

Kouření a roztroušená skleróza

doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.¹, MUDr. Marika Talábová²

¹Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

²Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění, kdy dochází k demyelinizaci a ztrátě axonů v centrálním nervovém systému (CNS). RS je multifaktoriální onemocnění, u něhož mohou environmentální faktory být zodpovědné za „triggering“ autoimunitní odpovědi u geneticky vnímavých jedinců. Environmentální faktory působí zpravidla v kombinaci, méně selektivně a mají vliv na patogenезi RS. Komplexní interakce mezi individuální genetickou dispozicí a environmentálními faktory u RS má vliv jak na incidenci RS, tak i její klinickou formu. Nejvýznamnější z nich jsou kouření, snížená koncentrace vitamínu D, snížená expozice UV záření, vysoká hladina NaCl a časná virová infekce Epstein-Barrové (EBV).

Klíčová slova: roztroušená skleróza, kouření, rizikové faktory prostředí.

Smoking and multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease wherein demyelination and axonal loss occur in the central nervous system (CNS). MS is a multifactorial disease in which environmental factors can be responsible for triggering an autoimmune response in genetically susceptible individuals. Environmental factors typically act in combination, while being less selective and having an effect on the pathogenesis of MS. A complex interplay between individual genetic predisposition and environmental factors in MS affects both the incidence of MS and its clinical form. The most significant factors include smoking, reduced vitamin D concentration, reduced UV light exposure, high sodium chloride level, and early Epstein-Barr virus (EBV) infection.

Key words: multiple sclerosis, smoking, environmental risk factors.

Úvod

Kouření způsobuje mnoho vážných onemocnění včetně kardiovaskulárního onemocnění, rakoviny plic a chronického obstruktivního onemocnění plic (rozedma plic, chronická bronchitida). U kuřáků hrozí mnohem větší riziko některých z těchto onemocnění než u nekuřáků. Kouření je také návykové a může být velice složité s ním přestat. Pasivní kouření, označované také jako tabákový kouř v prostředí (Environmental Tobacco Smoke, ETS), je kombinace kouře ze zapálené cigarety s kouřem, který vydechuje kuřák.

Pasivní kouření u dospělé nekuřácké populace způsobuje onemocnění, jakými jsou rakovina plic a srdeční onemocnění. U dětí pak dále vytváří podmínky pro vznik astmatu, onemocnění horních cest dýchacích, kašle, dušnosti, zánětu středního

ucha a syndromu náhlého úmrtí kojenců. Dále pasivní kouření může zhoršit astma u dospělých a způsobovat podráždění očí, krku a nosu. Bylo prokázáno, že kouření cigaret u těhotných dívek a žen zvyšuje riziko komplikací během těhotenství a způsobuje vážné nepříznivé následky pro plod včetně nízké porodní váhy, narození mrtvého plodu, samovolného potratu, omezeného růstu plodu, předčasného porodu, odtržení placenty a syndromu náhlého úmrtí kojenců (National Institutes of Health, National Cancer Institute; and Geneva, CH: World Health Organization; 2016).

Expozice kouření patří mezi environmentální rizikové faktory (RF) pro vznik a horší průběh RS jako nedostatek vitamínu D a UV záření, vysoký titr anti-EBNA protilátek nebo obezita. Udává se relativní riziko pro rozvoj RS 1,5 krát vyšší pro

kuřáky v porovnání s nekuřáky nebo bývalými kuřáky. Prevalence kouření cigaret je determinována faktorem geografickým a pohlavím. Muži kouří více kromě zemí s vysokou prevalencí RS (Norsko, Švédsko, Nový Zéland), kde je totožná prevalence kouření u mužů i žen. Uplatňují se jak primární aktivní expozice kouření od adolescence, tak pasivní kouření nitroděložní, poporodní, dětské i adolescentní. Kuřáci jsou definováni podle průměrné expozice minimálně jedné cigarety denně nebo životní spotřebou více než 20 balíčků cigaret za život. Dále se mezi kuřáky řadí ti, kteří aktuálně kouří nebo kouřili v posledním roce (smoking year) před stanovením dg. RS (Wingerchuk, 2012).

Začátek kouření cigaret před 17. rokem života zvyšuje více jak 2x riziko vývoje RS v porov-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc., radomir.talab@gmail.com
Družstevní 1 673/11A, 500 02 Hradec Králové

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(2): 103–108
Článek přijat redakcí: 2. 2. 2017
Článek přijat k publikaci: 25. 3. 2017

Tab. 1. Kouřové emise

Dehet
Dehet není typickou složkou kouře, jedná se o částičky obsažené v kouři měřené metodou strojového testu. Tyto částičky se skládají z mnoha různých složek kouře, včetně některých, které mohou způsobovat onemocnění související s kouřením, například rakovinu plic.
Nikotin
Nikotin je chemická látka, která se přirozeně vyskytuje v tabákových rostlinách. Při spalování tabáku se nikotin uvolňuje do kouře a je odpovědnou složkou tabákového kouře způsobující závislost.
Oxid uhelnatý
Oxid uhelnatý je plyn tvořený v tabákovém kouři. Oxid uhelnatý je považován za hlavní příčinu kardiovaskulárních onemocnění kuřáků.
Další složky kouře
V tabákovém kouři byly odhaleny tisíce dalších složek. Kromě nikotinu a oxidu uhelnatého existuje dalších zhruba 70 složek, které jsou potenciální možné příčiny onemocnění souvisejících s kouřením. Mezi tyto složky patří arsen, benzen, benzopyren, těžké kovy (např. olovo, kadmium), kyanovodík a pro tabák specifické nitrosaminy.

nání s nekuřáky. V roce 2009 zveřejněná práce prezentuje na souboru více jak 30 tisíc subjektů 87 pacientů s RS, kteří byli rozděleni do tří skupin: nekuřáci, časní kuřáci a pozdní kuřáci (věkovou hranicí bylo 17 let). Jedním z cílů bylo zodpovědět, jak velký rizikový faktor je kouření v populaci. Ukázalo se, že v populaci se časně kuřáctví vyskytlo v 19,3%, ve skupině pacientů s RS až ve 32,6%. Naproti tomu pozdní začátek kouření nezvyšoval riziko vývoje RS ve srovnání s nekuřáky. Podobné závěry byly v případě onemocnění plicních, kardiálních a malignit (Gandey, 2009).

Byla zjištěna asociace kouření s rizikem vývoje RS a HLA genotypem. Signifikantní interakce mezi HLA DRB1*15 a absence HLA A*02 u kuřáků proti nekuřákům. Hlavní imunitní odpověď v plicích následně vyvolá RS u geneticky vnímavých jedinců. Do jisté míry ovlivňuje kouření i formu RS. Kouření koreluje s aktivitou RS jak klinicky, tak i změnami na MR zobrazení. Dochází ke zvětšování objemu lézí zobrazených MR a mozkové atrofii, a tím k akceleraci progresu RS (Hedström et al., 2011).

Význam rizika kouření pro RS stoupá v kombinaci s vysokým titrem protilátek pro EBV – anti-EBV (EBNA). V Harvardské studii u 442 pacientů s RS proti 865 kontrolám byla hledána odpověď na otázku, zda kouření, časná infekce EBV a typ HLA-DR15 jsou nezávislé nebo spojené rizikové faktory. Zda ovlivňují biologické mechanismy u pacientů kuřáků s vysokým titrem anti-EBNA v porovnání s nekuřáky. Ukázalo se jasně vyšší riziko pro vznik a progresi RS u kuřáků s vysokým titrem anti-EBNA 3,9 (při 95% rozptylu, v intervalu 2,7–5,7). Zvýšené riziko při asociaci s HLA-DR15 se u kuřáků nepotvrdilo. Není kromě toho dostatečně popsán vlastní mechanismus vlivu kouření na RS, neurotoxicita a imunomodulační efekt mají pravděpodobně jen omezený význam.

Vliv kouření na imunitní systém

Cigaretový kouř obsahuje tisíce různých chemických látek, neboli „složek kouře“, které jsou označovány také jako „kouřové emise“ (tabulka 1). Nejznámějšími složkami kouře jsou dehet, nikotin a oxid uhelnatý (CO). Kromě těchto látek bylo doposud v tabákovém kouři odhaleno dalších více než 7 000 chemických látek.

Patogenní mechanismus kouření na organizmus je aktuálně neznámý a podle některých dílčích komponent je jen předpokládán. Tabákový kouř obsahuje přes 5 000 unikátních komponent, z nichž některé mají karcinogenní a imunogenní efekt. Zánět a oxidativní stres jsou indukovány cigaretovým kouřem a mohou sehrát svou roli v podmínkách vývoje Alzheimerovy choroby, demence a RS, a jsou důkazy, že mohou poškodit i DNA.

Přibývá množství důkazů o modulaci imunitního systému cestou Th 17 buněk u RS a dalších autoimunitních onemocnění (revmatoidní artritida, chronická obstrukční plicní nemoc). V cigaretovém kouři jsou toxiny zapojené do dráhy aktivace Th17 buněk v modelu experimentální alergické encefalomyelitidy (EAE). Jsou také ligandy, které mohou supresí Th17 zprostředkovat autoimunitu (Weston et Constantinescu, 2015).

Kuřáci a bývalí kuřáci mají zvýšenou hladinu C-reaktivního proteinu (CRP), fibrinogenu a zánětlivých faktorů (např. IL-6). Dochází k dysregulaci B a T buněčné homeostázy. Substance dehtu indukují zánětlivé změny na endotelu mozkových cév a spolu s chronickou expozicí oxidu uhelnatého způsobují škodlivý účinek na neurony CNS. Oxid uhelnatý (CO) z cigaret působí také v periférii tím, že blokuje oxygenaci tkání a působí demyelinizaci. Oxid dusíku (NO) v cigaretách způsobuje poškození mitochondrií, axonální degeneraci a nekrózu oligodendrocytů. Hladina oxidu dusíku stoupá v likvoru (CSF) bě-

hem relapsu a progresu RS. Kouření jako takové, více než nikotin v tabáku, způsobuje oxidativní poškození u kuřáků.

Nikotin působí na $\alpha 7$ -cholinergní receptory přítomné na imunitních buňkách a uplatňuje imunosupresivní i protektivní efekt. Ve Skandinávii, kde je poměrně běžné šňupání tabáku, bylo zjištěno, že riziko RS je vyšší u kuřáků proti těm, kteří šňupají tabák, i když hladina nikotinu v obou skupinách byla podobná, dokonce vyšší hladina nikotinu riziko RS snižovala (Hedström et al., 2011; Hedström et al., 2013). Důkazem toho je u kuřáků vyšší riziko vývoje RS a rychlejší progresu s vyšším stupněm disability.

Vliv kouření na průběh RS

Klíčovou otázkou je asociace kouření a konverze relaps/remitentní (R/R) RS do sekundární chronicko/progresivní (CH/P) formy RS a progresu stupně disability. Švédská studie v období šesti let prokázala, že každý kuřák má větší pravděpodobnost progresu RS než nekuřák ($p < 0,01$), rovněž tak časný start kouření (< 15) ovlivňuje časnou progresi a vyšší výskyt primárně/progresivní (P/P) RS (Ramanujam et al., 2015; Wingerchuk, 2012) (tabulka 2).

Klinický profil RS je kvantifikován MSSS škálou (Multiple Sclerosis Severity Score), která je determinována poměrem stupně EDSS s dobou trvání RS. Těžkou formu RS vyjadřuje skóre MSSS 6 a více, lehká forma méně než 1. Přímý vztah ke stupni MSSS byl prokázán ve spojení s hladinou vitamínu D, slunečním zářením a rybní dietou. Vyšší hladina vitamínu D je spojena s nižším rizikem vývoje těžké formy RS (MSSS 6<), rovněž tak více slunce spojené s rybní dietou je spojeno s méně agresivní formou RS. Naproti tomu některé studie neprokázaly diferencii mezi tíží MSSS a kouřením či dietou. Signifikantně nižší stupeň MSSS byl zaznamenán při vyšší expozici UV záření a vyšší koncentraci vitamínu D. Nebyla nalezena statisticky významná diference mezi závažností RS (stupněm MSSS) u kuřáků, bývalých kuřáků a nekuřáků. Rovněž nebyl nalezen signifikantní poměr mezi stupněm MSSS a pasivním kouřením (Mandia et al., 2014). Přesto řada studií jasně prezentuje vliv kouření na stupeň závažnosti RS (MSSS) a vliv na konverzi do chronicko-progresivní formy RS (Wingerchuk, 2012).

Méně prací se věnuje otázce vlivu kouření na kognitivní funkce. Byla provedena meta-analýza 19 prospektivních studií (Anstey et

Tab. 2. *Kuřácký profil pacienta s RS*

<ul style="list-style-type: none"> ■ vyšší skóre disability (EDSS, Expanded Disability Status Scale) ■ vyšší závažnost RS podle hodnocení MSSS (Multiple Sclerosis Severity Score) kalkulující stupeň EDSS a dobu trvání nemoci ■ vyšší pravděpodobnost konverze klinicky izolovaného syndromu (CIS) do klinicky definitivní formy RS a progresse RS ■ progresse velikosti lézí na magnetické rezonanci (MR) a rychlejší vývoj mozkové atrofie ■ v řadě parametrů nejsou patrné statisticky významné rozdíly mezi nekuřáky a stop kuřáky ■ změny v mozku, související s negativním vlivem kouření u RS stop kuřáků jsou částečně reverzibilní ■ zvýšená frekvence relapsů u subjektů s R/R RS ■ akcelerace progresse u subjektů s progresivní formou RS ■ zvýšený kognitivní deficit

al., 2007), která referuje o 70 % vyšším riziku vývoje demence u kuřáků proti nekuřákům. Neuropsychiatrická skupina z Istanbulu porovnávala vliv kouření na kognitivní funkce u pacientů s RS. Jednalo se však o malé soubory těžkých kuřáků (n=20) a nekuřáků (n=24). Demonstrovali signifikantně vyšší kognitivní poruchu u kuřáků proti nekuřákům. Ukazuje se potřeba dalších studií k objasnění vztahu mezi kouřením a kognitivními dysfunkcemi (Ozcan et al., 2014). Monitorování vývoje MR zobrazení u kuřáků s RS ukazuje, že objem T2W lézí rychle narůstá u kuřáků a naopak rychle klesá „brain parenchymal fraction“. Vyšší konzumace cigaret zvyšuje longitudinálně MSSS ($p < 0,001$). Metaanalýza čtyř studií ukázala stoupající trend, kdy kouření zvyšuje riziko konverze do sekundární progresse RS (Wingerchuk, 2012).

Vliv kouření na DMD

Hedström a spolupracovníci (Hedström et al., 2013) poukázali na to, že léčení pacienti kuřáci mají zvýšené riziko vývoje protilátek proti natalizumabu nebo INF-beta-1a. Zvýšené riziko tvorby neutralizačních protilátek (NABs) u pacientů léčených interferonem-beta vede k poklesu účinnosti této biologické léčby (DMD – disease modifying drugs – léky ovlivňující onemocnění).

Tabákový kouř je induktorem jaterních izoenzymů (CYP450, 1A1m 1A2), které zvyšují metabolismus a sekreci některých látek. Nejsou však důkazy, že by novější DMD (fingolimod, teriflunomide nebo dimethyl fumarát) byly metabolizovány CYP izoenzymem. V současnosti je nedostatek důkazů o vlivu kouření na účinnost ostatních DMD. U kuřáků není zvýšené riziko nežádoucích účinků DMD s výjimkou fingoli-

Tab. 3. *Kouření a RS (podle Weston et Constantinescu, 2015)*

<p>Epidemiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ženy častěji onemocnění než muži (3:1) ■ korelace mezi ženy/muži s RS a zvýšený poměr pohlaví a kouření
<p>Patologický profil</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ tabákový kouř má přes 5 000 unikátních složek, které mají imunogenní a karcinogenní účinek ■ dysregulace Th17 imunitního patomechanizmu ■ protektivní účinek nikotinu u RS
<p>Vnímavost RS</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ prokázané riziko vlivu kouření na akvirování RS ■ riziko získání RS vlivem kouření podmíněné intenzitou kouření a dobou trvání ■ elektronické cigarety redukuje riziko získání RS ■ pasivní kouření zvyšuje riziko RS, nikoliv in utero
<p>Klinická forma</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ kouření zkracuje čas konverze do sekundární progresse ■ kuřáci mají větší riziko progresse než nekuřáci a stop kuřáci ■ data vlivu kouření na konverzi CIS do definitivní formy RS jsou kontroverzní
<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ standardizovaný poměr mortality pacientů s RS vůči běžné populaci je vyšší ■ důkazy o vlivu kouření na mortalitu u RS jsou omezené ■ dvě studie v GB prokázaly signifikantní zvýšení mortality u kuřáků s RS proti nekuřákům a stop kuřákům ■ podle Nottinghamské studie nebyl signifikantní rozdíl standardizované mortality mezi nekuřáky a stop kuřáky
<p>Vliv na DMD</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ kuřáci mají zvýšené riziko tvorby NABs proti IFN-beta -1a a protilátek proti natalizumabu ■ fingolimod je spojen se zvýšeným rizikem nežádoucích reakcí u pacientů se závažnými respiračními chorobami
<p>Perspektivy</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ kouření tabáku má negativní vliv na pacienty s RS ■ potřeba prospektivních studií odvykání kouření s vyhodnocením vlivu na progresi onemocnění a mortalitu ■ potřeba dalšího výzkumu za účelem poznání role cigaretového kouře na patologické mechanismy u RS

modu. Tam může být dočasnou příčinou na dávce závislého snížení usilovného výdechu měřeného za 1 sekundu a difuzní kapacity plic pro oxid uhelnatý. Fingolimod by měl být proto používán s opatrností u pacientů se závažným respiračním onemocněním, plicní fibrózou a chronickou obstrukční plicní nemocí (Weston et Constantinescu, 2015).

Kouření a mortalita RS

Příčina úmrtí u pacientů s RS byla studována v multivariantních kohortách a registrech. Přehled mortality publikovaný v r. 2013, který Scalfari a spolupracovníci prezentovali jako tzv. standardizovaný poměr úmrtnosti pro všechny příčiny mortality* u pacientů s RS byl 1,3–2,88 ve srovnání s běžnou populací (**podíl zemřelých z určité skupiny za určité časové období, uvádí se v promilích (‰), tedy v přepočtu na 1 000 jedinců*) (Scalfari et al., 2010). Ukázala se vysoká variabilita času do úmrtí měřená od narození a od stanovení diagnózy RS. Pacienti, kteří byli starší v době stanovení diagnózy nebo s primárně progresivní (P/P) RS, měli kratší přežití. Příčinou úmrtí ve většině případů byla RS kolísající mezi 41–75 %. Příčiny úmrtí nezávislé na RS byly podobné jako v běžné populaci (kardiovaskulární, malignity a infekce). Sebevraždy převažovaly více u pacientů

s RS, ostatní příčiny již byly méně konzistentní. Je málo prací, které by hodnotily vliv kouření na úmrtnost. Bylo zjištěno že pacienti s RS měli vyšší mortalitu 3,51 než kontrolní skupina a ještě vyšší byla u aktuálních kuřáků s RS (6,72). To se netýkalo nekuřáků (2,85) a bývalých kuřáků (2,36). Jako příčina úmrtí byly časté respirační infekce a kardiovaskulární onemocnění, nikoliv nehody nebo sebevraždy (Jeffrey, 2012). Nottinghamská studie mortality 923 pacientů (Manouchehrinia et al., 2014) prokázala, že kuřáci umírali 2,7x více než nekuřáci ($p < 0,001$) a bývalí kuřáci 1,3x méně (nesignifikantní). Poměr všech příčin mortality ve srovnání s běžnou populací ukázal 3,83krát větší pravděpodobnost úmrtí u kuřáků, 1,96krát větší u kuřáků a 1,27krát větší pravděpodobnost u RS nekuřáků. Nekuřáci a bývalí kuřáci nevykazovali signifikantní rozdíl (Weston et Constantinescu, 2015).

Diskuze

Některé z kontrolovaných studií a průzkumů v 60. letech XX. století poprvé detekovaly asociaci kouření s rizikem vývoje RS a aktivity RS. Kontrolovaná populační studie z Izraele ukázala, že vyšší procento pacientů s RS kouřilo před klinickým nástupem RS (44 %) ve srovnání s kontrolní skupinou (36 %; $p = 0,02$) (Antonowsky et al., 1965).

V 90. letech XX. století dvojice prospektivních studií upozornila na možnost kouření jako signifikantní rizikový faktor pro RS. V této Oxford Family Planing Association (Oxford-FPA), kde bylo analyzováno 17 000 žen ve věku 25–39, které užívaly kontraceptiva, bylo hodnoceno kouření jako kovarianta k užívání kontraceptiv. Byl zaznamenán nesignifikantní vliv dávky kouření na riziko RS – stanovením „dose-response effect“ 1,2 u dávky 1–14 cig/den a 1,4 pro ≥ 15 cig/den.

V první dekádě XXI. století dramaticky narostl počet publikací prokazujících signifikantně škodlivý vliv kouření na RS. Za marginální zvýšení rizika RS u kuřáků proti nekuřákům byl prokázán „dose-response effect“ na vznik a vývoj RS: 0,7 (0–10 cig/den); 1,4 (10–20 cig/den); 1,9 (20–40 cig/den) a 5,5 (> 40 cig/den). Nebyla však potvrzena asociace kouření a závažnost RS, kouření podporuje vývoj progresivní formy RS a šňupání tabáku mělo protektivní vliv (Ghadirian et al., 2001).

V roce 2009 velká multinárodní evropská studie zaznamenala, že kouření bylo spojeno s rizikem RS se statistickou pravděpodobností: ve Švédsku 1,5 (95 %, 1,3–1,8), v Norsku 1,8 (95 %, 1,1–2,9) a ve Velké Británii 1,3 (95 %, 1,0–1,9) (Hedström et al., 2009). Tato studie také prokázala, že chronické šňupání tabáku ≥ 15 let je spojeno s nižším rizikem RS 0,3 (95 %, 0,1–0,8). Tyto nálezy byly do značné míry replikovány ve skupinové studii švédských stavebních dělníků, která posuzovala vztahy kouření a vlhké použití tabáku – šňupání k riziku RS a dalším zánětlivým onemocněním: revmatoidní artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida a sarkoidóza. Kouření bylo spojeno s rizikem pro všechna onemocnění vyjma sarkoidózy, kde bylo riziko nízké, pro RS bylo 1,9 (95 %, 1,4–2,6) oproti nižšímu riziku při šňupání tabáku. Autoři z toho vyvozují, že inhalace ne-nikotinových komponent cigaretového kouře je důležitější než nikotin sám v etiologii těchto onemocnění (Carlens et al., 2010).

GEMS studie (Genes and Environment in Multiple sclerosis) zahrnovala 6 085 RS pacien-

tů Švédského národního registru splňujících McDonaldova kritéria proti 5 337 kontrolám analyzující data v období listopadu 2009 až března 2011. Data byla získána formou dotazníku vyplňovaného 1x ročně a na konci hodnoceného období. Konečný hodnocený soubor byli pacienti s relaps remitentní a sekundárně progresivní formou RS, celkem 3 107 pacientů. Pro neúplnost dat a nesplnění vstupních kritérií bylo nakonec analyzováno pouze 2 358, z nich 1 012 bylo nekuřáků, 728 kuřáků v době stanovení diagnózy a 618 bývalých kuřáků. Hlavní analýza byla věnována skupině 728 kuřáků, z nichž 216 konvertovalo do formy sekundárně progresivní RS. Byl stanoven tzv. faktor akcelerace, který je dán časem od stanovení diagnózy do fáze konverze do sekundární progresie. Tato studie jako první prokázala, že kouření po stanovení diagnózy je spojeno se zkrácením času konverze do sekundární progresie přibližně o 4,7% ročně. Naopak v případě ukončení kouření po stanovení diagnózy byl nekorigovaný medián konverze přibližně osm let proti těm, kteří kouřit nepřestali. Tento fakt umožňuje spekulovat, že vliv kouření může být reverzibilní. Studie neřešila vliv počtu let kouření a množství vykouřených cigaret před stanovením diagnózy RS. Riziko vývoje RS spojené s kouřením zahrnuje různé mechanismy než jen účinek kouření, který pouze vytváří podmínky, ve kterých se tyto mechanismy uplatňují. Zmiňována je redukce aktivity indoleamine 2,3-dioxygenázy u kuřáků s RS, stejně tak hladina cytokinů a chemokinů, přispívajících k redukci počtu CD4+, CD25+ a FoxP3 regulačních T buněk. Tento mechanismus může přispívat k rozvoji progresie RS, protože indoleamine 2,3-dioxygenáza v modelu EAE působí protizánětlivě. Je známá asociace kouření s různými autoimunitními chorobami, zejména revmatoidní artritidou a systémovým lupus erythematoses (Ramanujam et al., 2015).

Kouření je rizikový faktor pro RS, naproti tomu žádný z více než 150 genetických rizikových faktorů dosud nebyl prokázán jako marker závažnosti.

Přibližně 60% švédských pacientů s RS jsou kuřáci a ti jsou potenciálně velkým zdravotním problémem. Všeobecně používané léky ovlivňující onemocnění (disease modifying drugs) jsou vysoce nákladné pro společnost a jsou stále kontroverzní, pokud jde o jejich dlouhodobou účinnost. V kontrastu proti tomu ukončení kouření představuje potenciálně účinnou intervenci do managementu RS při skromných nákladech s významnými přínosy. Průměrné sociální náklady na pacienta s RS ročně po konverzi byly odhadnuty na více jak dvojnásobek než před konverzí do sekundární progresie. Souhrnně základní aspekty kouření ve vztahu k RS shrnuje tabulka 3.

Závěr

Kouření tabáku zasahuje do epidemiologie i patofyziologie RS. Další výzkum patofyziologie vlivu kouření tabáku a jeho imunomodulační účinky mohou ukázat budoucí cesty pro terapeutické využití, které mohou být použitelné pro všechny pacienty s RS, zda kouří, nebo ne.

Kouření po stanovení diagnózy RS má negativní vliv na progresi onemocnění, zatímco redukce kouření nebo ukončení kouření může zlepšit kvalitu života pacientů a prodloužit interval vývoje RS do progresivní formy.

Observační studie odvykání kouření u pacientů s RS ukazují podobné poměry jako u běžné populace. Nejsou však k dispozici prospektivní studie pacientů s RS, kde by byly porovnávány dva základní parametry, ukončení kouření a vývoj onemocnění.

Management péče o pacienty s RS by měl být organizován tak, aby v tomto smyslu změnil i jejich životní styl.

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806)

LITERATURA

1. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O’Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 367–378.
2. Antonowsky A, Leibowitz U, Smith HA, Medalie JM, Balongh M, Kats R. Epidemiologic study of multiple sclerosis in Israel. An overall review of methods and findings. *Arch neurol* 1965; 13: 183–193.
3. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, Ekbohm A, Eklund A, Ho-

- glund CO. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1217–1222.
4. Gandey A. Smoking boosts multiple sclerosis risk. *Neurology*, 2009; 73: 696–701.
5. Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can J Public Health* 2001; 92: 281–285.
6. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Ex-

- posure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17(7): 788–793.
7. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 696–701.
8. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Nicotine might have a protective effect in the etiology of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(8): 1009–1013.

9. Hedström AK, Sundquist E, Bäämhielm M, Nordin N, Hilert J, Kockum I, Olsson T, Andersson L. Smoking and two human leukocyte antigen genes Interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain* 2011; 134(3): 653–664.
10. Jeffrey S. Smoking linked to increased mortality in MS. 28. Congres of ECTRIMS 2012; Abstract 65, P375.
11. Mandia D, Ferraro OE, Nosari G, Montomoli C, Zardini E, Bergamaschi R. Environmental factors and multiple sclerosis severity: a Descriptive study. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 6417–6432.
12. Manouchehrinia A, Weston M, Tench CR, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and excess mortality in multiple sclerosis: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(10): 1091–1095.
13. Ozcan ME, Ince B, Bingol A, Erturk S, Altmoz MA, Karadeli HH, Kocer A, Asil T. Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014; 10: 1715–1719.
14. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, Hiller J. Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. *JAMA Neurol* 2015; 72(10): 1117–1123.
15. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The Natural history of multiple sclerosis: a geographical based study 10: relapses and disability. *Brain* 2010; 133(Pt 7): 1914–1929.
16. The economics of tobacco and tobacco control. *National cancer institute tobacco control monograph* 21. NIH Publication No. 16-CA-8029A. Bethesda, MD: U.S. Department of health and human services, National institutes of health, National cancer institute; and Geneva, CH: World Health Organization; 2016. <http://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/monographs/21/index.html>.
17. Weston M, Constantinescu CS. What role does tobacco smoking play in multiple sclerosis disability and mortality? A review of the evidence *Neurogener. Dis. Manag.* 2015; 5(1): 19–25.
18. Wingerchuk DM. Smoking: Effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disorders* 2012; 5(1): 13–22.