

Rehabilitace u pacientů s roztroušenou sklerózou z pohledu medicíny založené na důkazech

MUDr. Martina Hoskovcová, Ph.D.

Rehabilitační oddělení Neurologické kliniky a Centra klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze

Rehabilitace je komplementární součástí léčby pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). Vzhledem k rychlému rozvoji výzkumu v této oblasti je zcela zásadní sledovat nejnovější systematické přehledy ukazující aktuálně doporučené léčebné postupy a metody. Základním nejvíce doporučovaným postupem v rehabilitaci u RS je v současné době překvapivě bazální postup, jako je cvičení, pohybová aktivita a kombinované rehabilitační programy. Vedou ke zlepšení funkční mobility, svalové síly, aerobní kapacity, snížení únavy a zlepšení kvality života. Cvičení je prokazatelně bezpečná symptomatická léčba, která může potenciálně modifikovat základní patofyziologii onemocnění a oddálit tak manifestaci prvních klinických příznaků RS a následnou progresi disability a morfologických změn mozku.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, rehabilitace, medicína založená na důkazech, cvičení a pohybová aktivita, nemoc modifikující léčba.

Rehabilitaci u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) řadíme mezi nefarmakologické symptomatické přístupy. Její součástí jsou fyzioterapie, ergoterapie, logopedie a další specializované obory, které se podílejí na komplexní péči o pacienta s RS. Úkolem rehabilitace je udržení a zlepšení kvality života pacienta. Tento cíl může být v rutinní praxi někdy těžko dosažitelný, protože lékař obvykle hodnotí kvalitu života pacienta pouze nepřímo prostřednictvím tradiční standardně používané škály EDSS (Expanded Disability Status Scale) (1), která však nezahrnuje oblasti, které s aktuální kvalitou života spojuje pacient. Může se tak stát, že kromě farmakologické léčby je pacientovi doporučen např. trénink ke zlepšení mobility, ale unikne mu, že pacient má hlavní problém v rodině, v zaměstnání nebo v emoční a kognitivní oblasti. Proto je zcela zásadní interprofesní posouzení stavu pacienta, stanovení konkrétních reálných cílů a specifické léčby daným odborníkem (1). Z těchto důvodů by měl být k dispozici dostatečný počet specialistů minimálně v každém RS centru.

Je obtížné popsat univerzální rehabilitační postup, protože klinický obraz u RS je značně proměnlivý a je ovlivněn mnoha vnitřními i zevními faktory. Pro sestavení vhodného rehabilitačního plánu je důležité použití standardních postupů, což je často komplikované vzhledem k malému počtu kvalitních randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) s relativně nekonzistentními závěry. Pokud se na tento problém podíváme z pohledu medicíny založené na důkazech (Evidence-Based Medicine, EBM), jsou důležité především závěry systematických přehledů a meta-analýz, které po-

Obr. 1. Přehled evidence pro efekt různých terapeutických modalit v závislosti na tom, zda jsou poskytovány ambulantně, za hospitalizace nebo v komunitě (upraveno z Amatya et al., 2019)

	Studie, účastníci	Lůžková péče	Ambulantní péče	Komunitní péče	Evidence
Multidisciplinární rehabilitace	9 RCT, 1 CCT, 954	→	→		Střední
Cvičení a fyzické aktivity	54 RCT, 2510	→	→	→	Střední
Hyperbarická oxygenoterapie	9 RCT, 504		→		Nízká
Celotělové vibrace	4 RCT, 64		→		Nízká
Ergoterapie	1 RCT, 2 CCT, 274		→	→	Velmi nízká
Neuropsychologie	20 RCT, 986	→	→	→	Nízká
Kognitivní rehabilitace	16 RCT, 2006	→	→		Nízká
Trénink paměti	15 RCT, 989		→		Nízká
Informovanost	10 RCT, 1314		→	→	Střední
Dietní opatření (vitamin D)	1 RCT, 49		→		Velmi nízká
Dietní opatření (PUFA)	6 RCT, 794		→		Nízká
Pracovní rehabilitace	1 RCT, 1 CCT, 80		→	→	Nízká
Telerehabilitace	9 RCT, 531		→	→	Nízká
Management spasticity	9 RCT, 341	→			Nízká

drobně hodnotí metodologickou kvalitu jednotlivých studií. Jelikož u řady terapeutických postupů dosud neexistují jasná doporučení, je třeba se opírat i o klinickou zkušenost.

Poslední Cochranské review (CR) (2), které jako první provedlo analýzu všech dostupných CR hodnotících rehabilitaci u RS, uvádí *střední evidenci* pro použití překvapivě bazálních postupů, jako je **cvičení a fyzické aktivity** (exercise and physical activities), a to na zlepšení funkční mobility, svalové síly a aerobní kapacity, snížení únavy a zlepšení kvality života. Vzhledem ke komplexnímu klinickému obrazu postižení u RS není s podivem, že stejnou evidenci má i **multidisciplinární rehabilitace**, a to na dlouhodobé snížení disability a zvýšení participace. Naopak se ukazuje, že *nízkou evidenci* vykazují cvičení zaměřené na zlepšení poruch stability a kognitivních funkcí, psychologické intervence a další rehabilitační postupy, jako ergoterapie (v monoterapii), hyperbarická oxygenoterapie, celotělové vibrace, telerehabilitace, specifické programy k ovlivnění spasticity aj. (2). Výsledky přehledně shrnuje obrázek 1. Jiná meta-analýza z roku 2019 ovšem uvádí *střední evidenci* pro efekt cvičení a fyzických aktivit na zlepšení stability u RS (výsledek je však zatížen vysokým rizikem chyby vzorkování) (3). Ukazuje také, že psychologické intervence nemají efekt na snížení únavy a zlepšení funkce a mají pouze malý efekt na zvýšení kvality života. Terapie využívající moderní technologie, jako jsou herní zařízení (Nintendo Wii), celotělové vibrace a roboticky asistovaný i virtuální trénink chůze, nemají pozitivní efekt na únavu, funkční schopnosti, bolest a stabilitu. Z hlediska zlepšení poruch stability a chůze pomocí moderních technologií je spíše zdrženlivá i meta-analýza z roku 2018 (4). Autoři udávají, že virtuální realita je pouze stejně účinná jako konvenční fyzioterapie.

Mezi neefektivnější nefarmakologické přístupy tedy patří **fyzická aktivita** (jakýkoliv typ pohybu způsobený kontrakcí kosterního svalstva, při kterém tělo spotřebovává více energie než v klidu) a dále

cvičení (opakovaná, plánovaná, strukturovaná a systematicky prováděná fyzická aktivita za účelem udržení a zvýšení fyzické kondice a výkonu) (5). Nejčastěji používané terapeutické modalitty jsou aerobní (vytrvalostní), rezistentní (posilovací) a kombinovaný trénink, často prováděný kruhovou formou, dále Treadmill trénink nebo nácvik zaměřený na konkrétní úkol (task-oriented training), případně cvičení ve vodě (2, 3). Konkrétní doporučení intenzity, délky a frekvence cvičení však nejsou stále dostupná. Někteří autoři se však odvažují alespoň určitá doporučení poskytnout (6, 7): u pacientů s lehkou až středně těžkou disabilitou je pro zlepšení kondice, mobility a s tím spojené kvality života dostačující aerobní trénink střední intenzity v trvání 30 minut a více 2x týdně a posilovací trénink hlavních svalových skupin 2x týdně. Naše klinické zkušenosti jsou podobné a popisujeme je v dalších kapitolách tohoto přehledu.

Zásadní vliv na volbu pohybového režimu má právě probíhající fáze onemocnění. V období ataky by mělo dojít k relativnímu omezení pohybových aktivit, v žádném případě však není vhodný plný klidový režim. Zaměřujeme se především na snížení rizika vzniku komplikací (pasivní cvičení, cvičení na rozsah pohybu, zařazení relaxačních technik, respirační fyzioterapie a technik na neurofyziologickém podkladě aj.). Po stabilizaci zdravotního stavu by měl nastoupit pravidelný a vhodně vedený pohybový režim podle výše uvedených doporučení. V současné době lze jednoznačně konstatovat, že pohybová terapie průkazně neovlivňuje závažnost ani četnost atak (2, 6, 8, 9). Cvičení je považováno za bezpečné a má minimální výskyt nežádoucích i závažných nežádoucích účinků (6, 9). V tomto smyslu jej lze chápat jako **terciální prevenci** (10).

Dosud však není jasné, zda může cvičení přímo ovlivnit progresi onemocnění. Z animálních RS modelů (experimentální autoimunitní encefalomyelitida) vyplývá, že aerobní a rezistentní trénink společně se zvýšením fyzické aktivity by mohly fungovat i jako **sekundární prevence**, a mít tak modifikující efekt na základní patologii/patofyziologii nemoci, t. j. demyelinizaci a axonální poškození (11, 12, 13).

Humánní klinické studie obvykle sledují efekt cvičení na typické biomarkery RS, jako jsou specifické parametry magnetické rezonance (MRI), permeabilita hematoencefalické bariéry, neurotrofické faktory a cytokiny. Cvičení střední až vysoké intenzity je schopno zvýšit sekreci nervových růstových faktorů, především mozkového neurotrofního faktoru (BDNF) (15, 16, 17). Modifikace sekrece těchto faktorů pomocí cvičení byla kromě RS prokázána také u některých dalších centrálních neurologických onemocnění (18). U pacientů s RS je porušena rovnováha mezi pomocnými T buněčnými cytokiny a dochází tak ke zvýšení Th1 prozánětlivých cytokinů (především interleukinu 1 a 6 (IL1, 6) a tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α)). Současně je prokázáno snížení sekrece protizánětlivých cytokinů (zejména interleukinu 10, IL-10), což obojí může potencovat destrukci myelinu a bránit remyelinizaci. Závěry studií sledujících vliv cvičení na cytokiny jsou stále inkonzistentní. Proto poslední systematické přehledy (Systematic Review, SR) uvádějí, že cvičení na ně nemá podstatný pozitivní vliv (19), případně popisují pouze malé snížení prozánětlivých cytokinů IL-17 a IFN- γ (20). Jednou z důležitých příčin, proč u pacientů s RS nedochází po tréninku k signifikantnímu zvýšení hladiny např. IL-10, může být velmi nízká fyzická

zdatnost a aktivita (21), která je u nich ve srovnání se zdravou populací jednoznačně prokázána (22, 23). Tento fakt podporuje i existující vztah mezi zvýšením hladiny IL-10 po cvičení a mírou fyzické zdatnosti (24). Podle posledního SR lze po středně intenzivním tréninku trvajícím alespoň čtyři týdny dosáhnout také zlepšení integrity mozkové hmoty, funkční konektivity centrálních nervových struktur i viskoelastických vlastností hippokampu (25). Výsledky zobrazovacích studií je ovšem nutné interpretovat obezřetně vzhledem k jejich nízké metodologické kvalitě.

Dalgas a kol. navíc konstatují, že vzhledem ke konzistentním závěrům animálních RS studií a zřetelnému efektu cvičení na snížení poměru relapsů lze cvičení hodnotit také jako potenciálně nemoc modifikující léčbu (10). Tito autoři rovněž přišli s teorií oddalujícího efektu cvičení (exercise-induced postponement theory), která by měla vysvětlit modifikující efekt cvičení na základní patologii/patofyziologii RS. Podle ní může dlouhodobé pravidelné cvičení střední až vysoké intenzity a/nebo středně až vysoce náročná fyzická aktivita potenciálně oddálit manifestaci prvních klinických příznaků RS stejně jako následnou progresi disability a morfologických změn mozku. Dalgas a kol. ve svém článku rovněž spekulují o cvičení jako o možnosti **primární prevence** u RS ve smyslu neuroprotektce na základě dvou studií, ve kterých byly jako intervence použity kardiorespirační trénink a vysoce náročné fyzické aktivity (26, 27). Nicméně není zcela jasné, zdali tyto intervence fungují opravdu jako primární prevence, nebo pouze oddalují manifestaci prvních příznaků RS, a jde tedy o prevenci sekundární ve smyslu teorie oddalujícího efektu cvičení (10).

Souhrn

Pravidelnou střední až intenzivní pohybovou aktivitu je vhodné praktikovat po celý život, protože může kromě jiného **potenciálně fungovat také jako primární prevence RS.**

Po ukončení diagnostického procesu RS je třeba zahájit pravidelnou střední až intenzivní pohybovou aktivitu co nejdříve, a to z následujících důvodů:

- využití potenciálního modifikujícího efektu cvičení jako sekundární prevence ve smyslu posunu následného vývoje klinické disability a morfologických změn mozku,
- zabránění progresi parézy, která představuje jeden z významných faktorů disability, a související přestavbě svalu v rámci adaptačních změn měkkých tkání (28),
- oddálení rizika a zabránění vzniku sekundárních komplikací spojených s inaktivitou (např. osteoporózy, kardiovaskulárních onemocnění, diabetu, funkčních poruch hybného systému bez souvislosti s demyelinizací či svalové atrofie).

Závěrem lze konstatovat, že rehabilitační postupy jsou velmi variabilní a vždy respektují individualitu pacienta a závisí na kreativitě terapeuta. Proto jsou v tomto přehledu popsány především praktické zkušenosti jednotlivých kolegů z různých profesí, kteří se problematikou RS pravidelně a dlouhodobě zabývají.

Literatura

1. Burks JS, Bigley GK, Hill HH. Rehabilitation challenges in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2009; 12(4): 296–306.
2. Amatyá B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1): CD012732. Published 2019 Jan 14.
3. Byrnes KL, Whillier S. Effects of Nonpharmaceutical Treatments on Symptom Management in Adults With Mild or Moderate Multiple Sclerosis: A Meta-analysis. *J Manipulative Physiol Ther* 2019; 42(7): 514–531.
4. Casuso-Holgado MJ, Martín-Valero R, Carazo AF, et al. Effectiveness of virtual reality training for balance and gait rehabilitation in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2018; 32(9): 1220–1234.
5. American College of Sports Medicine. ACSM's resource manual for guidelines for exercise testing and prescription. 7th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
6. Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, et al. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94(9): 1829–1836.e7.
7. Motl RW, Sandroff BM. Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15(9): 62.
8. Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler* 2008; 14(1): 35–53.
9. Pilutti LA, Platta ME, Motl RW, Latimer-Cheung AE. The safety of exercise training in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci* 2014; 343(1–2): 3–7.
10. Dalgas U, Langeskov-Christensen M, Stenager E, Riemenschneider M, Hvid LG. Exercise as Medicine in Multiple Sclerosis—Time for a Paradigm Shift: Preventive, Symptomatic, and Disease-Modifying Aspects and Perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19(11): 88.
11. Souza PS, Goncalves ED, Pedroso GS, Farias HR, Junqueira SC, Marcon R, et al. Physical exercise attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting peripheral immune response and blood-brain barrier disruption. *Mol Neurobiol* 2017; 54(6): 4723–37.
12. Mandolesi G, Bullitta S, Fresegna D, et al. Voluntary running wheel attenuates motor deterioration and brain damage in cuprizone-induced demyelination. *Neurobiol Dis* 2019; 129: 102–117.
13. Xie Y, Li Z, Wang Y, et al. Effects of moderate – versus high – intensity swimming training on inflammatory and CD4+ T cell subset profiles in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *J Neuroimmunol* 2019; 328: 60–67.
14. Sandroff BM, Wylie GR, Sutton BP, et al. Treadmill walking exercise training and brain function in multiple sclerosis: Preliminary evidence setting the stage for a network-based approach to rehabilitation. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018; 4(1): 2055217318760641.
15. Wens I, Keytsman C, Deckx N, et al. Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1028–1035.
16. Ozkul C, Guclu-Gunduz A, Irkeç C, et al. Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2018; 316: 121–129.
17. Bansi J, Bloch W, Gamper U, Kesseling J. Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Mult Scler J* 2013; 19: 613–621.
18. Mackay CP, Kuys SS, Brauer SG. The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neural Plast* 2017; 2017: 4716197.
19. Negaresh R, Motl RW, Mokhtarzade M, Dalgas U, Patel D, Shamsi MM, et al. Effects of exercise training on cytokines and adipokines in multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018; 24: 91–100.
20. Wong VL, Holahan MR. A systematic review of aerobic and resistance exercise and inflammatory markers in people with multiple sclerosis. *Behav Pharmacol* 2019; 30(8): 653–660.
21. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Molanouri Shamsi M. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNF α , and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine* 2017; 57(2): 262–271.

22. Klaren RE, Motl RW, Dlugonski D, Sandroff BM, Pilutti LA. Objectively quantified physical activity in persons with multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2013; 94(12): 2342–2348.
23. Sandroff BM, Dlugonski D, Weikert M, Suh Y, Balantrapu S, Motl RW. Physical activity and multiple sclerosis: new insights regarding inactivity. *Acta Neurol. Scand.* 2012; 126(4): 256–262.
24. Weinhold M, Shimabukuro-Vornhagen A, Franke A, Theurich S, Wahl P, Hallek M, Schmidt A, Schinköthe T, Mester J, von Bergwelt-Baildon M. Physical exercise modulates the homeostasis of human regulatory T cells. *J. Allergy Clin. Immunol* 2016; 137(5): 1607–1610 e1608.
25. Negaresh R, Motl RW, Zimmer P, Mokhtarzade M, Baker JS. Effects of exercise training on multiple sclerosis biomarkers of central nervous system and disease status: a systematic review of intervention studies. *Eur J Neurol* 2019; 26(5): 711–21.
26. Wesnes K, Myhr KM, Riise T, Cortese M, Pugliatti M, Bostrom I, et al. Physical activity is associated with a decreased multiple sclerosis risk: the EnvIMS study. *Mult Scler* 2018; 24(2): 150–157.
27. Cortese M, Riise T, Bjernevik K, Myhr KM. Multiple Sclerosis Conscript Service Database Study G. Body size and physical exercise, and the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(3): 270–278.
28. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve* 2005; 31: 535–551.



MUDr. Martina Hoskovcová, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN
Rehabilitační oddělení
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
mhosk@lf1.cuni.cz