstává etiologie RS neznámá. V patogenezi se předpokládá vliv genetických i environmentálních faktorů (1). Mezi environmentální vlivy řadíme nedostatek vitamínu D, nedostatečná expozice slunečnímu záření, virové infekce, stres a rovněž kouření a střevní mikrobiota (3–5). Primární roli v patogenezi RS má pravděpodobně geneticky determinovaná imunitní odpověď. Klinické příznaky RS jsou variabilní. Mezi nejčastější patří po-

ruchy zraku, citlivosti, hybnosti, vestibulocerebelární příznaky, autonomní a cerebrální dysfunkce. Méně často je zmiňována únava. Je prokázáno, že únava patří mezi nejčastější (vyskytuje se až u 90 % pacientů) a nejvíce pacienta zatěžující projev onemocnění (6). Z klinické praxe jsou také známy případy výskytu patologické únavy jako prvního a izolovaného příznaku nerozpoznaného demyelinizačního onemocnění CNS.

Příčiny únavy u RS

Příčina nadměrné únavy je dosud nejasná. Pravděpodobná se jeví multifaktoriální etiologie. Jedním ze základních faktorů je primární poškození centrálního nervového systému a dysfunkce imunitního systému způsobené vlivem prozánětlivých cytokinů, ztráty axonů a ovlivněním endokrinního systému. Z prozánětlivých

cytokinů byly nejvíce studovány interferon- γ a tumor necrosis factor α (TNF α). Jejich zvýšená hladina může být spojena s nadměrnou únavou u RS (7). Roelcke et al. (8) pozorovali při vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) pokles metabolismu glukózy v oblasti frontálního kortexu a bazálních ganglií u RS pacientů s nadměrnou únavou a soudili tak na potenciální vliv neurální dysfunkce výše zmíněných oblastí na únavu u RS. Faktor, který se pravděpodobně podílí na nadměrné únavě, je ztráta axonů. Metodou nukleární magnetické rezonanční spektrometrie byla prokázána signifikantní redukce v poměru N acetyl aspartát (NAA) a kreatinu (Cr) (9). Určitou roli v etiologii nadměrné únavy má i hypothalamo-hypofyzární osa, byla pozorována závislost mezi únavou a hladinou adrenokortikotropního hormonu (kortikotro-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., martin.valis@fnhk.cz

Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Med. praxi 2016; 13(2): 75–78

Článek přijat redakcí: 22. 2. 2016

Článek přijat k publikaci: 1. 4. 2016

Obr. 1. Únava je nejčastější a nejvíce pacienty zatěžující projev tohoto onemocnění



pin, ACTH) produkovaného v pars distalis adenohypofýzy (10). Nepochybnou skutečností je, že značná část pacientů léčených pro relaps onemocnění methylprednisolonem popisuje po léčbě i snížený stupeň únavy. Jednou z častých příčin únavy je zvýšená teplota (zejména v letních měsících nebo při cvičení), kterou lze dobře ovlivnit pomocí různých chladících technik a zajištění klimatizace.

Významný vliv mají také sekundární faktory onemocnění jako bolest, poruchy afektivity, spánku, deprese a nežádoucí účinky farmakoterapie. Na míře únavy se spolupodílí úroveň fyzické kondice u pacientů s hybnými poruchami. Mezi poruchy spánku, které mohou ovlivňovat pacienty s RS, řadíme syndrom neklidných nohou, syndrom periodických pohybů končetin ve spánku, syndrom spánkové apnoe a chronickou insomnii. Syndrom neklidných nohou se vykytuje 3–5x častěji u pacientů s RS oproti běžné populaci a četnost se zvyšuje s rostoucí disabilitou (11). Příčiny chronické insomnie u nemocných s RS mohou být nykturie, deprese, úzkost, bolesti, spasticita nebo nežádoucí účinek léků (12).

Diagnostika

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

života a významně omezuje schopnosti pacienta v běžném životě (13). Diagnostika únavy u RS a její kvantifikace není úplně jednoduchá. V hovorové řeči, v běžné klinické praxi, ale také v odborném tisku používáme běžně, a někdy zástupně, pojmy, jako je ospalost, únava, vigilita, bdělost. Většina těchto pojmů nemá jasnou klinickou definici a jejich popis může být ovlivněn subjektivními pocity nemocného. Při zjišťování míry únavy se vychází z osobní a rodinné anamnézy, zevrubného interního a neurologického vyšetření, komplexních laboratorních výsledků. Kvantifikace únavy se provádí pomocí škál. Podrobná anamnéza pomáhá vyloučit některé reverzibilní a léčbou ovlivnitelné příčiny únavy. Důležité je zjištění koincidence jiného závažného onemocnění jako např. nádorového, kardiovaskulárního, infekčního, hematologického, endokrinopatie nebo již výše zmíněných poruch spánku. Nezbytné je objektivizovat abúzus alkoholu a jiných návykových látek, kouření a pití černé kávy. V některých případech může být opomenuta deprese, mezi jejíž příznaky únavy a pocit nedostatku energie patří. Deprese se vyskytuje asi u třetiny pacientů s RS. Může se jednat o psychologickou reakci na závažné

onemocnění nebo souvisí s nemocí samotnou. Emoční labilitu či depresivní symptomy mohou způsobit léky používané v terapii roztroušené sklerózy. Zmiňovány jsou steroidy, baklofen nebo interferony. Základní laboratorní vyšetření zahrnuje krevní obraz, mineralogram, jaterní testy, glykemii, dusíkaté katabolity, hladinu vitamínu B12, vitamínu D, kyseliny listové a hormonů štítné žlázy. Při vyšetření protilátek proti borrelióze je běžně použito stanovení IgG a IgM v séru metodou ELISA. Zobrazovací metody nehrají významnou roli v diagnostice únavy. Při kvantifikaci únavy používáme v praxi dva typy hodnocení – jednodimenzionální a multidimenzionální škály. Příkladem jednodimenzionálního hodnocení je vizuální analogová stupnice (VAS) pro únavu. Používáme stobodovou stupnici (v modifikaci desetibodovou), kdy bod jedna znamená nepřítomnost únavy a 100 je nejvyšší možná únava. Její nevýhodou je kolísání s aktuálním stavem pacienta, vliv má také čas provedení a okolí. Dále je užívána stupnice tíže únavy (The Fatigue Severity Scale – FSS) sestávající z devíti jednoduchých testovacích otázek (14). Jinou multidimenzionální škálou je stupnice (The Modified Fatigue Impact Scale – MFIS), kterou tvoří 21 položek: fyzikální (pMFIS, 9 položek), kognitivní (cMFIS, 10 položek) a psychosociální funkce (psMFIS, 2 položky) (15).

Léčba

Vedle farmakoterapie v ovlivnění únavy používáme jiné možnosti léčby a režimová opatření. Jedná se o stanovení ekonomického denního plánu, vyřazení aktivit zvyšujících únavu, nutriční podpůrný režim a efektivní energii šetřící režim. Neplatí dříve doporučované šetření fyzickou aktivitou. Pravidelné přiměřené fyzické cvičení je nezbytné. Preferujeme mírnou až středně těžkou, systematickou a dlouhodobou aerobní zátěž (16, 17). Z nefarmakologické terapie vždy zahajujeme podrobným časovým denním rozbohem – deníkem aktivity. Zhodnocení nám pomůže vyřadit činnosti zvyšující únavu a upravit denní zátěž pacienta na energii

Tab 1. Léčba únavy u RS

Účinná látka	Obvyklá denní dávka	Časté nežádoucí účinky
Amantadin	100 mg	nespavost, nervozita, poruchy koncentrace, závrať, nevolnost
Biloba Egb 761	120 mg	bolesti hlavy, mírné gastrointestinální obtíže, kožní alergické reakce (zčervenání, otok, svědění)
Bupropion	150–300 mg	nespavost, nauzea, bolesti hlavy, průjem, sucho v ústech
Fluoxetin	20 mg	nespavost, průjem, nauzea, bolesti hlavy
Sertralin	50–100 mg	nespavost, nauzea, bolesti hlavy, závrať, průjem, sucho v ústech
Venlafaxin	75–150 mg	bolesti hlavy, závrať, nauzea, sucho v ústech, nadměrné pocení

šetřící režim. Dalším jednoduchým a účinným krokem je pečlivé odebrání spánkové anamnézy. Při zjištěných poruchách spánku postupujeme dle běžného doporučení. Příznivý vliv aerobního cvičení na zmírnění únavy je znám již řadu let (18). Nejlepšího efektu dosáhneme při nižších stupních neurologického deficitu. K farmakoterapii je přistoupeno v případě, že selhávají uvedené postupy. Nejvíce používaným a účinným lékem k potlačení únavy je amantadin, antivirotikum s dopaminoagonistickým účinkem. Stimulace dopaminergního systému je jedním z hlavních předpokládaných mechanismů ovlivnění únavy. Lék je většinou dobře snášen. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nauzea, vertigo a insomnie. Opatrnost je nutná u pacientů s anamnézou poruch chování, afektivity a vnímání. Léčbu začínáme dávkou 100 mg pro die a můžeme titrovat až do celkové denní dávky 300 mg. Pro zvýšení účinku lze s výhodou léčbu přerušit při zlepšení stavu (takzvané lékové

prázdniny). Ačkoliv efekt amantadinu prokázaly četné studie (19–21), jeho účinnost není dostatečně dokumentována a nemůže být proto jednoznačně doporučen v léčbě nadměrné únavy u pacientů s RS (22). Dříve předepisovaný modafinil má pro rizika převažující přínosy léčby již indikaci pouze při narkolepsii. Další psychostimulans používané v zahraniční (pemolin) má nesignifikantní výsledky a pro hepatotoxicitu není běžně předepisován (23). Mezi léky druhé linie patří především moderní antidepressiva. Ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) preferujeme mírně aktivizující fluoxetin a sertralin (24). Ze stejných důvodů jsou ze 4. generace antidepressiv uváděny jako vhodné k použití inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu venlafaxin a inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu bupropion. Účinek a dobrou snášenlivost v této indikaci prokázala retrospektivní studie u sertralinu (25). Empiricky účinná a rozšířená je vitaminoterapie

řady B, používá se i komplexně působící extrakt z ginkgo biloba Egb 761. Protože je únava poměrně častý nežádoucí účinek u interferonů, je někdy důvodem k výměně léčebného přípravku, tzn. lékového switch na glatiramer acetát či teriflunomid. Natalizumab, lék 2. linie, má prokázaný efekt na snížení únavy (26). Léky používané k symptomatické léčbě únavy u RS shrnuje tabulka 1.

Závěr

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

LITERATURA

- Krejsk J. Novinky v patogenezi roztroušené sklerózy. Co je skryto za disabilitou pacientů s RS, Remedica 2014: 52–4.
- Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nature Immunol.* 2001; 2(9): 762–764.
- Holick FM. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678S–1688S.
- Salzer J, Hallmans G, Nyström M, Stenlund H, Wadell G, Sundström P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 2012 Nov 20; 79(21): 2140–2145.
- Pohl D, Krone K, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Lehnert M, Wagner HJ, Gärtner J, Hanefeld F High Seroprevalence of Epstein-Barr Virus in Children with Multiple Sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 2063–2065.
- Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T, Pozzilli C. Fatigue in MS associated with specific clinical features. *Acta Neurol. Scand.* 1995; 92: 353–352.
- Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Jan; 77(1): 34–39.
- Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997; 48: 1566–1571.
- Tellez N, Alonso J, Rio J, et al. The basal ganglia: a substrate for fatigue in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2008; 50: 17–23.
- Gottschalk M, Kämpfel T, Flachenecker P, Uhr M, Trenkwalder C, Holsboer F, Weber F. Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2005 Feb; 62(2): 277–280.
- Manconi M, Fabbri M, Bonanni E, Filippi M, Rocca M, Murri L, Ferini-Strambi L. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007 May; 14(5): 534–539.
- Merlino G, Frattici L, Lenchig C, Valente M, Cargnelutti D, Picello M, Serafini A, Dolso P, Gigli GL. Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Med.* 2009 Jan; 10(1): 26–34.
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvi PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol. Sci* 1994; 21: 9–14.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989; 46: 1121–1123.
- Tellez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galan I, Montalban X. Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler.* 2005; 11: 198–202.
- Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 135–138.
- Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, MinoL, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 432–441.
- Freal JF, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in MS. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1984; 165: 135–138.
- Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, Halper J, Johnson B, Morgante L, Grimsom R. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline and placebo. *Neurology* 1995; 45: 1956–1961.
- Rosenberg GA, Appenzeller O. Amantadine, fatigue, and multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1988; 45: 1104–1106.
- The Canadian MS Research Group. A randomized controlled trial of amantadin in fatigue associated with multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1987; 14: 273–278.
- Taus C, Giuliani G, Pucci E, D'Amico R, Solari A. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003.
- Weinschenker BG, Penman M, Bass B, Ebers GC, Rice GP. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992; 42: 1468–1471.
- Vercoulen JHMM, Swanink CMA, Zitman FG, et al. 1996b. Randomized, double blind, placebo –controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 347: 858–861.
- Scott T, Nussbaum P, McConnell H, et al. Measurement of treatment response to sertraline in depressed multiple sclerosis patient using The Carroll Scale. *Neurology Research* 1996; 7: 421–422.
- Putzki N, Yaldizli O, Tettgenborn B, Diener HC. Multiple sclerosis associated fatigue during natalizumab treatment. *J Neurol Sci.* 2009 Oct 15; 285(1–2): 109–113.