

# Psychické příznaky u pacientů s roztroušenou sklerózou

MUDr. Štěpánka Machová<sup>1</sup>, MUDr. Eva Kadlecová, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika FN a LF UK v Plzni

<sup>2</sup>Psychiatrická ambulance, Písek

Roztroušená skleróza je závažné demyelinizační onemocnění. Samo onemocnění i nežádoucí účinky zavedené farmakoterapie mohou přispívat k rozvoji psychických poruch. Mezi nejčastější psychické příznaky vyskytující se u roztroušené sklerózy patří deprese, úzkost, patologický pláč a smích, kognitivní deficit. Mnohem vzácněji se můžeme setkat s psychotickými příznaky nebo mánií. Cílem článku je upozornit na významný a mnohdy opomíjený výskyt psychických poruch u těchto pacientů a shrnout možnosti jejich léčby. Adekvátní léčba může významným způsobem zlepšit kvalitu života pacientů.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, psychické příznaky, farmakoterapie, kortikosteroidy.

## Mental symptoms in patients who suffer from multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a severe demyelinating disease. The disease itself and the side effects of introduced pharmacotherapy can possibly contribute to developing mental disorders in patients with multiple sclerosis. The most common mental symptoms presenting in multiple sclerosis patients is depression, anxiety, pathological crying and laughing, a cognitive deficit. Rarely, patients may present psychotic symptoms or mania. The aim of this article is to raise the awareness about significant yet often missed occurrence of mental disorders in patients with multiple sclerosis. The article also lists the treatment options for these disorders. Timely and adequate treatment can significantly improve patients quality of life.

**Key words:** multiple sclerosis, mental symptoms, pharmacotherapy, corticosteroids.

## Úvod

Psychické poruchy se u pacientů s roztroušenou sklerózou (RSM) vyskytují poměrně často. Mohou se objevit jako následek vlastního organického onemocnění, často se objevují jako nežádoucí účinek kortikosteroidní a imunomodulační léčby. Psychické poruchy jsou u RSM často pozdě diagnostikovány, protože jsou méně viditelné než příznaky neurologické. Často mohou být prvním příznakem onemocnění. Mezi nejčastější příznaky patří deprese, mánie, kognitivní deficit, úzkost, emoční labilita, patologický pláč a smích, apatie a únava. Mnohem vzácněji se můžeme setkat s psychotickými příznaky nebo obsedantně kompulzivními příznaky. Vysokou celoživotní prevalenci psychických poruch nalézáme již v období dia-

gnostikování RSM a v průběhu onemocnění má vzrůstající tendenci (1). Neléčené psychické symptomy u těchto pacientů mohou vést ke snížení kvality života a komplikují rehabilitaci a spolupráci při léčbě. Základem je jejich včasná diagnostika a adekvátní léčba, která může významným způsobem zlepšit kvalitu života pacientů. Následující článek uvádí přehled jednotlivých symptomů s možností jejich léčebného ovlivnění.

## Depresivní příznaky

Depresivní příznaky patří mezi nejčastější psychické potíže u pacientů s RSM. Uvádí se, že přibližně 45–55 % pacientů s RSM splňuje v některé fázi choroby diagnostická kritéria pro depresivní fázi (2, 3). Celoživotní prevalence de-

prese je přibližně 3–10x vyšší než u běžné populace. Pouze 1/3 pacientů s depresí je sledována a vhodně léčena antidepresivy (4). Deprese je jedním z hlavních faktorů ovlivňující kvalitu života těchto pacientů, může vést k sebevražedným myšlenkám a tendencím, ovlivňuje kognitivní funkce, sociální vztahy, vede ke snížené compliance v léčbě, stejně jako k ovlivnění kvality života rodinných příslušníků. Příznaky se často objevují na začátku onemocnění nebo při přechodu do chronické formy, mohou se však objevit v jakékoli fázi onemocnění. Častý je výskyt depresivních příznaků u pacientů v prvních dvou měsících po stanovení diagnózy. V tomto období přibližně 40 % pacientů splňuje diagnostická kritéria pro depresivní epizodu, 22 % má poruchu adaptace



KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Štěpánka Machová, machovas@fnplzen.cz  
Psychiatrická klinika FN a LF UK v Plzni  
Alej Svobody 80, Plzeň-Lochotín 304 60

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2018; 19(3): 106–110  
Článek přijat redakcí: 30. 7. 2018  
Článek přijat k publikaci: 12. 9. 2018

s depresivní náladou a jen 37 % nevykazuje žádné poruchy nálady (5). Některé práce dokládají větší riziko vzniku depresivní epizody u pacientů mladších 35 let (6). Deprese může mít u pacientů s RSM odlišný charakter a pacienti potíže často popírají, proto je třeba se na tyto příznaky aktivně doptávat. U depresivních pacientů často nalézáme pocity viny, u nemocných s roztroušenou sklerózou naopak bývá v popředí iritabilita a frustrace (7). Deprese bývá často maskována v jiných projevech choroby. Může se projevit jako zhoršení paměti, nesoustředěnost, častá bývá únava. Také další příznaky, jako nespavost, snížená chuť k jídlu a potíže s koncentrací, mohou být součástí jak klinického obrazu deprese, tak vlastního demyelinizačního onemocnění. Klinický obraz u RSM je často tvořen i patologickou únavou, což mnohdy ztěžuje diagnostiku deprese. Pro klinického lékaře může být obtížné rozhodnout, kdy se jedná o únavu jako symptom související s neurologickým onemocněním, a kdy se už jedná o projev psychické poruchy.

Etiopatogeneze deprese je multifaktoriální s kombinací vlivů biologických, psychosociálních i vlivů zevního prostředí. Depresivní příznaky u RSM mohou být nejen důsledkem neurologického onemocnění, ale i projevem vedlejších účinků farmakoterapie. Neméně důležité jsou vlivy psychosociální s reakcí pacienta na vznik a rozvoj onemocnění. S prvními projevy deprese se často můžeme setkat v období po stanovení diagnózy onemocnění. Pacient často nechce uvěřit, že onemocněl chorobou, která zásadním způsobem ovlivní jeho další život. S postupem onemocnění si pacienti stále více uvědomují ztrátu dřívějších dovedností, což může být dalších faktorem podporujícím rozvoj deprese. Důležitou roli hraje i stres, který je spojován s bezmocí a sociální izolací a potížemi v zaměstnání.

Z biologických faktorů je zřejmá souvislost s vlastním autoimunitním zánětlivým procesem. Předpokládá se vliv zánětu na serotoninergní neurotransmisí a depresogenní vliv zánětlivých cytokinů, především tumor nekrotizujícího faktoru alfa a interleukinů (2).

Na vzniku a vývoji deprese se velkou měrou podílejí i imunologické faktory. V souvislosti s depresí při roztroušené skleróze je popisována snížená aktivita NK (natural killers) buněk a zvýšená činnost makrofágů a T-lymfocytů. Roztroušená skleróza bývá provázána poruchou hypotalamo-hypofýzo-adrenálního systému, k čemuž může

přispívat právě vliv některých prozánětlivých cytokinů. Cytokiny vedou zprostředkovaně přes hypothalamus k vyšší sekreci ACTH (adrenokortikotropní hormon) z hypofýzy, která následně stimuluje nadledvinky k vylučování kortikoidů (3, 4).

Byly popsány souvislosti mezi depresivní náladou a nálezy na zobrazovacích metodách u roztroušené sklerózy. Žádný ze zobrazovacích nálezů však není jednoznačný ve vztahu k depresi. Shodné jsou nálezy patologií v oblasti frontotemporální (zejména hypo- a hyperdenzní léze a atrofie); dále lze častěji nalézt léze v oblasti fasciculus arcuatus. Feinstein se spolupracovníky (8) srovnával dvě skupiny pacientů s RSM a jejich nálezy na magnetické rezonanci mozku. Jedna skupina zahrnovala pacienty s diagnostikovanou depresí, druhá skupina pacienty bez známek deprese. Pacienti s depresí měli větší atrofii přední části levého temporálního laloku a větší množství hyperintenzních ložisek vlevo frontálně. V udržení normální nálady u pacientů s RSM hrají pravděpodobně důležitou roli temporální laloky a limbické struktury mozku.

Deprese se ale může rozvinout i jako vedlejší účinek medikamentů používaných při léčbě RSM. Depresogenní působení má léčba kortikosteroidy. Delší podávání je z hlediska výskytu deprese rizikovější. Příznaky deprese se mohou objevit již po týdenním užívání kortikosteroidů a příznaky mohou přetrvávat i několik měsíců po ukončení léčby. Také léčba interferony je v odborné literatuře diskutována ve spojení s vznikem depresivních epizod. Uvažuje o predispozici pro depresi, přičemž interferony zde mohou hrát spouštěcí roli. Galeazzi se ve své práci zmiňuje o sebevražedných pokusech a dokonaných sebevraždách pacientů po zavedení léčby interferonem beta-1 b. Další studie však výskyt depresivních epizod ani zvýšení sebevražednosti neprokázaly. U pacientů léčených interferony se přesto doporučuje sledovat depresivní symptomy. Pokud se depresivní příznaky objeví v průběhu terapie interferony, je nutné léčbu okamžitě ukončit (9).

Pacienti s RSM mají zvýšené riziko suicidálního chování v porovnání s ostatními neurologickými nemocemi. Při porovnání se zdravou populací je riziko zvýšeno až 7,5x. Jedná se většinou o bilanční sebevraždy. Nejvíce jsou ohroženi muži, kteří onemocní před 30. rokem věku, dále ženy se začátkem onemocnění po 30. roce věku a období prvních pěti let po určení diagnózy. Za další rizikové faktory suicidálního jednání je

považována diagnóza velké depresivní poruchy, sociální izolace a zneužívání alkoholu (3, 5, 10).

K léčbě deprese bychom měli volit antidepresiva s minimálními sedativními, hypotenzními a anticholinergními účinky. Vzhledem ke zvýšené vnímavosti pacientů k nežádoucím účinkům léčby se doporučuje začít nízkým dávkováním s pomalou titrací („start low, go slow“). Lékem první volby jsou antidepresiva typu SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Důvodem je menší množství nežádoucích účinků, dobrá účinnost a snášenlivost. SSRI antidepresiva mohou mít kromě vlastního antidepresivního účinku ještě pozitivní vliv na neuroprotektory buněk, která je způsobena spuštěním produkce neurotrofního faktoru BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Omezením pro pacienty s roztroušenou sklerózou mohou být sexuální nežádoucí účinky SSRI. Při chronické únavě a nadměrné spavosti jsou indikována duální antidepresiva SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu), zejména venlafaxin. Při poruchách spánku může vhodný mirtazapin. Pro dobrou účinnost a snášenlivost může být lékem volby reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy moclobemid. Tricyklická antidepresiva jsou nevhodná pro své anticholinergní účinky. Spolu s farmakoterapií je vhodné zapojit pacienta do psychoterapie. Optimální léčba pacientů s depresí by měla být individualizována a zahrnovat léčbu antidepresivy v kombinaci s podpůrnou, interpersonální nebo kognitivně behaviorální terapií.

U pacientů, kteří nedostatečně reagují na léčbu antidepresivy, mívá dobrý efekt ECT. Osvědčila se zejména u farmakorezistentních depresí a suicidálních pacientů. U elektrokonvulzivní terapie však hrozí 20% riziko vyvolání relapsu onemocnění. Přítomnost aktivních lézí zvyšuje riziko relapsu onemocnění při použití ECT (3, 4).

## Bipolární afektivní porucha

Prevalence bipolární poruchy je mnohem vyšší u pacientů s RSM než u běžné populace. Je uváděn až 2x vyšší výskyt než v běžné populaci (11). V případě diagnózy bipolární poruchy se může jednat o primární psychické onemocnění, příznaky se zde však často manifestují v souvislosti s demyelinizačním procesem.

U bipolární poruchy se předpokládá genetický vliv více než u unipolární deprese. Nálezy na zobrazovacích metodách u pacientů s manickými příznaky jsou nespecifické, některé nálezy však

dokládají zvýšený výskyt plaků bilaterálně v oblasti temporálních laloků (12). Někdy se mohou manické příznaky rozvinout při léčbě kortikosteroidy. Léčba bipolární poruchy je podobná léčbě u pacientů bez neurologického onemocnění. Doporučena je pomalá titrace léků. Jako stabilizátor nálady je vhodné použít valproát nebo lithium, vhodná jsou i antipsychotika, zejména II. generace.

## Úzkostné poruchy

Úzkostné poruchy se u pacientů s RSM vyskytují poměrně často. Korostil a Feinstein v roce 2007 publikovali studii, ve které zkoumali 140 pacientů s diagnostikovanou roztroušenou sklerózou. Uvádí celoživotní prevalenci úzkostných poruch u pacientů s RSM 35,7 % s nejčastějším zastoupením generalizované úzkostné poruchy (18,6 %), panické poruchy (10 %) a obsedantně kompulzivní poruchy (8,6 %). Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt sociální fobie či specifických fobií (13). Celoživotní prevalence jednotlivých úzkostných poruch u RSM je shrnuta v tabulce.

Výskyt úzkostných poruch je dáván do souvislosti s ženským pohlavím, diagnózou deprese v anamnéze, alkoholismem, zvýšeným sociálním stresem a nižší mírou podpory od okolí (13). Pacienti s RSM mají zvýšené riziko rozvoje úzkostných poruch i deprese v období před stanovením, i v období několika měsíců po stanovení diagnózy. S tímto nálezem koreluje zvýšená preskripce anxiolytik a antidepresiv u pacientů v obou těchto obdobích (14). Proto je důležité pacienty i s minimálním neurologickým nálezem a současným výskytem úzkostně-depresivní symptomatiky pečlivě vyšetřovat.

Jednotlivé příznaky úzkosti se mohou překrývat jak s projevy roztroušené sklerózy, tak s projevy deprese. Mohou se vyskytovat i současně a jejich odlišení někdy bývá velmi obtížné. Vztah mezi úzkostí a strukturálními a funkčními nálezy na MR mozku u pacientů s roztroušenou sklerózou nebyl potvrzen. Úzkostné poruchy jsou často u pacientů nerozpoznány, a tím pádem nedostatečně neléčeny. V léčbě jsou používána antidepresiva SSRI a krátkodobě i anxiolytika. Další možností léčby jsou inhibitory monoaminoxidázy nebo SNRI.

## Euforie

Ve starší literatuře byl výskyt euforie popisován mnohem častěji, nyní je díky včasné diagnostice a adekvátní léčbě její výskyt mnohem nižší, než bylo uváděno dříve. Studie publikované do

roku 1990 uváděly prevalenci euforie až u 25 % pacientů s roztroušenou sklerózou (15). Euforie je popisována spíše jako organický symptom, který souvisí s výskytem akutních vzplanutí onemocnění a s nálezy na magnetické rezonanci. Je spojována s kognitivním poškozením, progresivní formou onemocnění, prokazatelnou mozkovou atrofií a nedostatkem náhledu (15). Byl prokázán vztah euforie a periventriculární atrofie, dále vztah s lézemi frontálních laloků, bazálních ganglií a částí limbického systému. V její patogenetice hraje roli přerušení fronto-limbických a temporo-limbických spojů (7). Euforii je nutno u roztroušené sklerózy diagnostikovat jako samostatný symptom, nikoli jako součást bipolární afektivní poruchy. V léčbě se uplatňují stabilizátory nálady.

## Emoční labilita

Rychlé střídání emocí bývá typickým nálezem u pacientů s organickým postižením. Různým stupněm narušení regulace emocí je postižena až 1/3 pacientů s roztroušenou sklerózou. Emoční labilita je charakterizována velkou změnou emocí, odráží však skutečné emoční prožívání pacienta. Lékem volby jsou opět SSRI antidepresiva, obzvláště pak fluoxetin. K ovlivnění euforie by přicházely v úvahu i stabilizátory nálady – karbamazepin, valproát či gabapentin.

## Pseudobulbární afekt

Pojem pseudobulbární afekt je více zmiňován v zahraniční literatuře, mezi naší odbornou veřejností je více znám pod názvem emoční inkontinence nebo patologický smích a pláč. V různých stupních postihuje asi 10 % pacientů s roztroušenou sklerózou (16). Jedná se o syndrom nekontrolovatelného projevu štěstí a smutku, který se objevuje bez jakéhokoliv zevního podnětu, jehož projevy jsou typické svou nepřiléhavostí a působí nelogicky. Emoce jsou charakterizovány vystupňovanou intenzitou a lze je špatně ovládat. V některých projevech se emoční inkontinence může překrývat s emoční labilitou, nejde však o synonyma. Často vzniká bez adekvátní příčiny. Předpokládá se zde přímá spojitost s demyelinizací a organickou patologií. Je tedy stejně jako euforie považován za více organický symptom než deprese. Popisována je souvislost s lézemi inhibičních kortikobulbárních traktů (3, 7). Je dáván do souvislosti s delším trváním nemoci, chronicko-progresivním průběhem a těžším fyzickým handicapem. V léčbě se mohou uplatnit behaviorální přístupy v kombinaci s farmakoterapií. Lékem volby jsou SSRI antidepresiva. Pacienti s emoční inkontinencí odpovídají na léčbu SSRI mnohem dříve než pacienti s depresí, efekt můžeme často pozorovat již po prvním týdnu léčby. Při nedostatečné odpovědi na léčbu SSRI se mohou uplatnit malé dávky amitriptylinu, duální antidepresiva, lamotrigin. V další linii léčby může být přínosná léčba dextrometorfanem nebo quinidinem (17). Efekt byl prokázán při použití prekursoru dopaminu levodopy (18).

Psychotické poruchy se u pacientů s RSM objevují spíše vzácně a jejich výskytu nejčastěji informují kazuistická sdělení. Nejčastěji jsou v literatuře zmiňovány v souvislosti s nežádoucími účinky podávaných léků, zejména kortikosteroidů. Psychotická porucha však může být i prvním příznakem demyelinizačního onemocnění. Etiopatogeneze psychózy u pacientů s RSM je pravděpodobně multifaktoriální. Psychotické projevy jsou určovány dispozicí k psychotickému onemocnění a nemají vymezený vztah k anatomické lokalizaci demyelinizace. Souvislost s psychotickými příznaky byla popsána u bilaterálních lézí mediálního temporálního laloku (12).

## Psychotické poruchy

Psychotické poruchy se u pacientů s RSM objevují spíše vzácně a jejich výskytu nejčastěji informují kazuistická sdělení. Nejčastěji jsou v literatuře zmiňovány v souvislosti s nežádoucími účinky podávaných léků, zejména kortikosteroidů. Psychotická porucha však může být i prvním příznakem demyelinizačního onemocnění. Etiopatogeneze psychózy u pacientů s RSM je pravděpodobně multifaktoriální. Psychotické projevy jsou určovány dispozicí k psychotickému onemocnění a nemají vymezený vztah k anatomické lokalizaci demyelinizace. Souvislost s psychotickými příznaky byla popsána u bilaterálních lézí mediálního temporálního laloku (12).

Psychotické symptomy jsou dávány do souvislosti s léčbou kortikosteroidy a interferony. Pokud se u pacienta vyskytnou psychotické příznaky, je nutné přerušit nebo změna léčby. Byla provedena i studie ohledně profylaktického podávání lithia u pacientů na terapii kortikosteroidy. Myšlenku, že profylaktické podávání lithia by mohlo zabránit rozvoji psychotických příznaků, studie potvrdila. Pacienti na profylaxi vykazovali méně často psychotické příznaky než pacienti

**Tab. 1.** Celoživotní prevalence úzkostných poruch u RSM (upraveno podle 13)

Úzkostná porucha	RS	Obecná populace
Generalizovaná úzkostná porucha	18,6 %	5,1 %
Panická porucha	10,0 %	3,5 %
Obsedantně-kompulzivní porucha	8,6 %	2,5 %
Sociální fobie	7,8 %	13,3 %

bez ní (19). V případě výskytu psychotických příznaků je někdy nutná antipsychotická léčba. Přednost bychom měli dávat antipsychotikům II. generace pro nižší potenciál k vyvolání extrapyramidových nežádoucích účinků a celkovou lepší snášenlivost. Dobré zkušenosti jsou s použitím ziprasidonu, olanzapinu a quetiapinu. Slibné výsledky ukázalo užití klopazinu (20). Léčba klopazinem je spojována s nežádoucími účinky jako vznik agranulocytózy, zvýšené salivace, sedace a hypotenze a pro tato rizika nebývá předepisován jako lék první volby. Limitujícím faktorem může být jeho epileptogenní působení v závislosti na dávce. Risperidon zvyšuje riziko extrapyramidových reakcí a vznik tardivní dyskineze, použití zotepinu je limitováno zejména jeho sedativním a epileptogenním působením.

## Kognitivní deficit

Kognitivní deficit se může u pacientů s RSM objevit v kterékoliv fázi onemocnění, nezávisle na tíži neurologického deficitu, délce trvání a průběhu choroby. S kognitivním deficitem se však často setkáváme již v časných fázích onemocnění, a to přibližně u 30 % pacientů (2). Nejrozumnější zdroje uvádí, že u 40–60 % pacientů s RSM se objevují známky nějakého typu kognitivní dysfunkce (2, 4). U menší části pacientů progreduje kognitivní deficit do obrazu demence.

Kognitivní deficit nejčastěji nalézáme v oblasti pracovní paměti, rychlosti zpracování informací, koncentrace a zrakově-prostorové orientace. Deficit nacházíme ve verbální i neverbální paměti. Zhoršená bývá výbavnost z paměti bez pomocného podnětu. Narušeno je i zpracování a uchovávání nových informací. Některé složky paměti však často zůstávají bez poškození. Jedná se o implicitní a autobiografickou paměť, neporušená zůstává i celková kapacita krátkodobé paměti. Často bývají poškozeny i exekutivní funkce. Jedná se o problémy s plánováním, organizací, iniciací, uplatněním strategií, narušením pojmového a abstraktního chápání. Potíže většinou postupně progredují a na začátku onemocnění nebývají výrazné.

Porušení fatických funkcí s tvorbou a porozuměním řeči bývá u roztroušené sklerózy vzácné. Je spojeno s nálezem rozsáhlých de-

myelinizačních lézí v bílé hmotě levé hemisféry. Ani při závažném neurologickém poškození však nemusí být kognitivní deficit patrný.

Poznávací schopnosti pacientů mohou být sníženy pouze dočasně vlivem stresu, únavy, vyčerpáním nebo depresivních a úzkostných příznaků. Dalším faktorem, který může mít vliv na zhoršení kognitivních funkcí, může být potřeba většího soustředění na běžné pohybové aktivity, ve kterých jsou pacienti pro neurologický deficit často omezeni. To snižuje možnost koncentrovat se na další podněty. Na rozvoji kognitivního deficitu se kromě samotného onemocnění podílí i předčasná invalidizace. Důležitým krokem je proto snaha udržet tyto pacienty v pracovním procesu a stimulujícím sociálním prostředím.

V odborné literatuře byl opakovaně popsán vztah mezi depresí a kognitivními poruchami. U pacientů se subjektivními stížnostmi na zhoršení paměti mnohem častěji diagnostikujeme depresivní příznaky než objektivní známky kognitivního poškození (7). Při stížnostech na poruchy paměti bychom měli aktivně pátrat i po depresivních příznacích.

Na MR mozku u pacientů s kognitivním deficitem nacházíme juxtakortikální léze, regionální i celkovou atrofii. Nejvíce bývají poškozeny oblasti corpus callosum, demyelinizace postihuje rovněž prefrontální a subkortikální oblasti. Častým nálezem jsou i splývající periventrikulární léze (7).

V diagnostice kognitivního poškození je důležité kompletní neuropsychologické vyšetření. V klinické praxi používaný screeningový test Mini Mental State Examination (MMSE) není vhodný pro vyšetření kognitivních funkcí u těchto pacientů, jelikož se jedná o málo citlivý ukazatel pro hodnocení subkortikálního poškození.

V léčbě je nejdůležitější rehabilitace kognitivních funkcí, která je zaměřena zejména na kompenzaci deficitu. Kognitivní trénink má za cíl zlepšit pracovní a psychosociální fungování pacientů. Zahájení imunomodulační léčby v časném stadiu onemocnění zvyšuje šanci na zpomalení vývoje onemocnění a pravděpodobně i vývoje nebo progresi kognitivního poškození. Vzhledem k tomu, že léky modifikující průběh onemocnění (DMD – Disease Modifying Drugs)

mají imunomodulační účinek a stimulují tvorbu BDNF, mohly by ovlivňovat kognitivní deficit omezením zánětu, a tím i destrukce tkáně (2, 21). Byl popsán efekt interferonu beta 1a i glatiramer acetátu na zlepšení paměti a exekutivních funkcí.

V léčbě kognitivního deficitu můžeme jako přídatnou léčbu použít inhibitory acetylcholinesterázy nebo memantin, ačkoliv nebyl prokázán jejich dostatečný efekt. Piracetam by mohl mít efekt na kognitivní dysfunkci v případě podávání vyšších dávek (1200–1600 mg ráno a v poledne) se sledováním tolerance pacienta (2). Příznivé výsledky přinesly pokusy s psychostimulancií, jako je amantadin a metylenfenidát (7). Modafinil by mohl mít efekt u pacientů, u kterých jako hlavní příznak nacházíme únavu. V závislosti na individuální odpovědi pacienta by mohlo být účinné i podání extraktu ginkgo biloby. Vyvarovat bychom se naopak měli farmak s anticholinergním účinkem, nevhodná jsou zejména TCA a benzodiazepiny.

Od roku 2007 je k dispozici pro léčbu RSM monoklonální protilátka natalizumab. Natalizumab se váže na adhezni molekuly lymfocytů. Blokování jejich adheze na endotel mozkových kapilár vede k omezení jejich vstupu do CNS a tím k výraznému snížení zánětu. Klinické studie ukázaly výraznou schopnost snížit počet relapsů. U některých pacientů je prokázáno dlouhodobé zlepšení jejich neurologického poškození (22). Natalizumab je podáván jednou měsíčně formou infuzní terapie. Vzhledem k možnému výskytu PML (progresivní multifokální leukoencefalitidy) je natalizumab lékem druhé volby a jeho klinické použití je omezeno pro léčbu při selhání léků první volby.

Dalším novým lékem, který byl registrován pro léčbu RSM, je fingolimod. Fingolimod se váže na sfingosin-1-fosfátový receptor, který je posléze v buňce degradován. Výsledkem je pokles cirkulujících T-lymfocytů a snížení jejich průniku do CNS a tím omezení vzniku zánětlivých ložisek. Fingolimod byl testován v několika klinických studiích proti placebo i proti interferonu b. Byla prokázána jeho téměř dvojnásobná efektivita, která byla potvrzena výsledky na magnetické rezonanci (23). V současnosti se uplatňuje nový koncept hodnocení léčby



roztroušené sklerózy NEDA-4 (No Evidence of Disease Activity). Původní koncept NEDA-3 zahrnoval hodnocení nepřítomnosti aktivity nemoci a její progresu jak v klinickém, tak v radiologickém obraze. Do konceptu NEDA-4 bylo navíc zahrnuto hodnocení atrofie mozku, která souvisí se změnami v CNS. Fingolimod je prvním lékem, u kterého byl potvrzen příznivý efekt na atrofii mozku (23). Ovlivnění dalších příznaků RSM prostřednictvím těchto nových léků je předmětem zkoumání probíhajících klinických studií.

## LITERATURA

1. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*; 2015; 21(3): 305–317.
2. Havrdová E. Roztroušená skleróza. Farmakoterapie pro praxi. Praha: Jesenius Maxdorf; 2005: 12–64.
3. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, et al. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: Focus on disorders of mood, affect and behaviour. *International Review of Psychiatry*; 2010; 22(1): 14–21.
4. Masopust J, Vališ M, Taláb R. Psychické příznaky roztroušené mozkomíšní sklerózy. Česká a slovenská psychiatrie; 2007; 1: 47–54.
5. Anders M., Havrdová E., Herman E., Hovorka J., Mikulík R., Pěničková V., Roth J. Deprese v neurologické praxi. Praha: Galén; 2001: 5–10.
6. Patten SB, Metz LM, Reimer MA. Biopsychosocial correlate of major depression in a multiple sclerosis population. *Multiple sclerosis*; 2000; 6: 115–120.
7. Vachová M., Dušánková J., Zámečník I. Symptomatická léčba roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*; 2008; 9(4): 226–231.
8. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, et al. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*; 2004; 62: 586–590.

## Závěr

Cílem této práce je upozornit na mnohdy opomíjený výskyt psychických poruch u pacientů s roztroušenou sklerózou a shrnout možnosti jejich léčby. Psychické příznaky totiž vedou ke snížení kvality života a mají výrazný dopad na sociální postavení a fungování pacienta. Léčba pacientů s roztroušenou sklerózou by měla být multioborovou disciplínou. Psychiatr může být v tomto případě velmi užitečný, a to jak v diagnostice psychiatrických příznaků, tak ve vedení farmakoterapie. Psychické poruchy

jsou u roztroušené sklerózy často opožděně diagnostikovány a pouze část pacientů je adekvátně léčena, proto je důležité po psychických příznacích aktivně pátrat. Včasně nasazená léčba psychofarmaky může svým mechanismem účinku částečně zasáhnout i do patogeneze onemocnění a ovlivnit tak jeho další průběh a kvalitu života pacientů. Schválením novějších léků pro léčbu RSM, jako je natalizumab nebo fingolimod se pacientům otevírají nové možnosti léčby neurologických i psychických příznaků onemocnění.

9. Galeazzi GM, Ferrari S, Giaroli G, et al. Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy. *Neurological Sciences*; 2005; 26: 255–262.
10. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis Journal*; 2011; 17(11): 1276–1281.
11. Schiffer RB, Wineman N, Weitkamp M, et al. Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *American Journal of Psychiatry*; 1986; 143: 94–95.
12. Feinstein A, du Boulay G, Ro, M.A. Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. *British Journal of Psychiatry*; 1992; 161: 680–685.
13. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*; 2007; 13: 67–72.
14. Hoang H, Laursen B, Stenager EN, et al. Psychiatric comorbidity in multiple sclerosis: The risk of depression and anxiety before and after MS diagnosis. *Multiple Sclerosis Journal*; 2016; 22(3): 347–353.
15. Rabins PV. Euphoria in multiple sclerosis. In S. M. Rao (Ed.), *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis*; 1990: 180–185. New York: Oxford University Press.
16. Feinstein A, O'Connor P, Gray T, et al. Pathological laughing and crying in multiple sclerosis: A preliminary report suggesting a role for the prefrontal cortex. *Multiple Sclerosis Journal*; 1999; 5: 69–73.
17. Panitch H.S., Thisted R.A., Smith R.A., Wynn D.R., Wymer J.P., Achiron A. et al. Randomized, controlled trial of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*; 2006; 59: 780–787.
18. Udaoka F, Yamao S, Nagata H, et al. Pathological laughing and crying treated with levodopa. *Archives of Neurology*; 1984; 41: 1095–1096.
19. Falk WE, Mahne MW, Poskanzer DC. Lithium prophylaxis of corticotropin- induced psychosis. *JAMA*; 1979; 241 (10): 1011–1012.
20. Chong SA, Ko SM. Clozapine treatment of psychosis associated with multiple sclerosis. *Can. J. Psychiatry*; 1997; 42: 90–91.
21. Yong VW. Prospects for neuroprotection in multiple sclerosis. *Front. Biosci*; 2004; 9: 864–872.
22. Polman Ch, O'Connor P, Havrdová E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
23. Kappos L, Radue EM, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.