

Spolupráce kardiolog-neurolog v léčbě a monitoringu pacientů s roztroušenou sklerózou

**MUDr. Kamila Revendová,^{1,2} MUDr. Lucia Masárová³⁻⁵
doc. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D.,^{3,4} doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D.^{1,2,5}**

¹Neurologická klinika, FN Ostrava

²Katedra klinických neurověd, Lékařská fakulta OU, Ostrava

³Interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny v Brně

⁴Lékařská fakulta MU v Brně

⁵Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému (CNS) postihující celosvětově více než 2,5 milionu osob.^{1,2} U pacientů s RS nacházíme zvýšený výskyt kardiovaskulárních komorbidit včetně makrovaskulárních příhod či vzácného *tako-tsubo* syndromu (TTS). V rámci zahájení chronické terapie je nutné zvážit kardiovaskulární rizika a myslet na možnou kardiotoxicitu terapie.



Autonomní dysfunkce u pacientů s RS

Kardiovaskulární autonomní dysfunkce (*cardiovascular autonomic dysfunction*, CAD) postihuje 19 – 42 % pacientů s RS a je jedním z hlavních rizikových faktorů ortostatické hypotenze (OH) a přispívá k symptomům ortostatické intolerance, jako jsou závratě, které mohou přímo nebo nepřímo zvýšit riziko pádu.^{3,4} Několik observačních studií prokázalo, že demyelinizační léze mozkového kmene, středního mozku,

hipokampu a míchy byly spojeny s rizikem kardiovaskulární dysfunkce včetně snížené variability srdeční frekvence a zvýšené variability krevního tlaku.^{5,6} Běžná farmakologická léčba používaná u RS byla rovněž spojena s rizikem rozvoje CAD.^{7,8,9} Příznaky ortostatické nesnášenlivosti/posturální závratě nacházíme u 50 – 67 % pacientů s RS.^{10,11} Prospektivní kohortové studie zdravé populace i populace neurologických pacientů naznačily, že OH vyplývající z baroreflexní a sympatické dysfunkce by mohla vést ke zhoršení kognitivních funkcí v důsledku chronické hypoperfuze a suboptimální autoregulace mozku.¹²

Kontrola rizikových faktorů

Pacienti s RS mají ve srovnání s běžnou populací vyšší prevalenci hypertenze a hyperlipidémie a častěji trpí obezitou.^{13,14} RS pacienti mají zvýšené riziko rozvoje tzv. makrovaskulárních příhod, a to cévních mozkových příhod (CMP) a akutního koronárního syndromu (AKS) i přes kontrolu známých rizikových faktorů (RF).^{14,15} Ve studii Palladino a kol. byla terapie hypolipidemiky (zejména statiny) spojena s poklesem mortality RS pacientů.¹⁶ Předpokládá se role statinů v neuroprotekcii, a to několika mechanismy: přímým vaskuloprotektivním efektem, zlepšením perfuze a snížením produkce volných radikálů.

RS a riziko neurogenního plicního edému

U pacientů s RS se můžeme setkat s rozvojem tzv. neurogenního plicního edému. Jedná se o život ohrožující druh plicního edému, který vzniká u pacientů bez preexistující dysfunkce levé komory srdeční a může doprovázet RS.¹⁷ Příčinou vzniku je s nejvyšší pravděpodobností katecholaminová bouře vedoucí ke kardiopulmonální dysfunkci. Ke klinickým projevům patří akutní dyspnoe, tachypnoe, hypoxemie; na plicích jsou slyšitelné distanční vrzoty, dále se objevuje tachykardie, hypertenze a zvýšení tělesné teploty. V krevním obraze je přítomna leukocytóza a na rentgenovém snímku srdce a plic jsou přítomny plicní infiltráty. Základ léčby představuje mechanická ventilace s vyššími frakcemi kyslíku s cílem snížit nitrolební tlak, kontrolovaná hyperventilace, zvýšená poloha hlavy a osmotická diuréza. V časném stadiu je důležité snížení sympatikotonie.^{18,19}

Tako-tsubo syndrom u pacientů s RS

Vzácným kardiologickým projevem RS může být TTS. Přesný mechanismus vzniku není jasný. Předpokládá se, že dochází ke zvýšení koncentrace katecholaminů, což vede k přímé katecholaminové toxicitě a poškození adrenoreceptorů. Výsledkem je epikardiální a mikrovaskulární koronární vazokonstrikce a/nebo spasmus koronárních cév a zvýšené srdeční zatížení. To indukuje myokardiální postižení a typický obraz tzv. ventrikulárního *ballooningu*.^{20,21} Diagnóza rekurentní TTS v kombinaci se známkami autonomní dysfunkce vyžaduje důkladné vyšetření možného základního nebo souběžného neurologického onemocnění, včetně RS, a to rovněž u starších pacientů s kardiovaskulárními RF.²²

Kardiovaskulární nežádoucí účinky léků modifikujících průběh nemoci (*disease-modifying drugs*, DMDs) a jejich monitorace

Interferon beta (IFNβ)

Aplikace IFNβ je asociována s možným rozvojem plicní arteriální hypertenze (PAH), nicméně na celkový počet léčených pacientů IFNβ je počet případů PAH nízký.^{23,24} Je vysoce pravděpodobné, že někteří pacienti s RS i přes negativní rodinnou anamnézu mají neznámou predispozici k rozvoji PAH.²⁵ Souvislost byla popsána především se dvěma geny,

a to ATP13A3 a CYP1B1.²⁶⁻²⁸ V případě, že u pacienta léčeného IFN β dojde k rozvoji námahové dušnosti, bolesti na hrudi a případně k otokům dolních končetin, mělo by být doplněno echokardiografické vyšetření (ECHO). Pokud jsou přítomny známky PAH, měla by být doplněna pravostranná srdeční katetrizace. Dle studie Lerche a kol. u pacientů s potvrzenou genetickou predispozicí jednoho z uvedených genů došlo po vysazení IFN β a nasazení specifické terapie PAH – antagonistů endotelinových receptorů a inhibitorů fosfodiesterázy 5 – k postupnému zmírnění PAH.^{23,29} PAH u pacientů s RS léčených IFN β představuje reverzibilní proces v případě, že je včas diagnostikována.³⁰

Glatiramer acetát

Pro glatiramer acetát je relativně častá histaminová reakce – vazodilatace (zrudnutí), bolesti na hrudi, dyspnoe, palpitace nebo tachykardie během několika minut po jeho podání. Většina z těchto příznaků je krátkodobá a spontánně vymizí bez následků. Zvýšené riziko ischemické choroby srdce bylo prokázáno u určitých mutací genu pro transformující růstový faktor beta 1 (TGF- β 1) na chromozomu 19.³¹

Modulátory S1P receptorů

Dostupnými modulátory sfingosin-1-fosfát (S1P) receptorů jsou fingolimod a siponimod. Fingolimod se váže na receptory S1P1 a S1P3-5, zatímco selektivnější siponimod na S1P1 a S1P5, což vede k menšímu riziku rozvoje kardiovaskulárních nežádoucích účinků. V srdečních myocytech je exprimován především receptor S1P1, v menším množství S1P2 a S1P3.

Před zahájením terapie fingolimodem je nutné posoudit kardiovaskulární riziko a vyloučit kontraindikace (**tab. 1**). Všichni pacienti musí mít před zahájením terapie provedeno elektrokardiografické vyšetření (EKG) a změřen krevní tlak. Během šesti hodin po první dávce je doporučeno monitorování pacienta včetně pravidelného měření krevního tlaku

a srdeční frekvence v hodinových intervalech s kontinuální monitorací EKG. Krevní tlak by pak měl být pravidelně měřen během léčby. V průběhu aplikace byly pozorovány nežádoucí kardiovaskulární účinky, např. sinusová bradykardie až s možným přechodem do atrioventrikulární (AV) blokády. Léčba fingolimodem nesmí být zahájena u pacientů léčených betablokátory nebo jinými látkami, které mohou snižovat srdeční frekvenci, jako například antiarytmika třídy Ia a III, blokátory kalciových kanálů (jako verapamil nebo diltiazem), ivabradin, digoxin, inhibitory cholinesterázy nebo pilokarpin. Pokud se u těchto pacientů uvažuje o léčbě fingolimodem, je vždy nutná konzultace s kardiologem. U pacientů se známým srdečním selháním uvedený přípravek není vhodný.

V rámci prevence nežádoucích účinků je nutné před zahájením léčby siponimodem vyšetřit genotyp cytochromu P450 2C9 (CYP2C9) pro stanovení typu metabolizéra. U pacientů s genotypem CYP2C9*3*3 je siponimod kontraindikován. U pacientů s genotypem CYP2C9*2*3 nebo *1*3 je doporučena redukováná udržovací dávka 1 mg denně, u pacientů s ostatními genotypy je doporučena udržovací dávka 2 mg. Po zahájení léčby siponimodem dochází k přechodnému poklesu srdeční frekvence, a proto je nutné dodržet na začátku léčby titrační schéma k dosažení udržovací dávky. Pokud je zvažována léčba siponimodem u pacientů s již existujícím prodloužením QT intervalu či léčenými přípravky prodlužujícími QT interval se známými arytmogenními vlastnostmi, je před zahájením léčby nezbytná konzultace kardiologa. Siponimod nebyl studován u pacientů s arytmiemi vyžadujícími léčbu antiarytmiky třídy I a nebo třídy III a nesmí být během zahájení léčby užíván současně s těmito antiarytmiky. Existují pouze omezené zkušenosti u pacientů současně léčených blokátory vápníkových kanálů (např. verapamilem nebo diltiazemem) nebo jinými látkami, které mohou snižovat srdeční frekvenci (např. ivabradinem, digoxinem). Současné podání těchto látek při zahájení léčby může být spojeno se závažnou bradykardií a srdeční blokádou. U pacientů užívajících stabilní dávky betablokátorů je před zahájením léčby nutné vzít v úvahu klidovou srdeční frekvenci.

Tab. č. 1: Kardiovaskulární kontraindikace a nežádoucí účinky DMDs

lék	kontraindikace	nežádoucí účinky
interferon beta-1a	-	méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100): tromboembolické příhody časté (≥ 1/100 až < 1/10): zrudnutí není známo: PAH, kardiomyopatie, městnavé srdeční selhání, palpitace, arytmie, tachykardie, vazodilatace
interferon beta-1b	-	časté: tachykardie vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000): kardiomyopatie není známo: PAH
glatiramer acetát	-	velmi časté (> 1/10): vazodilatace časté: palpitace, tachykardie méně časté: extrasystoly, sinusová bradykardie, paroxysmální tachykardie
teriflunomid	-	časté: palpitace, hypertenze není známo: PAH
natalizumab	-	časté: zrudnutí
alemtuzumab	nekontrovaná hypertenze	velmi časté: tachykardie, zrudnutí
	anamnéza disekce krční tepny	časté: bradykardie, palpitace, hypotenze, hypertenze
	anamnéza cévní mozkové příhody, infarktu myokardu nebo anginy pectoris	méně časté: fibrilace síní
	koagulopatie, protidestičková nebo antikoagulační léčba	není známo: ischemie myokardu, infarkt myokardu
fingolimod	infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, cévní mozková příhoda, dekompenzované srdeční selhání nebo srdeční selhání třídy III/IV dle NYHA v předchozích 6 měsících	časté: bradykardie, AV blokáda, hypertenze
	závažná arytmie vyžadující antiarytmika třídy Ia nebo III	velmi vzácné (< 1/10 000): inverze T vlny
	AV blokáda II. stupně typu Mobitz II nebo AV blokáda III. stupně, sick-sinus syndrom (pokud není zaveden kardiostimulátor)	-
	výchozí hodnota QTc intervalu ≥ 500 ms	-
cladribin	-	-
ocrelizumab	-	velmi časté: reakce související s infuzí (zrudnutí, hypotenze, tachykardie ad.)
ofatumumab	-	-
siponimod	infarkt myokardu, angina pectoris, cévní mozková příhoda, dekompenzované srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci) nebo srdeční selhání třídy III/IV dle NYHA v předchozích 6 měsících	časté: bradykardie, AV blokáda (I. a II. stupně)
	AV blok II. stupně typu Mobitz II nebo AV blokáda III. stupně, sino-atriální srdeční blokáda nebo sick-sinus syndrom v anamnéze (pokud není zaveden kardiostimulátor)	velmi časté: hypertenze

Podle SPC jednotlivých léčivých přípravků (Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia, Copaxone, Aubagio, Tysabri, Lemtrada, Gilerya, Kesimpta, Mavenclad, Ocrevus, Mayzent)

Alemtuzumab

Kazuisticky byly popsány případy AKS krátce po aplikaci infuze alemtuzumabu u mladých pacientů s RS bez známé přítomnosti kardiovaskulárních RF. Mechanismus účinku není zcela jasný, nedá se vyloučit masivní cytokinová bouře.³² Po aplikaci infuze se mohou objevit i další kardiální nežádoucí účinky: tachykardie, bradykardie, palpitace, fibrilace síní, hypotenze nebo hypertenze, a to především v první den aplikace infuze.³³

Závěr

Pacienti s RS představují rizikovou skupinu stran přítomnosti a rozvoje kardiovaskulárních komorbidit, a to jak v souvislosti se základním onemocněním CNS, tak následkem chronického užívání DMDs s prokázanými či potenciálními kardiotoxickými účinky. U léků s odůvodněným kardiotoxickým účinkem a u pacientů s RS se známou kardiovaskulární komorbiditou je mezioborová spolupráce mezi neurologem a kardiologem zcela zásadní.

Tento výstup vznikl za podpory specifického vysokoškolského výzkum u MUNI/A/1462/2021, kterou poskytlo MŠMT.

Literatura

1. Piehl F. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. *J Intern Med* 2021; 289: 771-791. Montalban X, Gold R,.
2. Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96-120.
3. Racosta JM, Kimpinski K, Morrow SA, Kremenchutzky M. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Auton Neurosci* 2015; 193: 1-6.
4. Magkas, N, Tsioufis, C, Thomopoulos, C, et al. Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens* 2019; 21: 546-554.
5. Habek M, Crnošija L, Lovrić M, et al. Sympathetic cardiovascular and sudomotor functions are frequently affected in early multiple sclerosis. *Clin Auton Res* 2016; 26: 385-393.
6. Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1473-1478.
7. Racca V, Rovaris M, Cavarretta R, et al. Acute Fingolimod Effects on Baroreflex and Cardiovascular Autonomic Control in Multiple Sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis* 2019; 11: 1179573519849945.
8. Simula S, Laitinen T, Vanninen E, et al. Baroreflex sensitivity in asymptomatic coronary atherosclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013; 33: 70-74.
9. Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, et al. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; 309: 75-78.
10. Flachenecker P, Wolf A, Krauser M, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *J Neurol* 1999; 246: 578-586.
11. Al-Araji AH, Al-Mahdawi AM, Mohammad Al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Neurosciences* 2003; 8: 177-183.
12. Dadar M, Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, et al. White matter hyperintensities mediate impact of dysautonomia on cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract* 2020; 7: 639-647.
13. Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21: 318-331.
14. Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 375-382.
15. Marrie RA, Garland A, Schaffer SA, et al. Traditional risk factors may not explain increased incidence of myocardial infarction in MS. *Neurology* 2019; 92: e1624-e1633.
16. Palladino R, Marrie RA, Majeed A, Chataway J. Evaluating the Risk of Macrovascular Events and Mortality Among People With Multiple Sclerosis in England. *JAMA Neurol* 2020; 77: 820-828.
17. Bartko D, Drobný M. *Neurológia. 3., doplnené vydanie.* Martin: Osveta, 1991: 548.
18. Vinš P. Plicní edém. *Interní Med* 2003; 5: 540-547.
19. Davison DL, Terek M, Chawla LS. Neurogenic pulmonary edema. 2012 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (Ed); Berlin, Springer, 2012: 471-480.
20. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation* 2017; 135: 2426-2441.
21. Madias JE. Blood norepinephrine/epinephrine/dopamine measurements in 108 patients with takotsubo syndrome from the world literature: pathophysiological implications. *Acta Cardiol* 2020; 2020: 1-9.
22. Risseuw F, Masrori P, Baar I, et al. The Brain-Heart Link: A Case Report of a Critically Located Multiple Sclerosis Lesion in the Brainstem Leading to Recurrent Takotsubo Syndrome. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 674118.
23. Lerche M, Eichstaedt CA, Hinderhofer K, et al. Mutually reinforcing effects of genetic variants and interferon- β 1a therapy for pulmonary arterial hypertension development in multiple sclerosis patients. *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019872192.
24. Demerouti E, Karyofyllis P, Athanassopoulos G, et al. Pulmonary arterial hypertension associated

with interferon-beta treatment for multiple sclerosis. Case report and literature review. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28: 273-275.

25. Papani R, Duarte AG, Lin YL, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon therapy: a population-based study. *Multidiscip Respir Med* 2017; 12: 1.
26. Barozzi C, Galletti M, Tomasi L, et al. A Combined Targeted and Whole Exome Sequencing Approach Identified Novel Candidate Genes Involved in Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. *Sci Rep* 2019; 9: 753.
27. West J, Cogan J, Geraci M, et al. Gene expression in BMPR2 mutation carriers with and without evidence of pulmonary arterial hypertension suggests pathways relevant to disease penetrance. *BMC Med Genomics* 2008; 1: 45.
28. Johansen AK, Dean A, Morecroft I, et al. The serotonin transporter promotes a pathological estrogen metabolic pathway in pulmonary hypertension via cytochrome P450 1B1. *Pulm Circ* 2016; 6: 82-92.
29. Caravita S, Secchi MB, Wu SC, et al. Sildenafil therapy for interferon- β -1a-induced pulmonary arterial hypertension: a case report. *Cardiology* 2011; 120: 187-189.
30. Savale L, Chaumais MC, O'Connell C, et al. Interferon-induced pulmonary hypertension: an update. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 415-420.
31. Brænne I, Zeng L, Willenborg C, et al; CARDIoGRAM Consortium; CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Willer CJ, Laakso M, Wallentin L, et al. Genomic correlates of glatiramer acetate adverse cardiovascular effects lead to a novel locus mediating coronary risk. *PLoS One* 2017; 12: e0182999.
32. Ahrabian D, Neill L, Bell R, Leary SM. Acute cardio toxicity associated with alemtuzumab infusion for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020; 26: 735-737.
33. Ferraro D, Camera V, Vitetta F, et al. Acute coronary syndrome associated with alemtuzumab infusion in multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90: 852-854.