

NEVROLOGIJA V PRAKSI

 **UKC** | Univerzitetni
MARIBOR | klinični center
Maribor

Klinika za nevrologijo

UREDNIKI

Marija Menih, Jožef Magdič, Martin Rakuša

RECENZENTKA

Red. prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr.med.

IZDAL IN ZALOŽIL

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, Maribor

OBLIKOVANJE

Dravski tisk d.o.o.

Linhartova ulica 6, Maribor

NAČIN OBJAVE

Lokacija zbornika: <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srečanja/zborniki>

Za vsebino članka odgovarjajo njihovi avtorji.

CIP- Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.8(0.034.2)

NEVROLOGIJA v praksi [Elektronski vir] / [uredniki Marija Menih, Jožef Magdič, Martina Rakuša]. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2025

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srečanja/zborniki>

ISBN 978-961-7196-94-8 (PDF)
COBISS.SI-ID 252132867

KAZALO

RECENZIJAZBORNIKANEVROLOGIJA V PRAKSI	5
---------------------------------------	---

Možgansko žilne bolezni

SODOBNO ZDRAVLJENJE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI – priporočila in izkušnje Jožef Magdič, Tadeja Kraner	8
IZZIVI V OBRAVNAVI ASIMPTOMATSKE MOŽGANSKO-ŽILNE BOLEZNI (karotidna bolezen in znotrajlobanjske anevrizme) Aleš Kodela, Alenka Turk	21

Nevrodegenerativne bolezni

ZDRAVLJENJE NAPREDOVALE PARKINSONOVE BOLEZNI Dejan Krajnc	30
NOVO ZDRAVLJENJE ALZHEIMERJEVE BOLEZNI Martin Rakuša	38

Epilepsija in motnje zavesti

FARMAKOREZISTENTNA EPILEPSIJA IN ZDRAVLJENJE S STIMULACIJO VAGUSNEGA ŽIVCA Albin Gačnik, Karmen Vizjak Šterman	45
DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA EPIZODNIH MOTENJ ZAVESTI Karmen Vizjak Šterman, Patrik Bokan	52

Glavobol

AKUTNI GLAVOBOL: PRISTOP IN ZDRAVLJENJE	58
Timotej Petrijan, Aljoša Tomazini	
PRIPOROČILA V DIAGNOSTIKI IN ZDRAVLJENJU MIGRENE	66
Nuša Breznik, Maruša Dovečar Vigali	
VODENJE FARMAKOREZISTENTNE MIGRENE	74
Andrej Fabjan	

Avtoimunske in vnetne bolezni živčevja

DOLGOROČNA VARNOST ZDRAVLJENJA V NEVROIMUNOLOGIJ	78
Saša Gselman, Sanja Karakatič	
IZZIVI V OBRAVNAVI IN ZDRAVLJENJU MIASTENIJE GRAVIS	84
Ernestina Bedek, Jožef Magdič	
INDIKACIJE IN CILJI V REHABILITACIJI ŽIVČNO-MIŠIČNIH BOLEZNI	91
Tadeja Hernja Rumpf	

Recenzija zbornika Nevrologija v praksi

Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je leta 2021 bilo 43 % svetovnega prebivalstva prizadetih zaradi nevroloških bolezni, kar predstavlja 3,4 milijarde obolelih. Med desetimi navedenimi najpogostejšimi vzroki so možganska kap, migrena, demenca, epilepsija. Zato je pomembna zgodnja prepoznava bolezni ter ustrezno ukrepanje. Pred nami je nov zgleden zbornik Nevrologija v praksi. Prispevki domačih avtorjev odražajo vso pestrost v obravnavi petih področij v nevrologiji.

Uvodoma je predstavljeno področje žilnih bolezni. Prognoza bolnikov z akutno IMK se je zelo izboljšala na račun bolj kompleksne in timske obravnave. Dobro organizirana in učinkovita mreža deležnikov od laične javnosti, družinske in urgentne medicine do nevrologije, radiologije, anesteziologije, nevrokirurgije in intenzivne medicine je potrebna za takojšnjo oskrbo bolnikov z akutno IMK. Asimptomatska karotidna bolezen in nerazpočene znotrajlobanjske anevrizme so pogoste najdbe, ki zahtevajo natančno diagnostiko, spremljanje in individualizirano zdravljenje prilagojeno oceni bolnika, ob upoštevanju anatomskih značilnosti, pridruženih bolezni, kirurškega tveganja ter želji bolnika.

V napredovali fazi Parkinsonove bolezni motorični zapleti pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov. V tej fazi je pomemben timski pristop izbire zdravljenja, saj imamo na voljo napredne oz. kontinuirane načine zdravljenja, ki vključujejo 4 tipe črpalk in globoko možgansko stimulacijo. Za Alzheimerjevo bolezen je bilo dolga leta na voljo le simptomatsko zdravljenje. Uvedba novih bioloških zdravil bo zahtevala multidisciplinarni pristop za lažje zgodnje prepoznavanje bolnikov in njihovo zdravljenje. Zato je pomembno, da ustrezni bolniki pričejo z zdravljenjem čimprej.

Farmakorezistentna epilepsija je nevarna klinična slika, ki jo ima 30–40 % bolnikov z epilepsijo. Zahteva natančno klinično nevrološko, nevroradiološko, nevrofiziološko, psihiatrično in nevropsihološko obravnavo. Medikamentozni terapiji se lahko glede na strokovne kriterije doda zdravljenje z nevromodulacijo, predvsem VNS. V nadaljevanju je predstavljena obravnava najpogostejše diferencialne diagnoze epizodnih motenj zavesti ter njihova diferenciacija na osnovi klinične slike, kar je bistvenega pomena za natančno diagnostiko in ustrezno terapevtsko ukrepanje.

Glavobol je eden najpogostejših simptomov, ki prizadene 40 % splošne populacije in je eden izmed najpogostejših vzrokov zaradi katerih bolniki poiščejo zdravniško pomoč. Zato je pomembna zgodnja prepoznava primarnega od sekundarnega glavobola s sistematičnim pristopom, kar je zelo dobro predstavljeno v prispevku o akutnem glavobolu. Sledi prispevek, ki izpostavlja pomen zgodnjega ukrepanja in ustrezne obravnave migrene na vseh ravneh zdravstvenega sistema. Akutno zdravljenje mora biti prilagojeno jakosti napada in odzivu na terapijo, medtem ko je uvedba preventivnega zdravljenja ključna pri bolnikih z večjo frekvenco migrenskih dni ali nezadostnim odzivom na akutna zdravila. Farmakorezistentna migrena je slabo obvladano nevrološko stanje z velikim migrenskim bremenom in neodzivnostjo na več različnih profilaktičnih zdravil. Vodenje bolnikov s farmakorezistentno migreno je zahtevno in vključuje multidisciplinarni pristop.

Imunomodulatorno zdravljenje multiple skleroze je ključnega pomena za kakovost življenja bolnikov. Potrebno je dobro sledenje bolnikov, spremljanje laboratorijskih parametrov po predpisanih shemah, redni letni pregledi v nevroloških ambulantah in udeleževanje na preventivnih presejalnih testiranjih za zgodnje odkrivanje rakavih obolenj. To omogoča hitro ukrepanje in preprečevanje zapletov zdravljenja, dolgoročno pa boljše izhode in večjo kakovost življenja oseb z multiplo sklerozo. Primarni cilj zdravljenja miastenije gravis je doseči popolno remisijo ali stanje minimalno izraženih simptomov bolezni brez pomembnih dolgoročnih neželenih učinkov zdravil. O izbiri zdravljenja se odloča na podlagi bolnikove starosti, prisotnosti patologije priželjca, statusa protiteles in aktivnosti bolezni. V zadnjih letih so se uveljavile nove tarčne možnosti zdravljenja, ki pomenijo pomemben napredek za bolnike in napovedujejo premik k personalizirani obravnavi miastenije gravis. V končnem prispevku so predstavljene indikacije in cilji rehabilitacije pri živčno-mišičnih boleznih z opisom njihove klinične slike ter potrebe po zgodnjem, individualiziranem in multidisciplinarnem pristopu z jasno opredeljenimi cilji. Ciljno usmerjena, zgodnja in multidisciplinarna rehabilitacija je temelj celostne obravnave pacientov z živčno mišičnimi obolenji.

Organizatorji »Nevrologije v praksi« zaslužijo pohvalo za uravnoteženo izbiro prispevkov z diagnostično ali terapevtsko vsebino. Nedvomno smo priče nenehnim novostim, zato je pomembna podaja vedenja nevrologije v prakso.

Red. prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr.med.

Nevrologija v praksi

SODOBNO ZDRAVLJENJE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI – priporočila in izkušnje

Jožef Magdič, Tadeja Kraner

Klinika za nevrologijo UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Za zmanjšanje bremena ishemične možganske kapi je potreben celovit in timski pristop. Takojšnje ukrepanje ob nastopu kapi, preprečevanje zgodnjih zapletov, zgodnja rehabilitacija in vztrajna ter dosledna sekundarna preventiva lahko posamezniku in družbi pomagajo omejiti posledice in trajno nevrološko prizadetost. Obravnava bolnikov temelji na strokovnih priporočilih, podprtih z dokazi iz raziskav in klinične prakse. Nova zdravila in metode zdravljenja ishemične možganske kapi so izboljšali možnosti ugodnega izida. Še vedno pa ob starajoči se populaciji ostaja izziv izboljšati dolgoročno preživetje in kakovost življenja bolnikov.

V Sloveniji se zaradi organizacije zdravstvene mreže pogoji za oskrbo bolnikov z ishemično možgansko kapjo razlikujejo. Z vzpostavitvijo republiške mreže Telekap in dveh centrov za celovito obravnavo v Ljubljani in Mariboru se je dostopnost do reperfuzijskega zdravljenja bolnikov z ishemično možgansko kapjo izboljšala. Za prebivalce severovzhodne Slovenije, kjer je pojavnost možganske kapi največja, je učinkovito delovanje centra za možgansko kap v UKC Maribor zelo pomembno.

Ključne besede: ishemična možganska kap, reperfuzija, nevrointerventni posegi, UKC Maribor

UVOD

Akutna ishemična možganska kap (IMK) je vodilni vzrok za invalidnost odraslih v razvitem svetu. Za optimalni izid zdravljenja je potrebna takojšnja, organizirana in multidisciplinarna oskrba bolnika. Temelj učinkovitega zdravljenja IMK je pravočasna reperfuzija neprekrvljenih možganov in ohranitev nevroloških funkcij. Sodobna oskrba akutne možganske kapi zahteva hitro koordinacijo od predbolnišničnih nujnih medicinskih služb, vzpostavljeno mrežo enot za možgansko kap (EMK), telemedicinsko podporo in specializirane centre za možgansko kap. Splošne in regijske bolnišnice morajo omogočati urgentno slikovno diagnostiko in znotrajvensko trombolizo (ZVT), specializirani centri pa dodatno še možnosti nevroendovaskularnega in nevrokirurškega zdravljenja. Integriran pristop je potreben zaradi načela »čas so možgani«, saj vsaka minuta zamude poveča izgubo nevronov in možnost težje nevrološke prizadetosti. Slednjo pri bolnikih z IMK, poleg akutnega zdravljenja, dokazano najbolj učinkovito prepreči nadaljnja oskrba bolnikov v EMK. Organizacija mreže za oskrbo bolnikov z IMK omogoča triažo bolnikov, hitro diagnozo in reperfuzijsko zdravljenje, akutno bolnišnično zdravljenje ter zgodnjo rehabilitacijo, kar znatno zmanjša obolevnost in umrljivost (1).

PREDBOLNIŠNIČNA OBRAVNAVA

Zgodnje prepoznavanje IMK in hitro posredovanje sta ključnega pomena. Laično javnost je treba ozaveščati o značilnih simptomih, znakih in ustreznem ukrepanju. Smernice poudarjajo, da je bolnike s sumom na IMK treba urgentno pripeljati v najbližjo ustanovo, kjer sta na voljo nujna računalniška tomografija (CT) in trombolitično zdravljenje (2). Priporoča se uporaba lestvic in protokolov za boljše prepoznavanje IMK s strani reševalcev kljub dejstvu, da zanesljivo prepoznavanje IMK brez vsaj osnovne slikovne CT diagnostike ni možno (3).

BOLNIŠNIČNA OBRAVNAVA

Urgentni centri in urgentne ambulate morajo bolnika s sumom na IMK obravnavati z najvišjo stopnjo nujnosti. Priporoča se najava bolnika s sumom na IMK iz predbolnišničnega v bolnišnično okolje. Od prihoda v bolnišnico se zvrsti zaporedje administrativnih, logističnih in diagnostičnih procesov, katerih cilj je čim prej omogočiti zdravljenje bolnikom s potrjeno IMK in izključenimi kontraindikacijami. V Sloveniji je od leta 2014 vzpostavljena republiška mreža Telekap, ki omogoča stalno konzultacijo vaskularnega nevrologa in zagotavlja vsem bolnikom z IMK pri nas strokovno in s priporočili podprto zdravljenje (4).

Vsi bolniki s sumom na IMK znotraj 4,5 ure od začetka simptomov morajo opraviti CT glave in aorto-cervikalno angiografijo (CTA). Bolnikom z neznanim časom nastanka simptomov in tistim 4,5–24 ur po nastopu je potrebno opraviti še perfuzijsko slikanje (CTP) ali magnetnoresonančno tomografijo (MR) glave (2).

Trombolitično zdravljenje z rekombinantnim aktivatorjem tkivnega plazminogena (rt-PA) ostaja temelj akutnega zdravljenja IMZ do 9 ur po nastopu simptomov. V letu 2025 je tudi v Sloveniji postala dostopna tenekteplaza, izboljšana različica rt-PA, ki ima v primerjavi z alteplazo bolj specifično vezavo na fibrin, hitrejšo in daljšo delovanje. Tenekteplaza omogoča bolusno aplikacijo, kar v primerjavi z enourno infuzijo alteplaze tudi lahko skrajša čas urgentne obravnave bolnika (5).

Bolniki z dokazano zaporo velike arterije vse do 24 ur po nastanku IMK so kandidati za mehansko rekanalizacijo (MeR). Ta se je izkazala za pomemben napredek zdravljenja pri tej skupini bolnikov z IMK, saj bistveno izboljša možnosti hitrejšo in učinkovito reperfuzije. Rezultati randomiziranih kliničnih raziskav in večletne izkušnje iz klinične prakse potrjujejo učinkovitost zdravljenja, zlasti pri bolnikih z obsežno IMK v povirju srednje možganske in bazilarne arterije (6, 7). Trenutna priporočila zagovarjajo hiter protokol od vrat do intervencije, pri čemer poudarjajo nujnost pravočasne intervencije za maksimiranje izidov za bolnike.

V celoti je trenutno veljavna Klinična pot za obravnavo bolnikov z akutno IMK v UKC Maribor predstavljena in objavljena na povezavi:

https://drive.google.com/drive/folders/15EwTY7fOn9Q4TgGtT_LzKKuYI8RQAFnE (9).

Kazalniki kakovosti so v predbolnišničnem in nujnem bolnišničnem zdravljenju osredotočeni na čas obravnave, zato je za izboljšanje procesov priporočeno dokumentiranje časa posameznih faz v procesu obravnave in skrajševanje zamud (7). Skladno s priporočili bi večina bolnikov morala imeti opravljen CT glave v 25 minutah od prihoda (10). Stremeti moramo k cilju, da bo za vsaj 50 % bolnikov z IMK čas od prihoda v bolnišnico do zdravljenja (angl. *door-to-needle time*) pod 45 minut (11). Izhodiščno priporočilo za čas do MeR je 60 minut in do reperfuzije 90 minut od prihoda v bolnišnico (12).

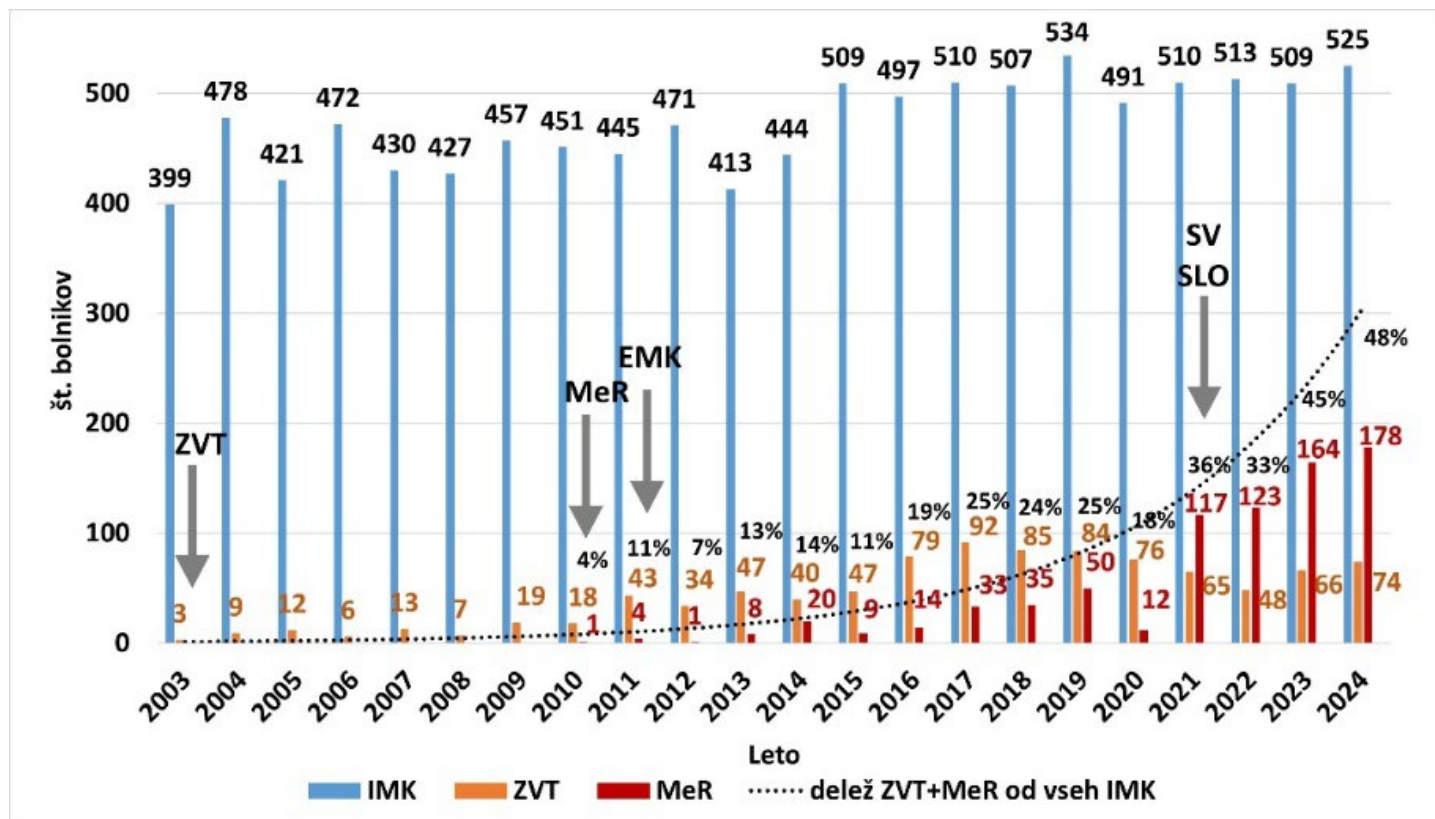
ENOTA ZA MOŽGANSKO KAP

Sprejem v organizirano enoto za možgansko kap zmanjšuje umrljivost in invalidnost bolnikov z IMK v primerjavi z oskrbo na splošnem nevrološkem ali internističnem oddelku. V EMK mora biti zagotovljen neprekinjeni nadzor bolnikov s strani usposobljenega negovalnega in zdravniškega osebja. Spremljati se morajo EKG, krvni tlak, telesna temperatura, stanje zavesti, pri določenih tudi glukoza v krvi. Namen je zgodaj opredeliti etiologijo IMK, preprečiti in zdraviti zaplete ter začeti zgodnjo rehabilitacijo in mobilizacijo. Preprečevanje hipotenzije, hiper- in hipoglikemije, hipertermije je kritično v prvih dneh po IMK. Ti dejavniki skupaj z zgodnjimi zapleti (možganski edem, okužbe, srčno popuščanje idr.) poslabšajo preživetje in dolgoročno nevrološko prizadetost (1).

ANALIZA NEVROINTERVENTNIH POSEGOV V UKC MARIBOR

Tromboliza in trombektomija ob IMK

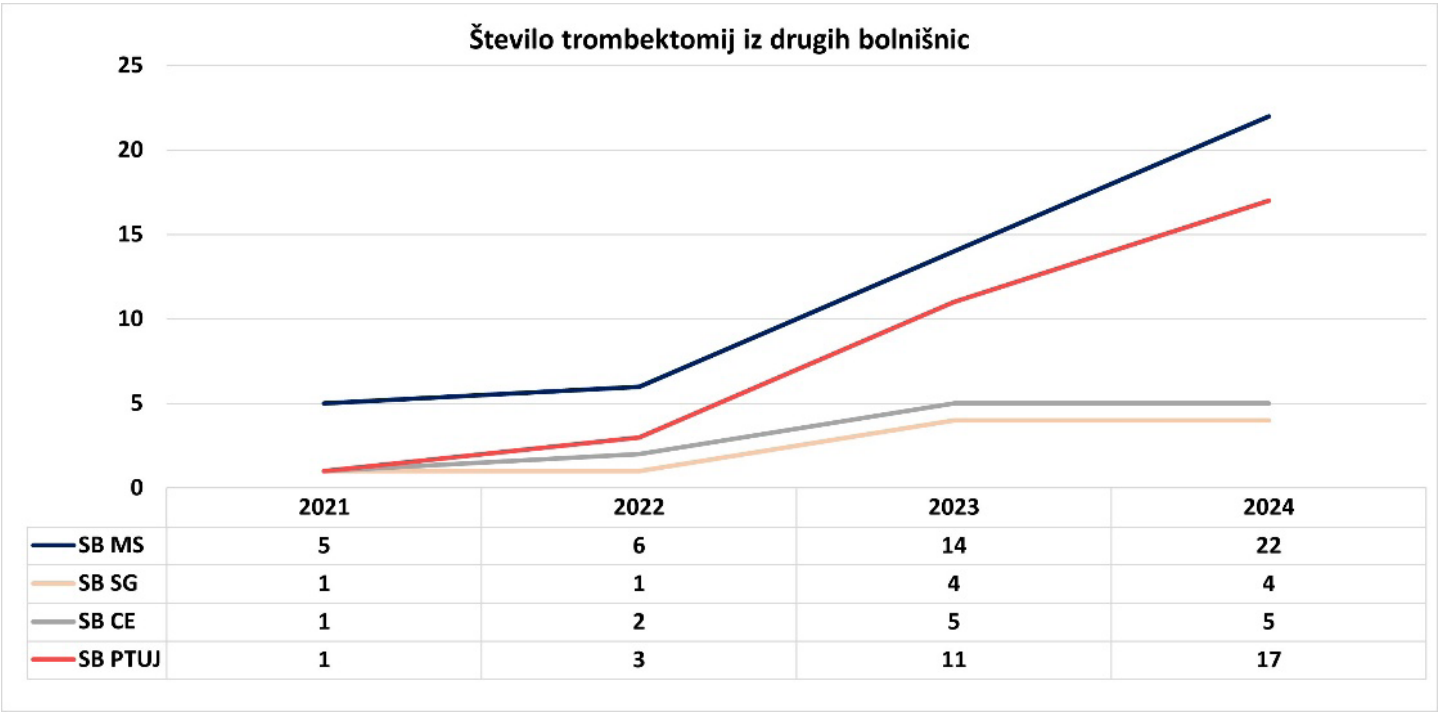
V UKC Maribor je bila prva tromboliza pri IMK opravljena leta 2003 in prva MeR leta 2010. Od vzpostavitve EMK v letu 2011 spremljamo vsakoletni porast urgentnih endovaskularnih posegov – MeR, stentiranja karotidnih in večjih možganskih arterij ter oskrbe anevrizem ob subarahnoidni krvavitvi. Od pridobitve novega angiografskega aparata leta 2020, okrepitve ekipe interventnih radiologov in vaskularnih nevrologov je UKC Maribor postal drugi center v državi, kjer je možna urgentna oskrba zgoraj navedenih stanj. Od leta 2021 izvajamo urgentne endovaskularne posege tudi za bolnike iz regijskih bolnišnic severovzhodne (SV) Slovenije (SB Murska Sobota, SB Ptuj, SB Slovenj Gradec in SB Celje). Število obravnavanih bolnikov z IMK, ZVT in MeR v obdobju 2003–2024 prikazuje slika 1.



Slika 1. Trendi v reperfuzijskem zdravljenju IMK v UKC Maribor od 2003 do 2024. ZVT – znotrajvenska tromboliza; MeR – mehanska rekanalizacija; EMK – enota za možgansko kap; SV SLO – severovzhodna Slovenija.

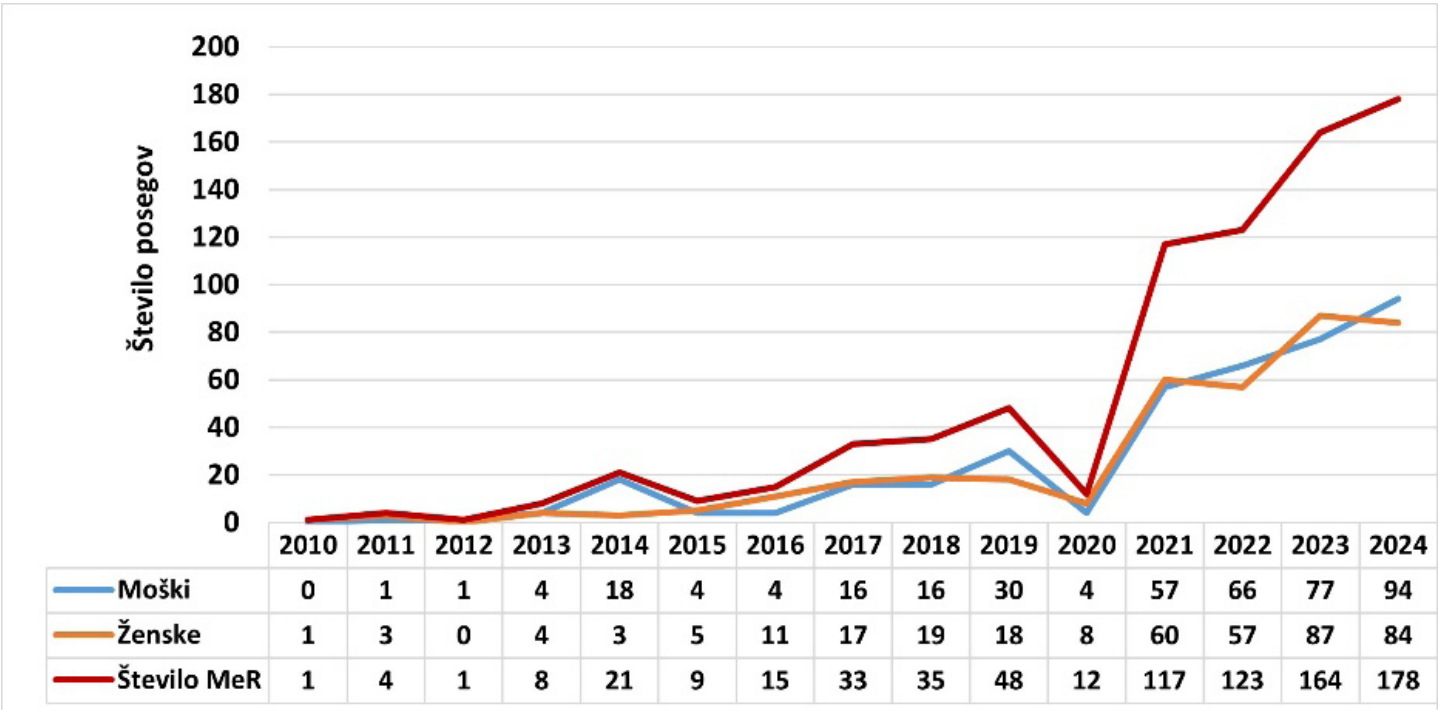
Delež bolnikov z IMK, ki prejme reperfuzijsko zdravljenje, se je v desetih letih povečal s 14 % na 48 %. Sprva je več bolnikov prejelo ZVT, v zadnjih štirih letih pa je več MeR. Jasno je razviden trend porasta MeR v zadnjih letih tako zaradi širšega terapevtskega okna (do 24 ur) kot zaradi obravnave bolnikov iz bolnišnic SV Slovenije.

Število bolnikov, premeščenih v UKC Maribor zaradi MeR iz posameznih bolnišnic SV Slovenije, prikazuje slika 2.



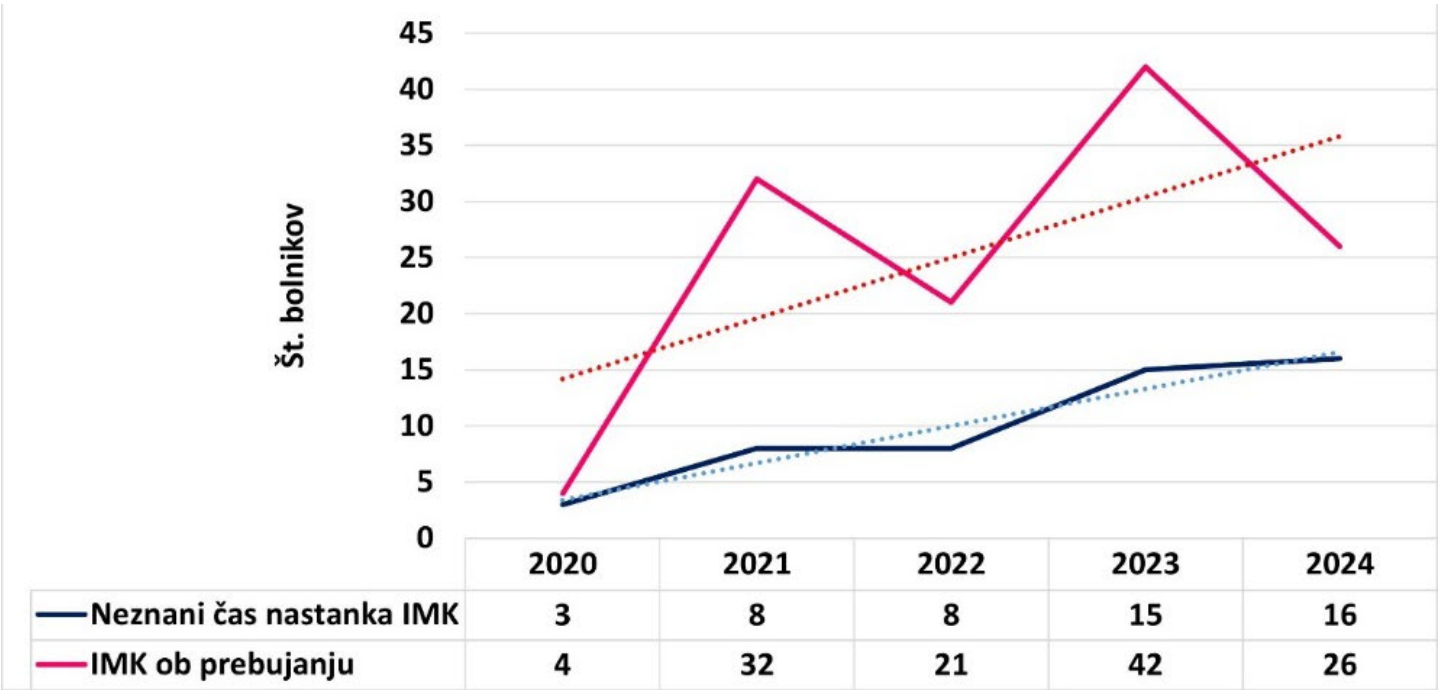
Slika 2: Letno število MeR zaradi IMK, premeščenih v UKC Maribor iz regijskih bolnišnic v letih 2021–2024.

Število trombektomij se v zadnjih 15 letih stalno povečuje, kar kaže, da UKC Maribor uspe slediti strokovnim priporočilom in zagotavljati sodobno zdravljenje IMK prebivalstvu SV Slovenije. Oblikovanje klinične poti za obravnavo bolnikov z akutno IMK, vključitev v mrežo Telekap, povezovanje z urgentnim, radiološkim, anesteziološkim timom in enotami intenzivne medicine je omogočilo povečanje števila obravnav na skoraj 180 na leto, kar je skoraj natančno toliko, kot smo predvideli leta 2021 (slika 3).



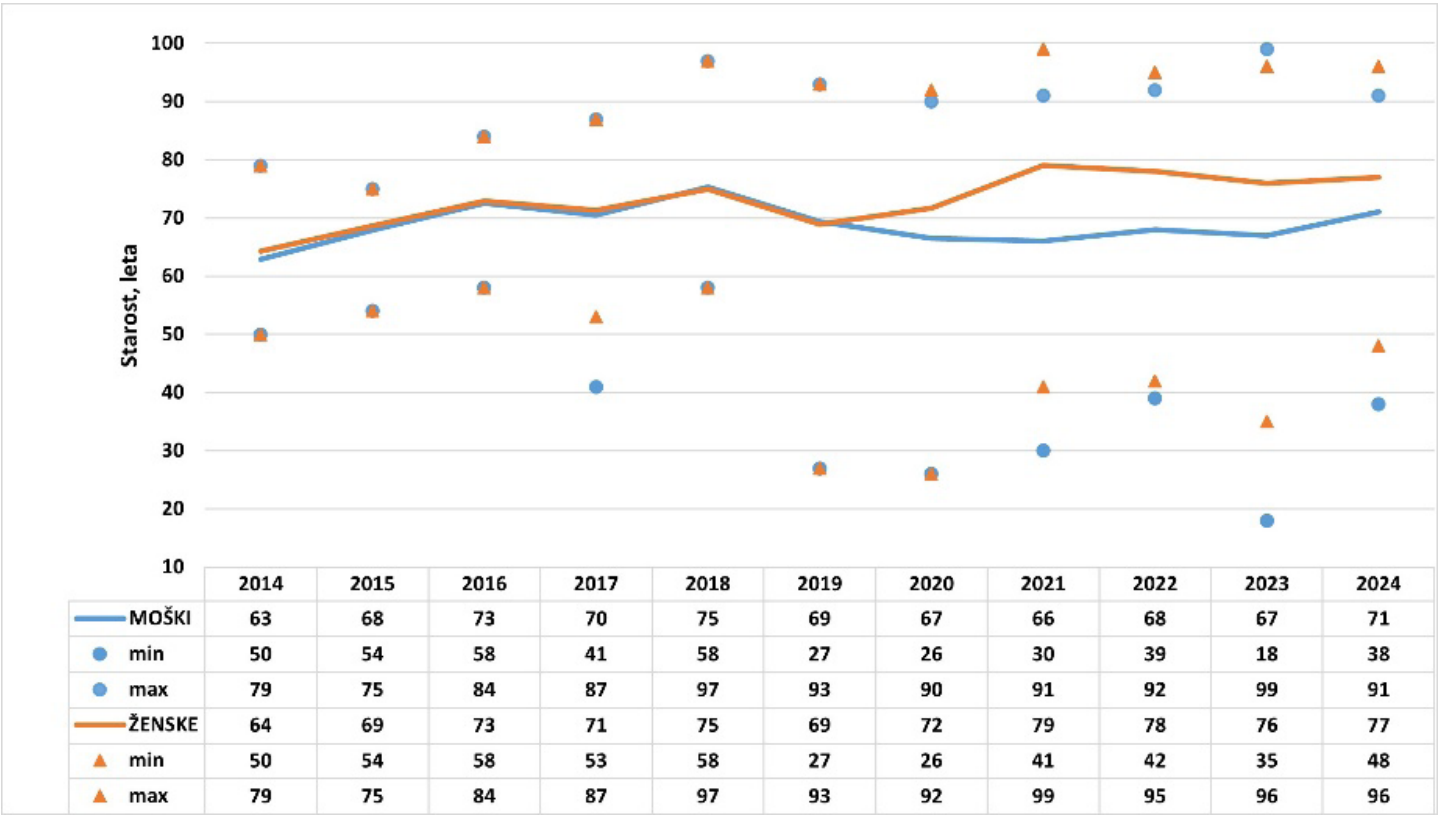
Slika 3: Letno število MeR v UKC Maribor v obdobju 2010–2024.

Z uveljavitvijo priporočil Evropske organizacije za možgansko kap (angl. *European Stroke Organization* – ESO) iz leta 2019 se je postopoma povečalo število zdravljenih bolnikov z IMK v podaljšanem časovnem oknu bodisi zaradi neznanega časa nastanka IMK bodisi zaradi IMK ob prebujanju (slika 4).



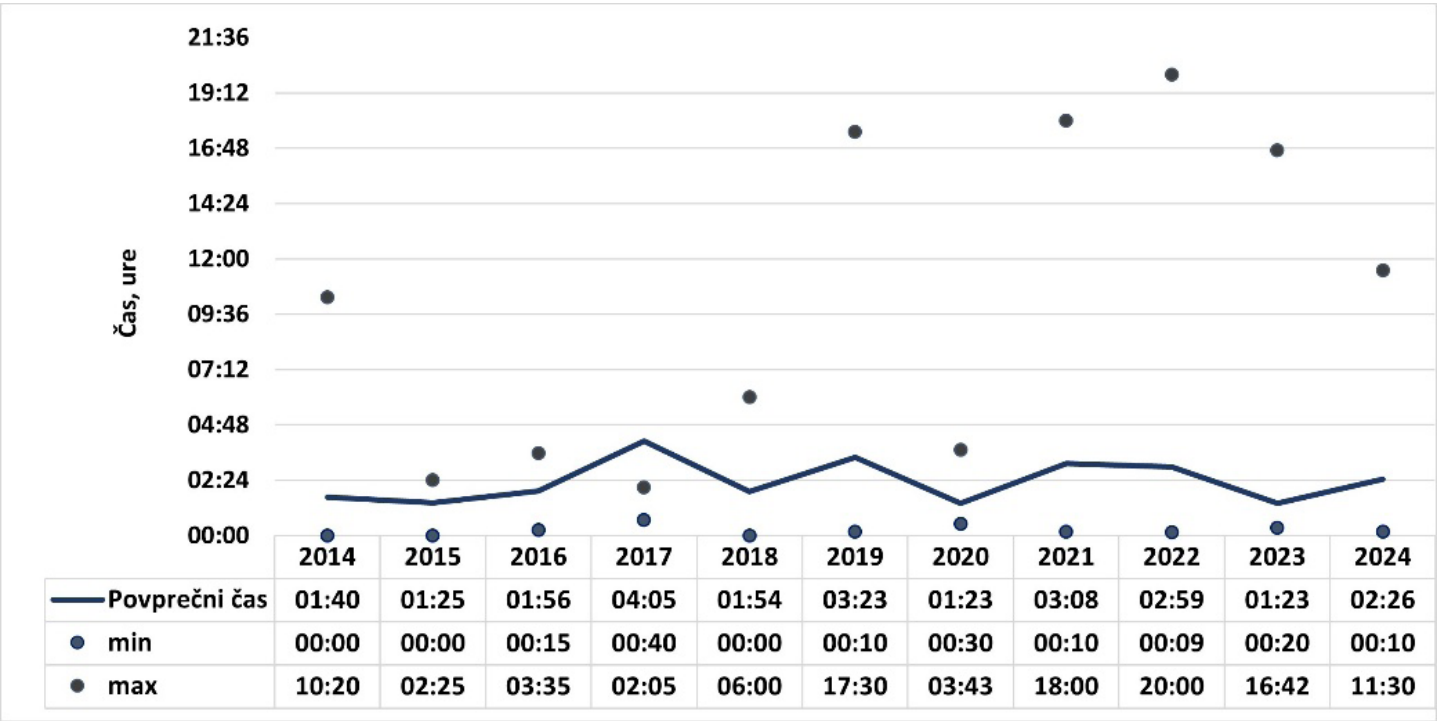
Slika 4. Trend naraščanja števila bolnikov v podaljšanem časovnem oknu za MeR v obdobju 2020–2024.

Starost bolnika v sodobnih priporočilih ni omejitev za MeR, obenem se naše prebivalstvo stara. Zato je v zadnjih letih opazen trend večanja povprečne starosti bolnikov z opravljeno MeR (slika 5).



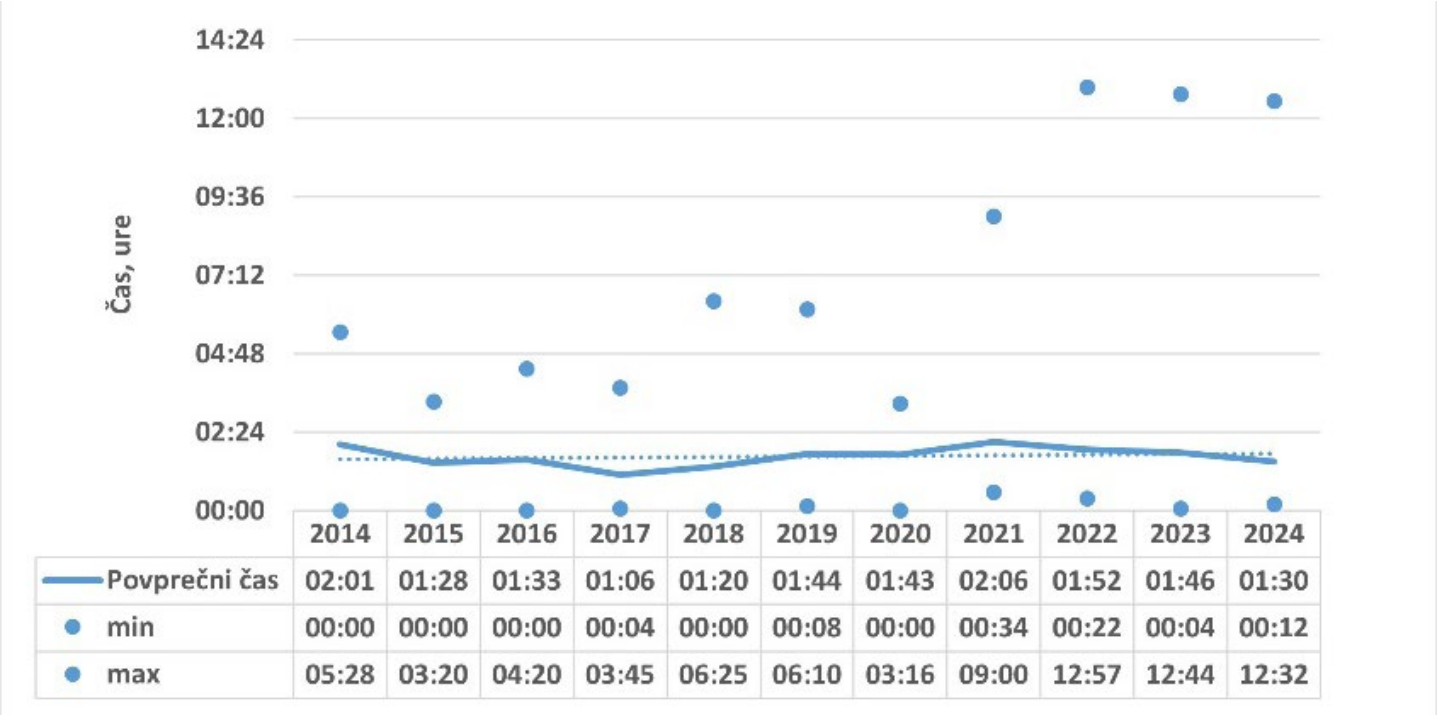
Slika 5. Povprečna starost in razpon starosti bolnikov ob MeR v obdobju 2014–2024.

Povprečni čas od pojava simptomov IMK do prihoda bolnika v bolnišnico (angl. *door-to-door*) ostaja v zadnjih desetih letih primerljiv, se pa je povečal razpon, saj je pri bolnikih z ugodno CTP ali MR možna MeR tudi po 24 urah. Slika 6 prikazuje povprečni čas in razpon časov od nastanka IMK do prihoda v bolnišnico. Zelo kratki časi so zabeleženi v primerih, ko je do IMK prišlo v bolnišnici, npr. v EMK ali med nevrointerventnim posegom.



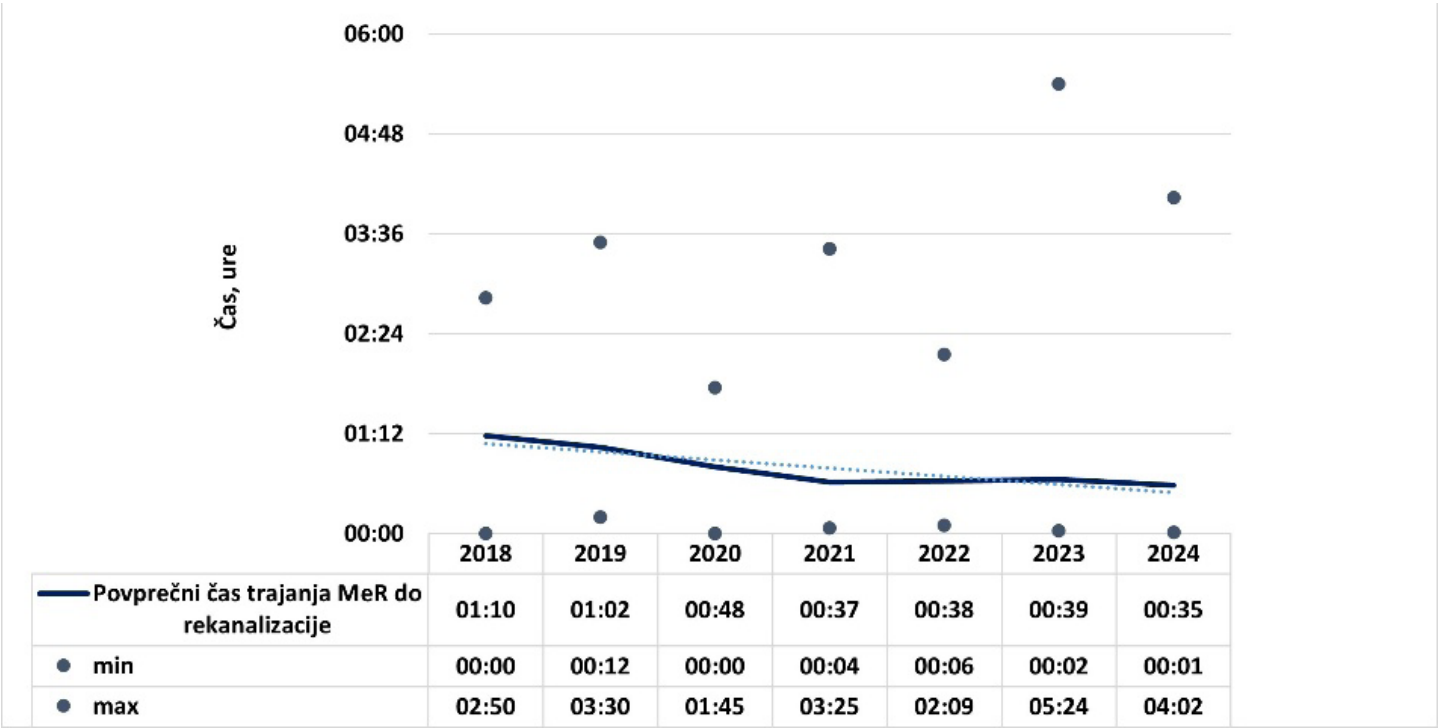
Slika 6. Povprečni čas in razpon časa od nastanka simptomov do prihoda v bolnišnico v obdobju 2014–2024.

Povprečni čas od prihoda v bolnišnico do začetka MeR (angl. *door-to-groin*) je v zadnjih 10 letih v razponu od 66–126 minut, v letu 2024 je bil 90 minut (slika 7). Ekstremno kratki časi od prihoda v bolnišnico do začetka MeR so zabeleženi v primerih, ko je prišlo do IMK med nevrointerventnimi posegi (iatrogena IMK). Ekstremno dolgi časi pa so zabeleženi v primerih nastanka IMK med bolnišničnim zdravljenjem na standardnem oddelku. Na kratek povprečni čas do začetka MeR vpliva tudi dejstvo, da je velika večina posegov opravljenih brez splošne anestezije.



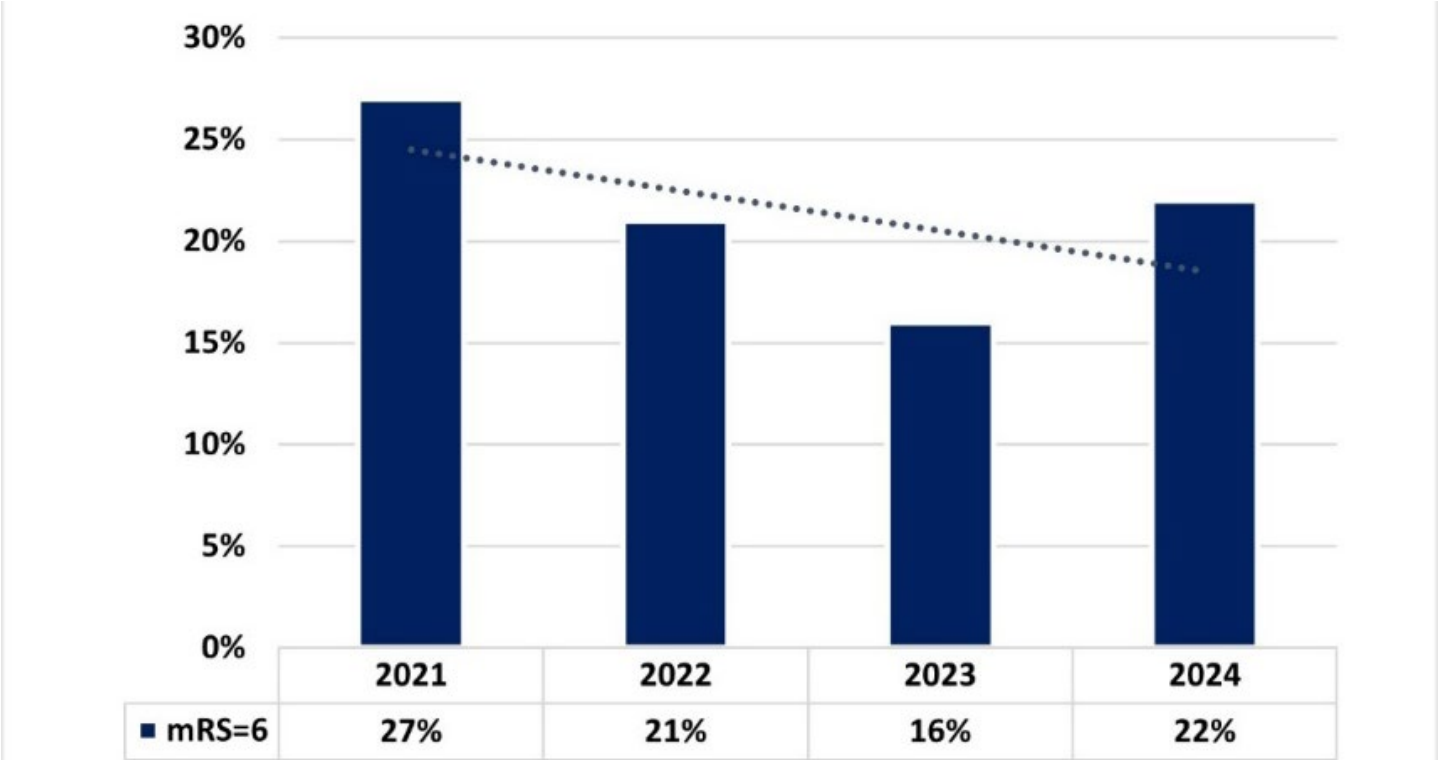
Slika 7. Povprečni čas in razpon časa od nastanka simptomov do začetka MeR v obdobju 2014–2024.

Povprečni čas trajanja MeR od punkcije arterije do rekanalizacije (angl. *groin-to-recanalization*) se z leti skrajšuje in je v letu 2024 znašal 35 minut (slika 8). Ekstremno kratki časi so bili zabeleženi v primerih spontane rekanalizacije, ko je dejansko bila opravljena zgolj angiografija. Na kratek čas trajanja MeR ugodno vplivajo pridobljene izkušnje interventnih radiologov in same tehnike, kjer je v zadnjem obdobju najpogostejše uporabljena aspiracija.



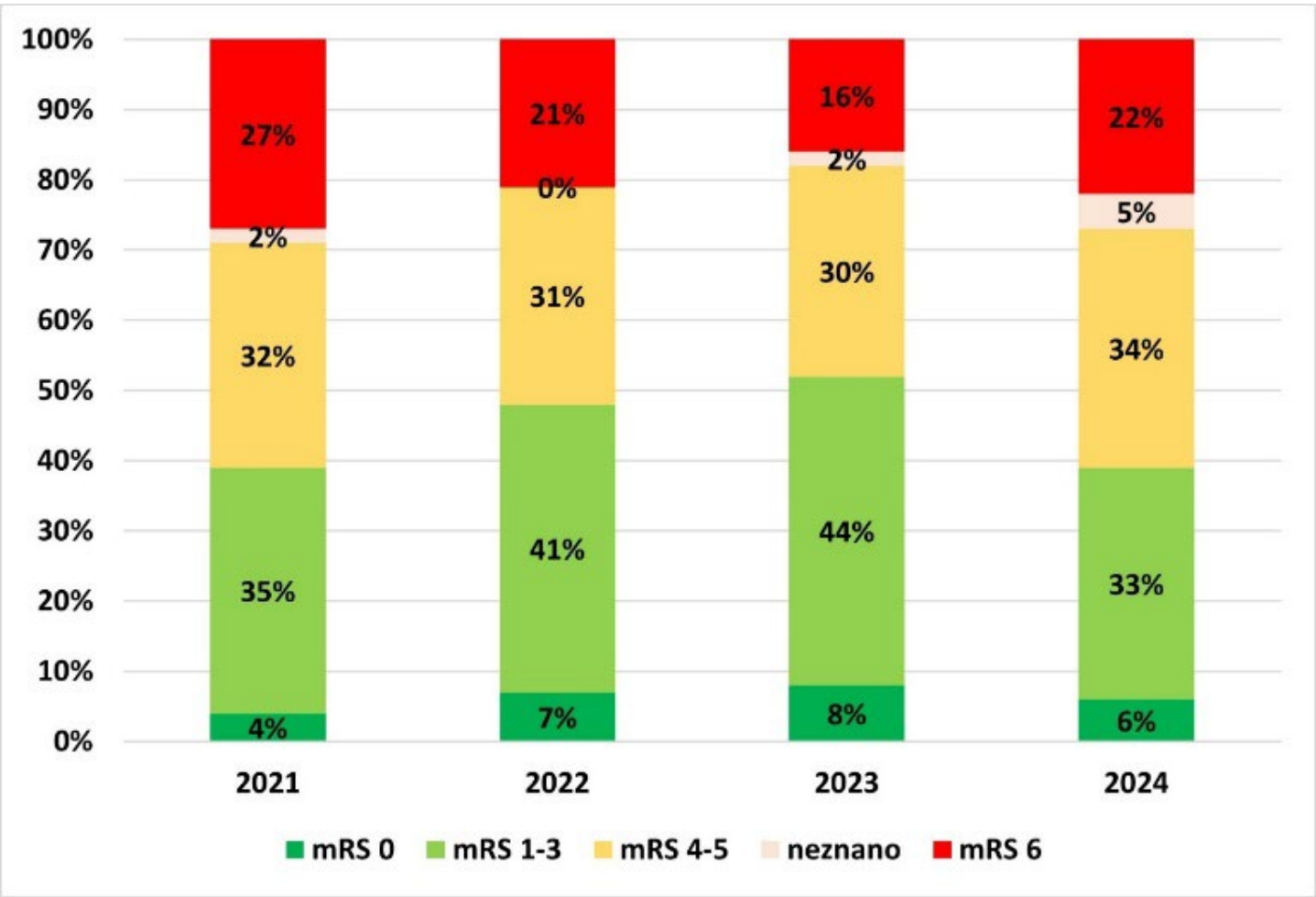
Slika 8. Povprečni čas in razpon trajanja posega MeR v obdobju 2021–2024.

Delež znotrajbolnišnične umrljivosti pri bolnikih po MeR se v zadnjih 4 letih sicer znižuje, vseeno pa se giba okrog 20 % (slika 9). Bistvena dejavnika, ki vplivata na slab izhod bolnikov, sta komorbiditeta in visoka starost. Večina bolnikov umre zaradi okužbe, zastojne srčne odpovedi, manjši delež pa zaradi same IMK.



Slika 9. Delež bolnikov, ki so po MeR umrli v času hospitalizacije v obdobju 2021–2024. mRS = 6: smrtni izid, ocenjen po prirejeni Rankinovi lestvici.

Delež bolnikov z oceno ≤ 3 po mRS (angl. *Modified Rankin Scale*) in ugodnim izhodom zdravljenja IMK z zaporo velike arterije z MeR ob odpustu iz bolnišnice je presegel tudi že 50 % in z izjemo zadnjega leta kaže tendenco rasti (slika 10). Za skupino bolnikov, ki bi sicer imeli slabšo prognozo, je to zelo dober rezultat.

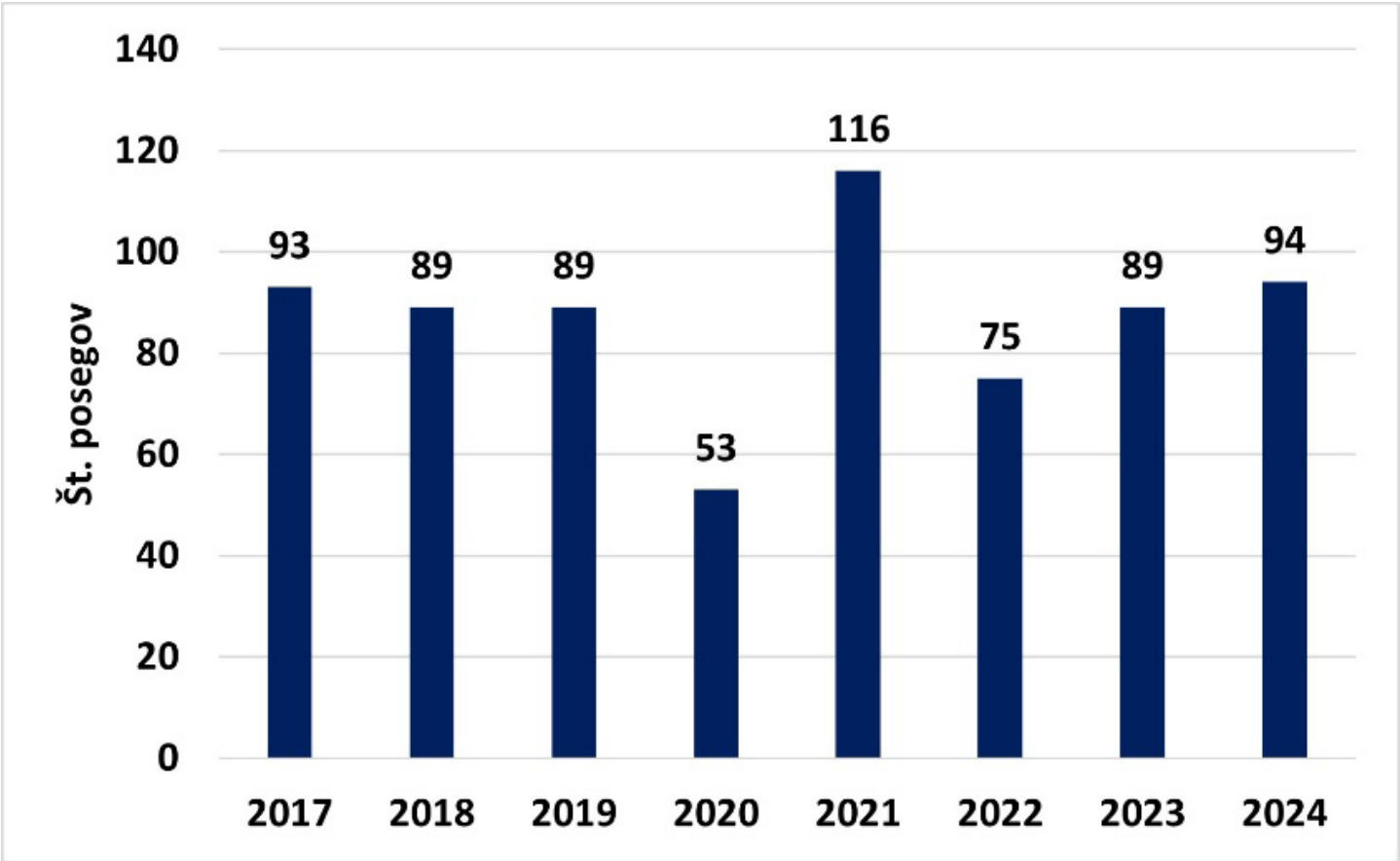


Slika 10. Izhod zdravljenja IMK z MeR v letih 2021–2024. Deleži bolnikov z oceno po mRS.

URGENTNA IN ELEKTIVNA KAROTIDNA ANGIOPLASTIKA

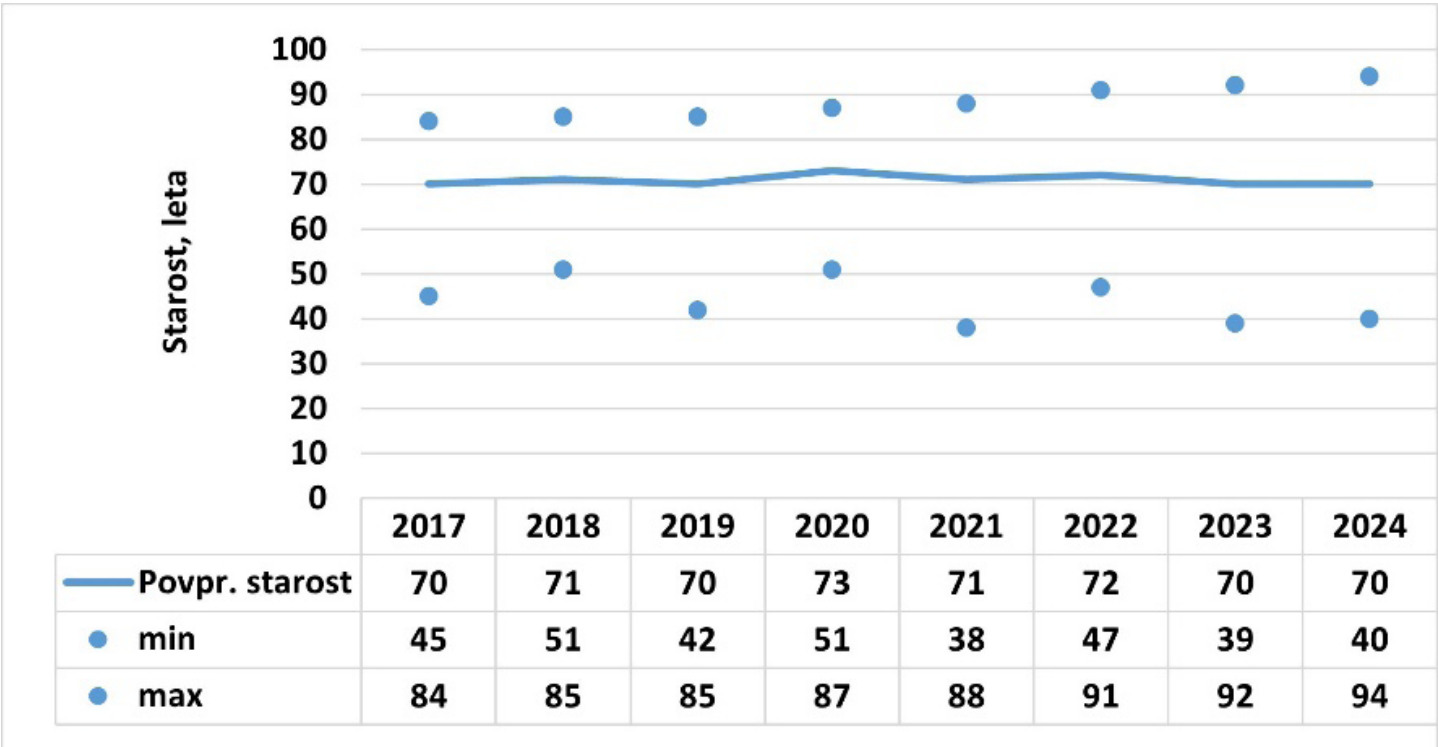
Vstavev znotrajžilne opornice v notranjo karotidno arterijo (KAS) ali kirurška trombendarteriektomija sta posega, ki se izvajata ob karotidni zožitvi. Urgentno KAS izvajajo interventni radiologi ob IMK in MeR, kadar je to potrebno, sicer pa se ob simptomatski karotidni bolezni pogosteje izvaja odložena KAS. Elektivno KAS izvajajo interventni nevroradiologi pri asimptomatski karotidni zožitvi. Tako odložena kot elektivna KAS se izvajata po predstavitvi bolnika na karotidnem konziliju.

Letno število opravljenih urgentnih in elektivnih KAS je prikazano na sliki 11. Videti je upad števila posegov v letu 2020 zaradi pandemije covida-19, predvsem na račun manj elektivnih posegov, ki pa jih je leto zatem bilo opravljenih več.



Slika 11. Letno število opravljenih KAS v letih 2017–2024.

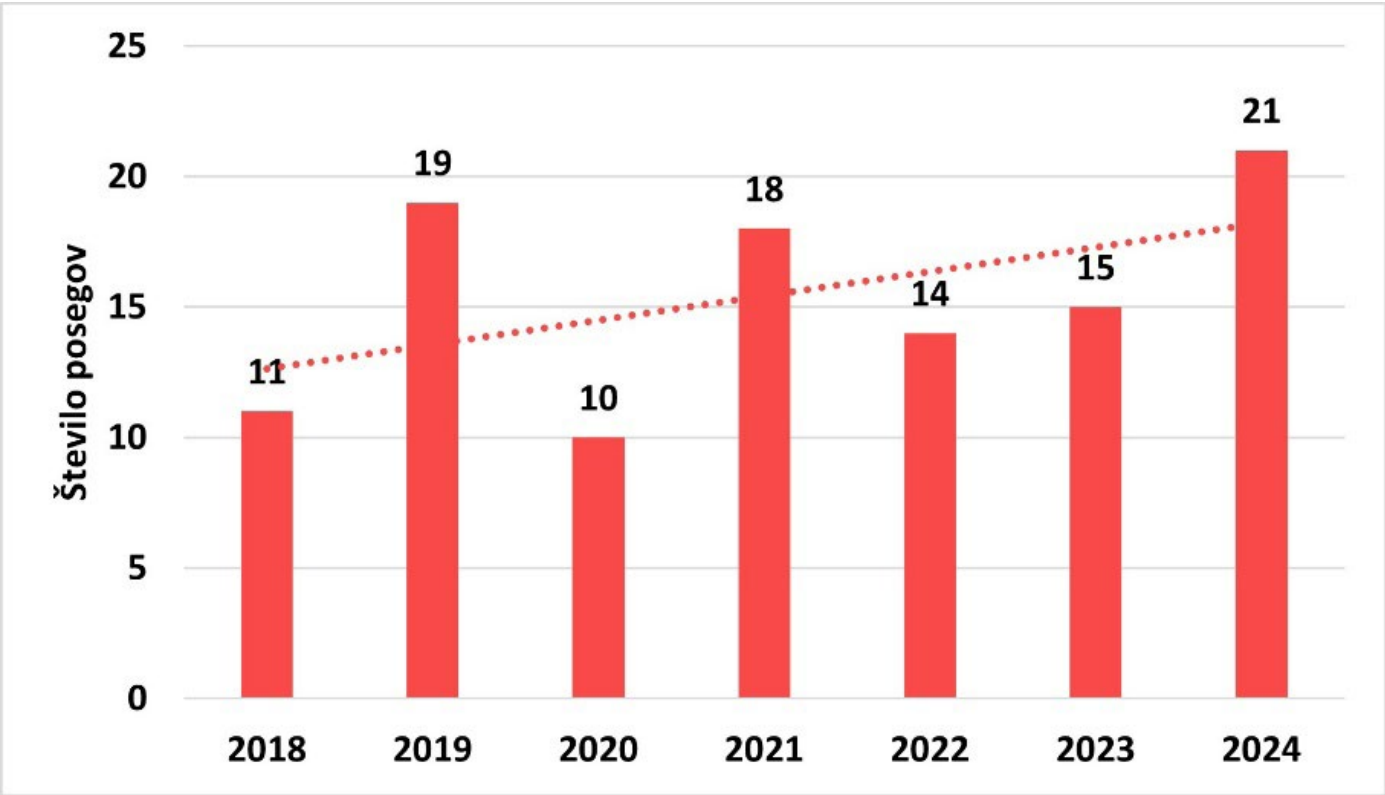
Povprečna starost bolnikov z opravljeno KAS je v zadnjih letih nespremenjena in se giblje pri približno 70 let. Razpon je z leti nekoliko širši, verjetno zaradi starajoče se populacije (slika 12).



Slika 12. Povprečna starost in razpon starosti bolnikov z opravljeno KAS v obdobju 2017–2024.

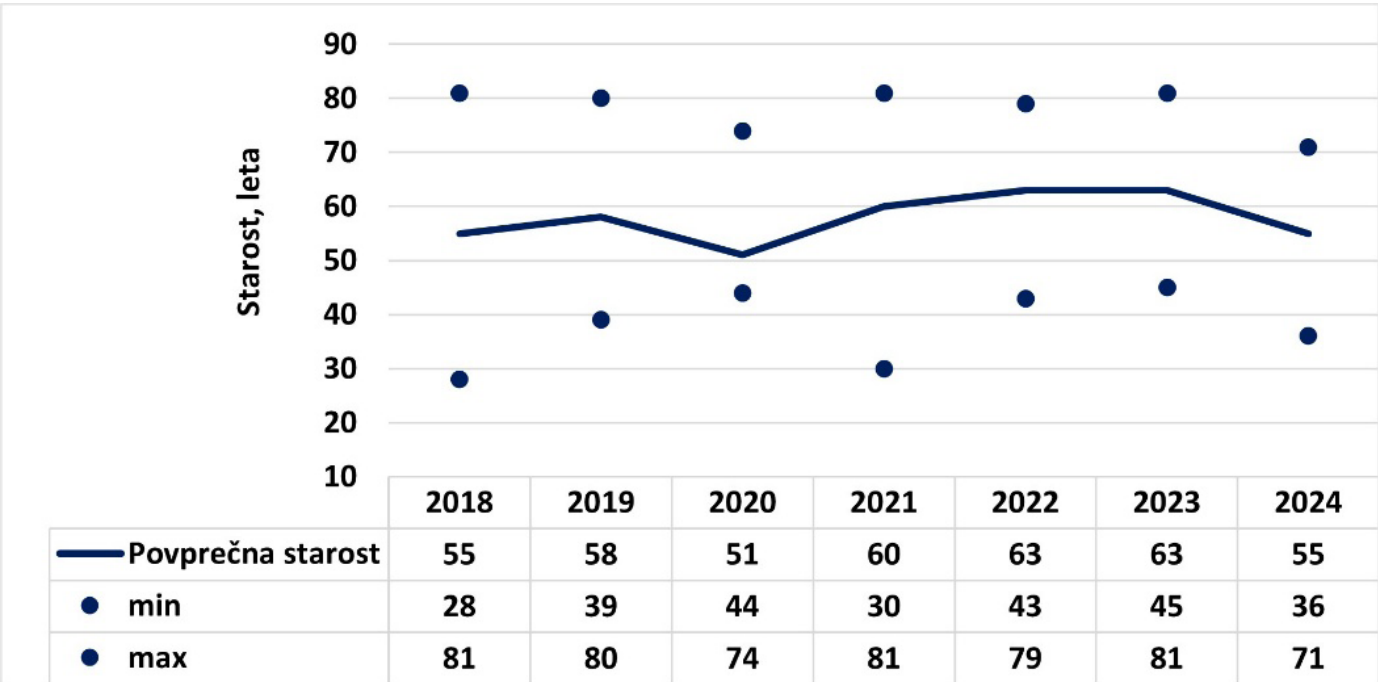
Urgentne embolizacije anevrizem ob subarahnoidni krvavitvi

Endovaskularna oskrba intrakranialne anevrizme ob razpoku in subarahnoidni krvavitvi (SAK) je verjetno najzahtevnejši nevrointerventni poseg. Gre za zelo ogrožene bolnike z visoko stopnjo umrljivosti in spremljajočih zapletov, ki se zdravijo v enoti intenzivne medicine. Za zdaj tovrstne posege v UKC Maribor izvajata le dva interventna nevroradiologa. Praviloma se izvaja embolizacija z žičkanjem. Na sliki 13 je prikazano letno število teh posegov od leta 2018 v UKC Maribor. Videti je rahlo tendenco k večjemu številu posegov v zadnjih petih letih.



Slika 13. Letno število embolizacij intrakranialnih anevrizem ob subarahnoidni krvavitvi v letih 2018–2024.

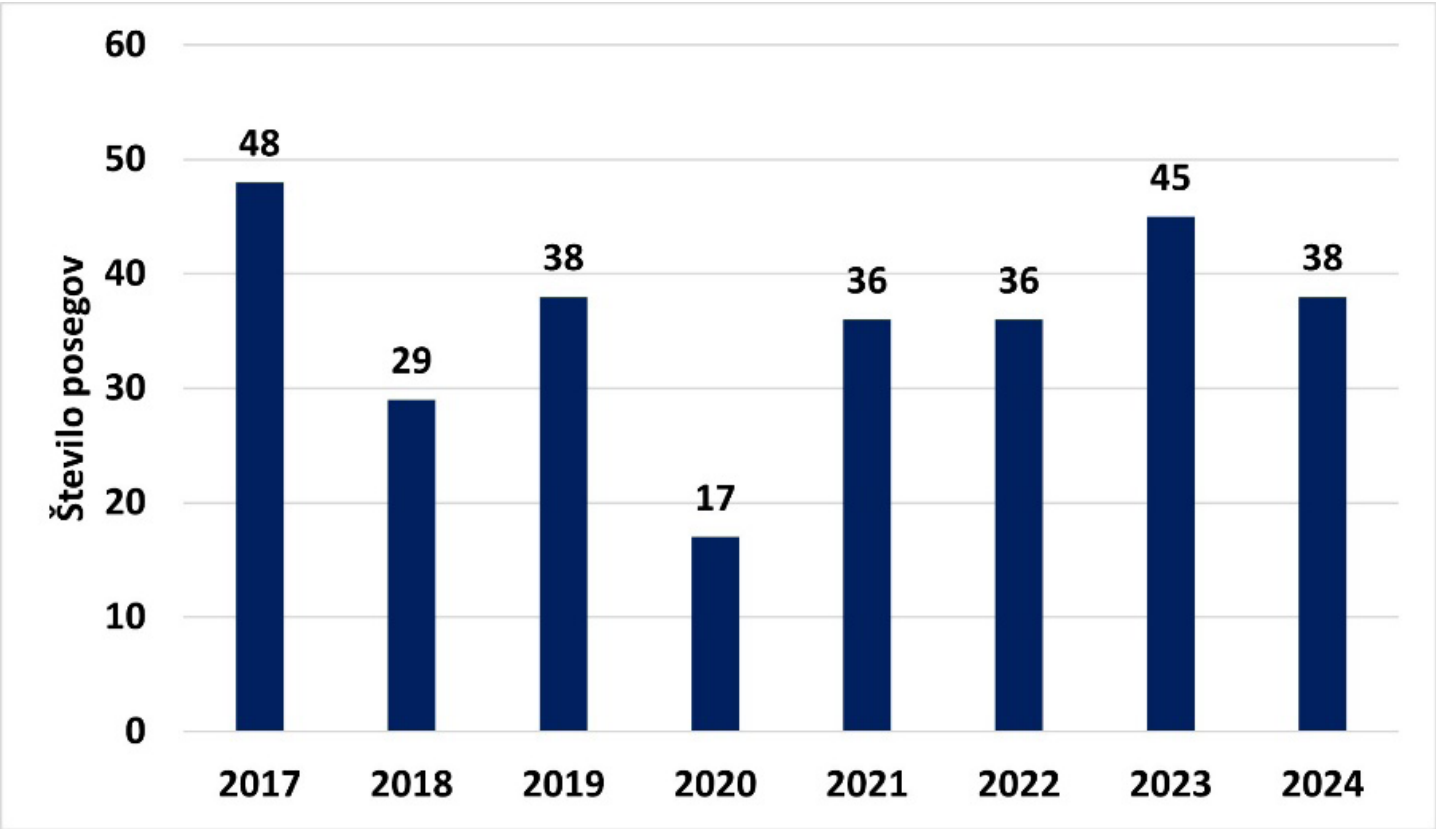
Starost bolnikov z anevrizmatsko SAK, zdravljenih z embolizacijo, prikazuje slika 14. V primerjavi z ostalimi nevrointerventnimi posegi (MeR, KAS) so bolniki v povprečju vsaj 10–15 let mlajši.



Slika 14. Povprečna starost in razpon starosti bolnikov, zdravljenih z endovaskularno zaradi anevrizmatske SAK v obdobju 2018–2024.

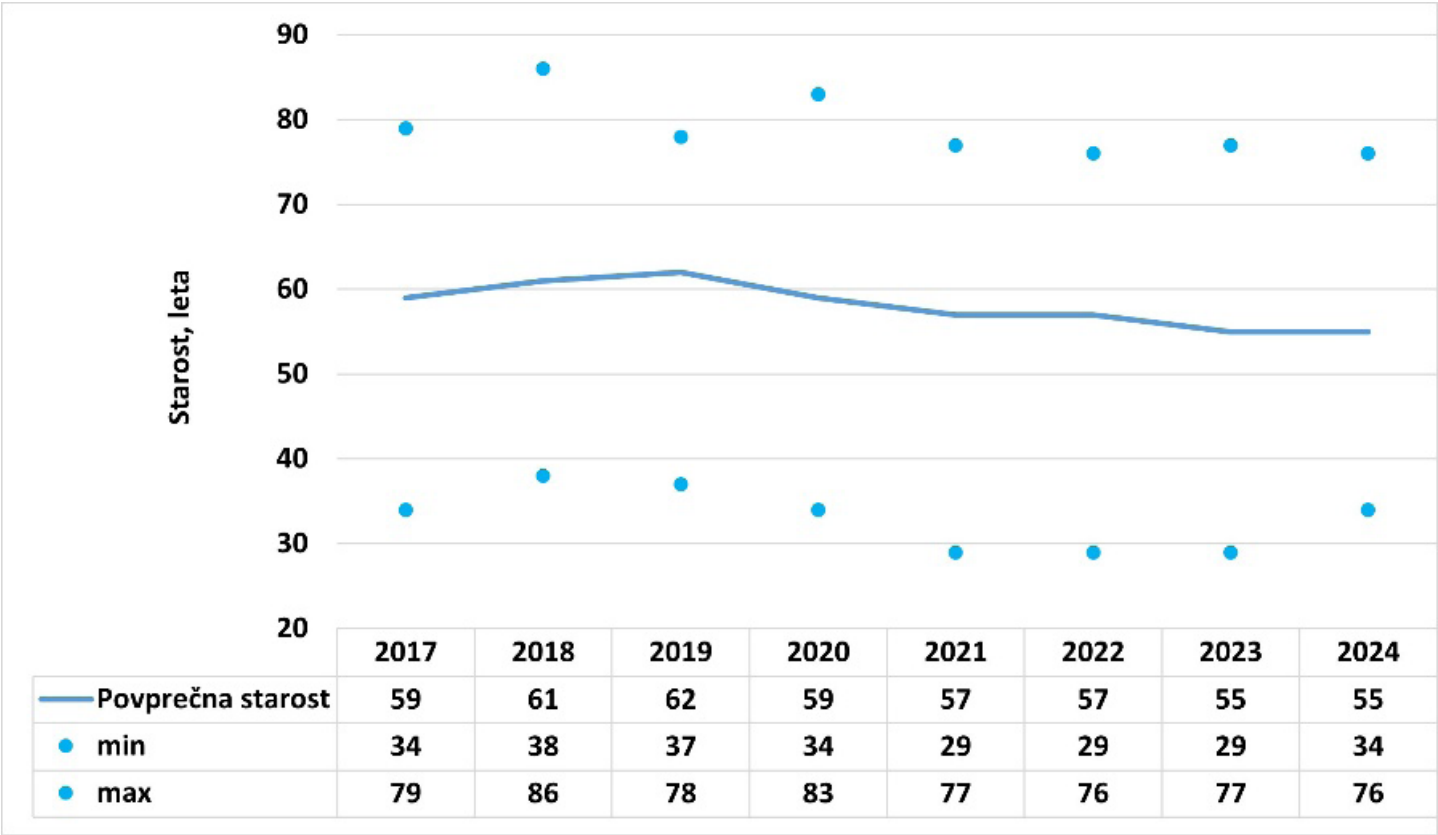
Elektivna interventna oskrba nerazpočenih anevrizem

Endovaskularna oskrba je metoda izbora za zdravljenje nerazpočenih možganskih anevrizem. Asimptomatske možganske anevrizme se vse pogosteje odkrijejo zaradi dobre dostopnosti do slikovnih preiskav. Kandidati za poseg se zmeraj obravnavajo na interdisciplinarnem konziliju nevrologa, nevroradiologa in nevrokirurga, kjer se opredelita stopnja nujnosti in način oskrbe. Endovaskularne metode in tehnike, ki se izvajajo v UKC Maribor, so poleg žičkanja (angl. *coiling*) še vstavitev žične kletke (angl. *WEB*), vstavitev preusmerjevalca pretoka (angl. *flow diverter*) in kombinacija žičkanja ter žilnih opornic (angl. *stent-assisted coiling*). Število opravljenih posegov je prikazano na sliki 15.



Slika 15. Letno število posegov elektivne endovaskularne oskrbe nerazpočenih možganskih anevrizem v letih 2017–2024.

Starost bolnikov z opravljeno elektivno endovaskularno oskrbo nerazpočene možganske anevrizme je prikazana na sliki 16. Videti je, da sta tako povprečna starost kot razpon v tej skupini podobna kot pri bolnikih, ki imajo poseg zaradi anevrizmatske SAK. To lahko pomeni, da je izbor kandidatov na konziliju ustrezen, saj gre za bolnike z večjim tveganjem za razpok anevrizme.



Slika 16. Povprečna starost in razpon starosti bolnikov z opravljeno elektivno endovaskularno oskrbo nerazpočene možganske anevrizme v obdobju 2017–2024.

ZAKLJUČEK

Prognoza bolnikov z IMK se je z reperfuzijskim zdravljenjem zelo izboljšala. Obravnava je postala bolj kompleksna in timska. Dobro organizirana in učinkovita mreža deležnikov od laične javnosti, družinske in urgentne medicine do nevrologije, radiologije, anesteziologije, nevrokirurgije in intenzivne medicine je potrebna za takojšnjo oskrbo bolnikov z akutno IMK.

Analiza dosežkov pri obravnavi bolnikov z možgansko-žilnimi boleznimi v UKC Maribor kaže, da je ta prevzel vlogo celovitega centra za možgansko-žilne bolezni za SV Slovenijo in v mreži Telekap. V določenih kazalnikih, kot so npr. čas od prihoda v bolnišnico do MeR, trajanje same MeR in izvajanje MeR brez splošne anestezije, sledimo sodobnim priporočilom. Več kot 320 nevrointerventnih posegov v letu 2024 z jasnim trendom naraščanja predvsem urgentnih MeR pomeni, da sodi UKC Maribor med terciarne ustanove. Ne nazadnje je vsaj toliko bolnikom bila dana možnost za nadaljnje kakovostno življenje. Potrebe prebivalstva bodo zaradi demografskih trendov še naraščale. Izvajanje celovite oskrbe možgansko-žilnih bolezni, prenos sodobnih strokovnih priporočil v prakso in potrebe po urgentnih ter elektivnih nevrointerventnih posegih pa zahtevajo ustrezne pogoje in vlaganje v zdravstvo.

LITERATURA

1. Mead GE, Sposato LA, Sampaio Silva G, in dr. A systematic review and synthesis of global stroke guidelines on behalf of the World Stroke Organization. *Int J Stroke*. 2023 Jun; 18(5): 499-531. doi: 10.1177/17474930231156753.
2. Berge E, Whiteley W, Audebert H, in dr. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865.
3. Gibbons I, Williams O. BET 2: FAST or ROSIER to identify suspected stroke in the prehospital setting? *Emerg Med J*. 2020 Sep; 37(9): 586-587. doi: 10.1136/emered-2020-210497.
4. Splošne informacije: Telekap. Dostopno na: <https://ezdrav.si/resitve/telekap/>
5. Alamowitch S, Turc G, Palaodimou L, in dr. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*. 2023; 8(1): 8-54. doi:10.1177/23969873221150022
6. Sunil A, Sheth. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Continuum: Cerebrovascular Disease*, apr. 2023, let.29, št.2, str. 443-461.
7. Turc G, Bhogal P, Fischer U, in dr. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *European Stroke Journal*. 2019; 4(1): 6-12. doi:10.1177/2396987319832140
8. Sharma R, Lee K. Advances in treatments for acute ischemic stroke *BMJ* 2025; 389: e076161 doi:10.1136/bmj-2023-076161
9. Mariborski urgentni popoldan 1. I. mariborski urgentni popoldan: možganska kap: Maribor, 20. april 2023 [Internet]. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor, Urgentni center; 2023. Dostopno na: https://www.ukc-mb.si/media/files/uploads/zborniki/ZBORNIK_1_MB_URG_POP_3.pdf
10. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, in dr. American Heart Association/American stroke Association focused update of the 2013 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020–3035.
11. McGrath K, Cunningham N, Moloney E, in dr. Enhancing acute stroke services: a quality improvement project. *BMJ Open Quality* 2018; 7: e000258. doi:10.1136/bmj-2017-000258
12. McTaggart RA, Ansari SA, Goyal M, in dr. Initial hospital management of patients with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the standards and guidelines committee of the Society of NeuroInterventional Surgery. *J Neurointerv Surg*. 2017; 9: 316–23.

IZZIVI V OBRAVNAVI ASIMPTOMATSKE MOŽGANSKO-ŽILNE BOLEZNI (karotidna bolezen in znotrajlobanjske anevrizme)

Aleš Kodela, Alenka Turk

Klinika za nevrologijo UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Asimptomatska karotidna bolezen in nerazpočene znotrajlobanjske anevrizme so pogoste najdbe, ki zahtevajo natančno diagnostiko, spremljanje in individualizirano zdravljenje. Pri karotidni stenozni je tveganje za možgansko kap ob sodobni medikamentozni terapiji nizko, zato so koristi revaskularizacije omejene in smiselne le pri bolnikih z višjim tveganjem. Nerazpočene znotrajlobanjske anevrizme so večinoma naključna najdba, a lahko njihov razpok povzroči hudo subarahnoidno krvavitev. Odločanje o zdravljenju temelji na točkovnikih (PHASES, UIATS) in multidisciplinarnem pristopu, ki uravnoteži tveganje rupture ter zaplete invazivne oskrbe.

Ključne besede: Asimptomatska karotidna bolezen, nerazpočene znotrajlobanjske anevrizme, subarahnoidna krvavitev, nevroradiološka diagnostika, presejanje, spremljanje, najboljša medikamentozna terapija, karotidna angioplastika s stentiranjem, karotidna endarteriektomija

UVOD

Asimptomatske možgansko-žilne bolezni, kamor uvrščamo karotidno stenozo in nerazpočene znotrajlobanjske anevrizme, predstavljajo kliničen in diagnostičen izziv. Napredek v slikovni diagnostiki je omogočil pogostejše odkrivanje teh sprememb, kar zahteva ustrezno opredelitev bolnikov, ki jim zdravljenje lahko zmanjša tveganje za možgansko kap ali subarahnoidno krvavitev.

Z razvojem najboljše medikamentozne terapije, ki vključuje antihipertenzive, statine, antiagregacijska zdravila in spremembo življenjskega sloga, se je tveganje za možgansko kap pri bolnikih z asimptomatsko karotidno boleznijo bistveno zmanjšalo, zato je odločanje o revaskularizaciji zahtevno, saj je treba upoštevati individualno tveganje za možgansko kap in zaplete posega.

Podobne dileme se pojavljajo pri obravnavi nerazpočenih anevrizem. Čeprav večina ostane stabilnih, lahko razpok povzroči življenje ogrožajočo subarahnoidno krvavitev. Pri odločitvi med konservativnim spremljanjem in invazivno oskrbo se uporabljajo klinični točkovniki ter multidisciplinarni pristop, ki upošteva bolnikove dejavnike tveganja, morfološke značilnosti anevrizme in možnosti zapletov ob posegu.

OBRAVNAVA ASIMPTOMATSKE KAROTIDNE BOLEZNI

Asimptomatska zožitev notranje karotidne arterije (NKA) je običajno opredeljena kot prisotnost aterosklerotične zožitve proksimalne NKA za $\geq 50\%$ na nivoju bifurkacije pri posameznikih brez anamneze nedavne (v zadnjih šestih mesecih) ishemične kapi/TIA, ki bi zajela ipsilateralno karotidno povirje. Čeprav nimamo standardnih kriterijev za oceno resnosti zožitve NKA, se 50–69 % zožitev šteje za zmerno in ≥ 70 –99 % za hudo stenozo. Poleg stopnje zožitve je pomembna tudi sestava plakov (1,2).

Zožitev NKA ni le dejavnik tveganja za možgansko kap, pač pa tudi za miokardni infarkt in smrt. Odločitev o revaskularizaciji je pri bolnikih s simptomatsko zožitvijo NKA jasna in enostavna. Za revaskularizacijo asimptomatske zožitve NKA so smernice manj jasne, delno zato, ker je najboljša medikamentozna terapija (angl. *Best Medical Treatment*, BMT) (antiagregacijske terapije, strog nadzor krvnega tlaka in krvnega sladkorja, uporaba zdravil za zniževanje lipidov in spremembe življenjskega sloga) z leti pomembno zmanjšala tveganje za možgansko kap, prve študije, ki so primerjale učinkovitost revaskularizacije z medikamentozno terapijo, pa so upoštevale le uporabo aspirina. Sistematični pregled in metaanaliza 11 študij sta ugotovila zmanjšanje tveganja za možgansko kap z 2,8 % na 1,4 % od leta 1985 do 2007 (1,2). Novejša študija ocenjuje, da je pri bolnikih s hudo (70–99 %) asimptomatsko zožitvijo NKA na BMT, ki niso deležni revaskularizacije, letno tveganje za možgansko kap 0,9 % (3).

Glede na nizko tveganje za možgansko kap pri bolnikih z asimptomatsko zožitvijo NKA na BMT so koristi revaskularizacije, kot sta karotidna endarteriektomija ali karotidna angioplastika s stentiranjem (KAS), danes bolj omejene. Kljub temu imajo nekateri bolniki z asimptomatsko zožitvijo NKA večje tveganje za možgansko kap in jim lahko postopki revaskularizacije koristijo (2).

PREVALENCA IN ODKRIVANJE BOLNIKOV

Prevalenca asimptomatske zožitve NKA je v splošni populaciji nizka. Metaanaliza študij z več kot 23.000 bolniki je pokazala, da je prevalenca hude ($\geq 70\%$) asimptomatske zožitve NKA 0,1 % pri moških, starih < 50 let, in 3,1 % pri moških, starih ≥ 80 let. Pri ženskah je ta prevalenca 0 % in 0,9 % (4). Iz vseh naštetih razlogov se presejanje za ugotavljanje asimptomatske zožitve NKA na nivoju splošne populacije odsvetuje. Nekateri smernice priporočajo presejanje pri bolnikih z več dejavniki tveganja, med katere spadajo periferna arterijska okluzivna bolezen (PAOB), starejši od 65 let s koronarno boleznijo, kajenje ali hiperholesterolemija, medtem ko druge smernice priporočajo presejanje pri bolnikih brez kliničnih dokazov o aterosklerozi, vendar z vsaj dvema od naslednjih dejavnikov tveganja: arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, kajenje, družinska anamneza možganske kapi ali zgodnja ateroskleroza (5).

Avskultacija šuma nad karotidno arterijo ima nizko občutljivost (53 %) za odkrivanje karotidne bolezni. Slikovne metode, ki se uporabljajo za oceno stabilnosti karotidnih aterosklerotičnih plakov in hemodinamskih razmer,

so ultrazvok (UZ) karotidnih arterij, angiografija z računalniško angiografijo (CTA) in magnetnoresonančna angiografija (MRA TOF ali z gadolinijem). Občutljivost in specifičnost omenjenih preiskav je podobna. Diagnostično oceno je treba začeti z neinvazivnimi in cenejšimi preiskavami, kot je UZ karotidnih arterij. Pomembno je, da preiskovalec navede metodo, s katero je bila ocena stopnje zožitve na UZ izračunana (ECST, NASCET). Digitalna subtraksijska angiografija (DSA) ni metoda izbora za odkrivanje karotidne bolezni. Pri bolnikih, pri katerih se načrtuje karotidna endarteriektomija, je priporočljivo, da oceno zožitve na UZ potrdimo s CTA, MRA ali ponovnim UZ karotidnih arterij s strani drugega preiskovalca. Pri bolnikih, pri katerih se načrtuje KAS, je priporočljivo, da UZ preiskavi sledita CTA ali MRA, ki omogočata oceno aortnega loka ter ekstra- in intrakranialnega ožilja (2,5).

Pri bolnikih z asimptomatsko 50 do 60-% zožitvijo NKA, ki bi v prihodnosti lahko bili kandidati za karotidno endarteriektomijo ali KAS, je smiselno spremljanje z UZ enkrat letno (5). Vsak bolnik z asimptomatsko zožitvijo NKA potrebuje tudi klinični in nevrološki pregled.

MEDIKAMENTOZNO ZDRAVLJENJE

BMT oziroma obvladovanje dejavnikov tveganja je prvi korak pri zdravljenju asimptomatske zožitve NKA. Spremembe življenjskega sloga, vključno z izgubo teže, prehrano, bogato s sadjem in zelenjavo, ter redno vadbo, so bistvene za obvladovanje ateroskleroze in zmanjšanje tveganja za možgansko kap in druge žilne dogodke (2,5). Bolniki z asimptomatsko zožitvijo NKA sodijo med zelo ogrožene za možgansko-žilne dogodke, zato je priporočena ciljna vrednost LDL holesterola pod 1,4 mmol/L (6). Za doseganje ciljnih vrednosti se priporočajo visoko učinkoviti statini brez ali v kombinaciji z ezetimibom. Če imajo bolniki na maksimalnih odmerkih teh zdravil vrednosti LDL holesterola nad 2,6 mmol/L ali statinov ne prenašajo, pride v poštev uvedba inhibitorjev PCSK9, ki jih odobri lipidni konzilij. Smernice ESC za preventivo kardiovaskularnih bolezni iz leta 2021 priporočajo vrednosti sistoličnega krvnega tlaka pod 130 mmHg, če bolniki to prenašajo, razen pri bolnikih, starih ≥ 70 let, kjer je priporočena vrednost sistoličnega krvnega tlaka pod 140 mmHg. Priporočena vrednost diastoličnega krvnega tlaka je pri vseh bolnikih pod 80 mmHg (6). Podobne ciljne vrednosti najdemo tudi v zadnjih smernicah ESC za arterijsko hipertenzijo iz leta 2024 s poudarkom, da pri krhkih bolnikih, starejših od 85 let, ali pri bolnikih z ortostatsko hipotenzijo, uporabimo princip ALARA (angl. *As Low As Reasonably Achievable*) (7). Za sladkorne bolnike z asimptomatsko zožitvijo NKA je priporočena optimalna urejenost krvnega sladkorja. Pri bolnikih z ≥ 50 -% asimptomatsko zožitvijo NKA se priporoča uvedba aspirina 100 mg dnevno. V primeru neprenašanja aspirina, se priporoča klopidoogrel 75 mg dnevno (5).

KAROTIDNA ENDARTERIEKTOMIJA IN KAROTIDNA ANGIOPLASTIKA S STENTIRANJEM

V skladu s smernicami Evropskega združenja za žilno kirurgijo (ESVS) iz leta 2023 je karotidna endarteriektomija možna pri bolnikih s 60 do 99-% zožitvijo, kirurškim tveganjem ≤ 3 % in pričakovano življenjsko dobo, daljšo od 5 let, ki imajo eno ali več značilnosti, ki so povezane s povečanim tveganjem za možgansko kap. Te značilnosti so prisotnost mikroembolizmov na transkranijski Dopplerjevi sonografiji, eholucenca plakov na UZ vratnih arterij, nemi embolični infarkti na CT ali MR možganov, napredovanje karotidne zožitve, zmanjšana cerebrovaskularna rezerva, veliko maščobno jedro plaka, razjeda karotidnih plakov in krvavitev znotraj plaka na MR. Do stopnje zožitve in tveganja za možgansko kap se v smernicah niso opredelili, saj so dosedanje študije pokazale različne rezultate. Kot alternativa karotidne endarteriektomije se priporoča KAS, tudi pri tistih z višjim tveganjem za zaplete med karotidno endarteriektomijo (5).

Pridružene bolezni, ki so povezane z višjim tveganjem za zaplete med karotidno endarteriektomijo, so koronarna srčna bolezen, srčno popuščanje (iztisni delež < 30 %, patološki stresni test), arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen (SB), zlasti SB, zdravljena z inzulinom, dihalna odpoved (zlasti KOPB), huda ledvična okvara, znana PAOB in kajenje. Anatomske spremembe, ki so povezane z višjim tveganjem za zaplete med karotidno endarteriektomijo, so traheostomija, kontralateralna pareza rekurentnega laringealnega živca, visoka karotidna bifurkacija (C2 ali več), kontralateralna zapora NKA, zmerne (50–69 %) zožitve (v primerjavi s 70–99 %) in nezadostna intrakranialna kolateralna prekrvavitev. Dejavniki, ki pa so povezani z večjim tveganjem za zaplete med KAS, so izrazita aortna

elongacija (zlasti aortni lok tipa III), stenoza leve NKA, angulacija karotidne bifurkacije, kalcifikacija aortnega loka, izrazita (zlasti cirkumferencialna) kalcifikacija plaka, zožitev dolgega segmenta (> 10 mm) in prosto plavajoči tromb (8). Odločitev o zdravljenju bolnika z asimptomatsko zožitvijo NKA (KAS, karotidna endarteriektomija ali BMT) zato temelji na multidisciplinarni obravnavi, vsekakor pa je potrebno upoštevati tudi želje bolnika (5).

Trenutne smernice temeljijo na več randomiziranih študijah. Tri randomizirane kontrolirane študije, izvedene v devetdesetih letih prejšnjega stoletja, so preučevale, ali lahko karotidna endarteriektomija zmanjša tveganje za možgansko kap pri bolnikih z asimptomatsko karotidno zožitvijo, in sicer študije VA *Cooperative Study Group* (1993), ACAS (1995) in ACST-1 (2010). V te študije so pretežno vključevali bolnike s $\geq 50\%$ zožitvijo, čeprav ACST-1 ni imel fiksne minimalne meje. V vseh teh študijah so poročali o pomembni koristi karotidne endarteriektomije. Glavna omejitev v vseh študijah je ta, da BMT ni bilo dobro uveljavljeno. Čeprav je medikamentozno zdravljenje v študiji ACAS vključevalo le aspirin, trenutni koncept BMT vključuje tudi hipolipemike, optimalno zdravljenje komorbidnosti, kot sta SB in arterijska hipertenzija, ter spremembo življenjskega sloga, vključno s prenehanjem kajenja in uživanja alkohola, zdravo prehrano ter gibanjem (1).

Štiri randomizirane kontrolirane študije so primerjale varnost in učinkovitost KAS s karotidno endarteriektomijo, in sicer študije SAPHIRE (2008), CREST-1 (2010), ACT-1 (2016) in ACST-2 (2021). Nobena od teh študij ni pokazala razlike v stopnjah dogodkov med karotidno endarteriektomijo in KAS, kar dokazuje, da je stentiranje karotidne arterije razumna alternativa endarteriektomiji (1). Metaanaliza zgoraj naštetih študij je sicer pokazala pomembno višji odstotek vseh možganskih kapi (predvsem zaradi manjših kapi) in vseh možganskih kapi + smrti v prvih 30 dneh po KAS ter pomembno višji odstotek miokardnih infarktov v prvih 30 dneh po karotidni endarteriektomiji, medtem ko v ostalih opazovanih dogodkih ni bilo pomembnih razlik (smrt in/ali onesposablajoča možganska kap) (5).

Študija SPACE-2 je randomizirana kontrolirana študija s tremi skupinami, ki je primerjala karotidno endarteriektomijo in KAS z BMT. Študija je bila predčasno prekinjena, ker ni bilo mogoče vključiti dovolj bolnikov. Med 513 analiziranimi bolniki je bila 30-dnevna pojavnost možganske kapi in smrti 2,5 % tako za karotidno endarteriektomijo kot za KAS. Po enem letu je bil delež dogodkov (periproceduralna možganska kap ali smrt in kakršna koli ipsilateralna ishemična možganska kap) enak v vseh skupinah (karotidna endarteriektomija 2,5 %, KAS 3,0 %, BMT 0,9 %; $p = 0,530$) (8).

Čeprav smernice priporočajo revaskularizacijo, ta priporočila temeljijo na starejših študijah. Trenutno še potekata dve randomizirani kontrolirani študiji CREST-2 in ECST-2. V študijo ECST-2 so vključeni bolniki, stari ≥ 18 let z asimptomatsko karotidno zožitvijo ali s simptomatsko karotidno zožitvijo $\geq 50\%$ (NASCET), pri katerih je 5-letno tveganje za ipsilateralno možgansko kap, ocenjeno z lestvico CAR (angl. *Carotid Artery Risk score*), $< 20\%$ (nizko-zmerno tveganje). 429 bolnikov je naključno razporejenih v dve skupini. Prva skupina prejema samo BMT, druga BMT v kombinaciji z revaskularizacijo (karotidna endarteriektomija ali KAS). Letos so bili objavljeni rezultati po dveh letih spremljanja. Rezultati kažejo, da revaskularizacija v kombinaciji z BMT ni pomembno vplivala na boljši klinični izhod pri bolnikih s pomembno zožitvijo NKA in nizkim do zmernim 5-letnim tveganjem za možgansko kap. Po dveh letih spremljanja ni bilo pomembnih razlik med skupinama glede pojavnosti periproceduralnih smrti, možganskih kapi ali miokardnih infarktov, kakor tudi ne v pojavnosti smrti vseh vzrokov, vseh možganskih kapi, TIA ali miokardnih infarktov. Študija še vedno poteka, morda bodo podatki po petih letih pokazali drugačne trende. Kljub temu se zdi, da bi nekatere podskupine z višjim tveganjem (npr. bolniki s hitro ponovitvijo simptomov) lahko imele korist od revaskularizacije (9). V študijo CREST-2 so vključeni bolniki s $\geq 70\%$ (NASCET) asimptomatsko zožitvijo NKA. Bolniki so bili naključno razporejeni v dve skupini. Ena skupina primerja BMT z BMT v kombinaciji s KAS in druga BMT z BMT v kombinaciji karotidno endarteriektomijo. Primarni opazovani cilj je delež vseh možganskih kapi in smrti v prvih 44 dneh ter kasnejša ipsilateralna možganska kap v obdobju do 4 let. V študijo je vključenih več kot 2000 bolnikov, rezultati študije pa še niso objavljeni (1).

OBRAVNAVA NERAZPOČENIH ZNOTRAJLOBANJSKIH ANEVRIZEM

Naključno odkrite nerazpočene znotrajlobanjske anevризme (nZA) so zaradi povečane dostopnosti do slikovnih preiskav relativno pogosta najdba. Verjetnost razpoka je v večini primerov nizka, vendar pa je treba najti tiste bolnike, ki imajo povečano verjetnost za razpok ter posledično subarahnoidno krvavitev (SAK), saj lahko ta povzroči trajno nevrološko okvaro ali celo smrt. Treba se je zavedati, da tudi pri elektivni oskrbi lahko pride do zapletov in nevroloških okvar, zato je treba bolnike skrbno izbrati ter pretehtati tveganja in koristi.

Anevrizma je izboklina v žilni steni, ki nastopi zaradi oslabelosti le-te. Najpogosteje se pojavi na razcepišču arterije. Ocenjena prevalenca nZA v splošni populaciji je 3 %. Večjo prevalenco opažamo pri ženskah, bolnikih, ki so starejši od 30 let, pri osebah, ki imajo družinsko anamnezo anevrizem ali SAK in pri bolnikih s policistično boleznijo ledvic (10). Verjetnost za razpok anevrizme je majhna, saj zakrvari manj kot 1 % anevrizem (11). Dejavniki tveganja za razpok nZA so nižja starost, kajenje, hipertenzija, ženski spol, rast in morfologija anevrizme, predhodna SAK ali SAK v družini (12).

Večina ZA je asimptomatskih in so naključne najdbe, glavobol je pogost simptom, ki ga navajajo bolniki z odkritimi anevrizmami, vendar ta v večini primer ni povezan s samo anevrizmo. Pozorni moramo biti na anamnezo nenadno nastalega zelo močnega glavobola, ki se pojavi ob razpoku anevrizme. V redkih primerih lahko zaradi masnega efekta ob rasti anevrizme posteriorne komunikantne arterije pride do (sub)akutne ipsilateralne okvare III. možganskega živca, kar je indikacija za oskrbo anevrizme (10).

DIAGNOSTIKA

Večino anevrizem odkrijemo naključno. Za diagnostiko in spremljanje se uporabljajo CTA, MRA TOF in DSA. Z razvojem sodobnih aparatov imata tako CTA kot MRA dobro občutljivost za odkrivanje anevrizem, občutljivost se zmanjša pri anevrizmah, manjših od 3 mm. MRA na aparatu z močnejšim poljem (3T) dodatno poveča občutljivost pri manjših anevrizmah. Za spremljanje anevrizem se običajno uporablja MRA TOF, saj se s tem izognemo rentgenskemu sevanju in aplikaciji kontrasta. Na MRA ni prisotnih artefaktov zaradi vstavljenega materiala po oskrbi anevrizme. Zlati standard ostaja preiskava DSA, kjer se je občutljivost za zaznavo manjših anevrizem (< 3 mm) še dodatno povečala z razvojem tridimenzionalne (3D) rotacijske angiografije. DSA omogoča tudi dober prikaz perforatorjev in manjših žil, treba pa se je zavedati, da gre za invazivni diagnostični postopek, ki ima možne resne zaplete, kot so reakcija na kontrast, poškodba žile, ruptura anevrizme in ishemična kap (12).

PRESEJANJE BOLNIKOV

Presejanje za ZA je smiselno pri družinah, kjer je odkrita ZA pri več kot enem družinskem članu, bolnikih z avtosomno policistično boleznijo ledvic, Ehler-Danlos sindromu tipa IV, mikrocefalno osteodisplastično pritlikavostjo in pri osebah, ki imajo povišano tveganje za razvoj anevrizem (koarktacija aorte, bikuspidalna aortna zaklopka). Pri sorodnikih bolnikov v prvem kolenu, ki so doživeli SAK, najdemo nZA pri 4 %, zato je slikovno presejanje smiselno tudi pri njih (12).

VERJETNOST RAZPOKA

Obstajata dve veliki študiji, kjer so spremljali verjetnost za razpok nZA, in sicer ISUIA (angl. *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*), kjer so avtorji spremljali 5-letno verjetnost razpoka anevrizme pri 2686 bolnikih in UCAS (angl. *Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan*), kjer so spremljali podatke in verjetnost za razpok v enem letu pri 6697 bolnikih. Podatki študij so povzeti v tabeli 1 (13,14).

Tabela 1: Verjetnost razpoka nZA v pet (študija ISUIA) in enem letu (študija UCAS) (13,14)

ISUIA					
Velikost anevrizme (mm)	< 7 mm		7-12 mm	13-24 mm	>25 mm
Verjetnost za razpok v 5 letih glede na lokacijo	brez predhodne SAK	predhodna SAK			
Sprednje povirje (ACM, ACA, ACI, AComMA)	0 %	0 %	0 %	3,0 %	6,4 %
Kavernozni del	0 %	1,5 %	2,6 %	14,5 %	40 %
Zadnje povirje / PComA	2,5 %	3,4 %	14,5 %	18,4 %	50 %
UCAS					
Velikost anevrizme (mm)	5–6	7-9	10–24	≥ 25	
Verjetnost za razpok v 1 letu	1,1 %	3,4 %	9,1 %	76,3 %	

Na podlagi skupne analize šestih študij, vključno z zgoraj omenjenima, so avtorji razvili točkovnik PHASES, ki na podlagi šestih dejavnikov (**P**opulacija, **H**ipertenzija, **A**ge (starost), **S**ize (velikost), **E**arlier SAH (prebolela SAK), **S**ite (lokacija anevrizme) napove 5-letno verjetnost razpoka anevrizme. Povečano verjetnost za razpok anevrizme naj bi imeli bolniki, ki zberejo najmanj 3 točke (15).

Tabela 2: točkovnik PHASES: 5-letna verjetnost razpoka anevrizme (15)

dejavnik tveganja		točke	seštevek točk	verjetnost razpoka
Populacija	Finska/Japonska	3	0	0,4 %
	Ostali	0		
Hipertenzija	Da	1	1	0,4 %
	Ne	0	2	0,7 %
Starost	< 70 let	0	3	0,9 %
	≥ 70 let	1	4	1,3 %
Velikost anevrizme	< 7 mm	0	5	1,7 %
	7–9,9 mm	3	6	1,7 %
	10–19,9 mm	6	7	2,4 %
	≥ 20 mm	10	8	3,2 %
Predhodna SAK	Da	1	9	4,3 %
	Ne	0	10	5,3 %
Mesto anevrizme	ICA	0	11	7,2 %
	ACM	2	12	17,8 %
	AComA, AcomP, posteriorna cirkulacija	4	≥13	>17,8 %
Seštevek točk (0–22):				

Zanimivo je, da v študiji PHASES spol, kajenje in število anevrizem niso imeli vpliva na verjetnost razpoka, čeprav druge študije to potrjujejo (16). Slabost točkovnika PHASES je, da ne upošteva tveganja zapletov ob oskrbi anevrizem, kar pa upošteva točkovnik UIATS, na podlagi česar se lažje odločimo glede konservativnega ali invazivnega zdravljenja (slika 1). Individualno odločitev glede zdravljenja lahko sprejmemo, kadar je razlika v seštevku točk za eno ali drugo možnost ≥ 3 točk (13).

Patient	Age (single)	< 40 years	4	☐	
		40-60 years	3		
		61-70 years	2		
		71-80 years	1		
		> 80 years	0		
	Risk factor incidence (multiple)	Previous SAH from a different aneurysm	4	☐	
		Familial intracranial aneurysms or SAH	3		
		Japanese, Finnish, Inuit ethnicity	2		
		Current cigarette smoking	3		
		Hypertension (systolic BP > 140 mm Hg)	2		
		Autosomal-polycystic kidney disease	2		
		Current drug abuse (cocaine, amphetamine)	2		
		Current alcohol abuse	1		
	Clinical Symptoms related to UIA (multiple)	Cranial nerve deficit	4	☐	
		Clinical or radiological mass effect	4		
Thromboembolic events from the aneurysm		3			
Epilepsy		1			
Other (multiple)	Reduced quality of life due to fear of rupture	2	☐		
	Aneurysm multiplicity	1			
Life expectancy due to chronic and/or malignant Diseases (single)	< 5 years	4	☐		
	5 - 10 years	3			
	> 10 years	1			
Comorbid disease (multiple)	Neurocognitive disorder	3	☐		
	Coagulopathies, thrombophilic diseases	2			
	Psychiatric disorder	2			
Aneurysm	Maximum diameter (single)	≤ 3.9 mm	0	☐	
		4.0-6.9 mm	1		
		7.0-12.9 mm	2		
		13.0-24.9 mm	3		
		≥ 25 mm	4		
	Morphology (multiple)	Irregularity or lobulation	3	☐	
		Size ratio > 3 or aspect ratio > 1.6	1		
	Location (single)	BasA bifurcation	5	☐	
		Vertebral/basilar artery	4		
		AcomA or PcomA	2		
Other (multiple)	Aneurysm growth on serial imaging	4	☐		
	Aneurysm de novo formation on serial imaging	3			
	Contralateral stenooclusive vessel disease	1			
Treatment	Age-related risk (single)	< 40 years	0	☐	
		41-60 years	1		
		61-70 years	3		
		71-80 years	4		
		> 80 years	5		
	Aneurysm size-related risk (single)	< 6.0 mm	0	☐	
		6.0-10.0 mm	1		
		10.1-20.0 mm	3		
> 20 mm		5			
Aneurysm complexity-related risk	High	3	☐		
	Low	0			
Intervention-related risk	Constant*		☐		
				☐	☐
				Favors UIA repair	Favors UIA conservative management

Slika 1. točkovnik UIATS (13)

ZDRAVLJENJE NZA

Odločanje glede načina in časa zdravljenja nZA je predmet številnih dilem in študij. Treba je skrbno pretehtati med verjetnostjo za razpok anevrizme in tveganjem, ki ga prinaša poseg. Ker je odločitev velikokrat zahtevna, je priporočena obravnava bolnika na multidisciplinarnem konziliju. ESO priporoča oskrbo nZA, kadar je 5-letna verjetnost razpoka večja od tveganja za zaplete pri oskrbi anevrizme (17).

Naključno ugotovljene anevrizme, manjše od 5 mm brez pridruženih dejavnikov tveganja, se večinoma spremljajo. Običajno se enkrat letno opravi kontrolna MRA TOF. Nekateri ob novoodkritih majhnih anevrizmah svetujejo prvo kontrolno slikovno diagnostiko po pol leta zaradi možnosti hitre rasti. Priporočen je nadzor nad dejavniki tveganja, kot sta arterijska hipertenzija in opustitev kajenja. Bolnike je potrebno poučiti, da v primeru nenadnega novonastalega močnega glavobola obiščejo urgentno službo (10). Če se odločimo za oskrbo anevrizme, je treba izbrati med kirurškim ali endovaskularnim zdravljenjem.

ENDOVASKULARNA OSKRBA NZA

Endovaskularna oskrba nZA je doživela velik napredek v začetku devetdesetih s prihodom platinastih žičk, ki se odklopijo z elektrolizo. Poseg poteka v splošni anesteziji, bolniku se pod rentgensko kontrolo kateterizira anevrizmatska vreča in se nato izpolni z žičnimi zankami, kar vodi v trombozo anevrizmatske vreče in izključitev iz obtoka. Težava nastopi pri bolnikih z velikimi anevrizmami in anevrizmami s širokim vratom. Za ta namen so bile razvite dodatne napredne tehnike, kot so podpora z balonom, stentiranje, preusmerjevalci pretoka in posebne žičnate kletke (WEB-IT), ki se lahko vstavijo v anevrizmatsko vrečo. Bolniki, ki so zdravljeni s temi tehnikami, potrebujejo pred posegom ustrezno pripravo, saj je pri nekaterih potrebno uvesti antiagregacijsko zdravljenje glede na način oskrbe (10). Najpogostejši zaplet pri endovaskularni oskrbi je ruptura anevrizme, tveganje znaša 2–3 % in ima visoko smrtnost, saj ena tretjina bolnikov rupture ne preživi. Zato je pomembna pravilna izbira tehnike in materiala ter dobra izurjenost izvajalca posega (11).

KIRURŠKA OSKRBA NZA

Pri kirurški oskrbi kirurg običajno postavi kirurško sponko na vrat anevrizme, v redkih primerih pa se uporabi ovijanje ali okluzija z obvodom. Je učinkovita metoda zdravljenja, saj se izključenost anevrizme iz obtoka doseže v več kot 90 %. Večje tveganje za zaplete imajo bolniki z anevrizmami, ki so večje od 12 mm, anevrizme v zadnji cirkulaciji in starejši od 50 let (AHA). Glede na nekatere podatke so kirurško oskrbljene anevrizme v višjem odstotku (80 % proti 57 %) izključene iz obtoka v primerjavi z endovaskularno oskrbo ob slikovni kontroli po enem letu. Je pa bila pri kirurški oskrbi prisotna daljša hospitalizacija, opažali so tudi več nevroloških zapletov, stopnja resnih nevroloških okvar in smrtnosti (mRS > 2) pa je bila pri obeh skupinah podobna (18).

POGOSTOST ZAPLETOV PRI OSKRBI NZA

Sistematični pregled in metaanaliza, ki je zajemala več kot milijon bolnikov, je pokazala, da je stopnja zapletov pri endovaskularni oskrbi 4,96-% in smrtnost 0,3-%, pri kirurški oskrbi pa 8,34 % in 0,1 %. Uporaba stentov in preusmerjevalcev pretoka je povezana s povečano verjetnostjo za zaplete (19).

ZAKLJUČEK

Obravnava asimptomatske karotidne stenoze je danes zahtevna predvsem zaradi bistveno zmanjšane tveganja za možgansko kap ob optimalni medikamentozni terapiji. Revaskularizacijski posegi, kot sta karotidna endarteriektomija in angioplastika s stentiranjem, imajo omejene koristi in so upravičeni le pri skrbno izbranih bolnikih z višjim tveganjem. Odločanje o načinu zdravljenja mora temeljiti na individualni oceni bolnika, upoštevanju anatomske značilnosti, pridruženih bolezni, kirurškega tveganja ter želji bolnika. Potekajoče randomizirane študije (CREST-2, ECST-2) bodo verjetno prinesle jasnejša priporočila za prihodnje smernice in pomagale bolje opredeliti podskupine bolnikov, ki bi lahko imele največ koristi od revaskularizacije.

Obravnava bolnikov z nZA je kompleksna in potrebuje multidisciplinarni pristop. Pri načrtu zdravljenja je treba pretehtati tveganje za zaplete in verjetnost razpoka anevrizme. Upoštevati je treba pridružene bolezni in dejavnike tveganja bolnika, starost in značilnosti anevrizme. Pri odločitvi nam lahko pomagajo točkovniki, kot sta PHASES in UIATS. Bolniku je pred odločitvijo za zdravljenje treba predstaviti možnosti zdravljenja in možne zaplete.

LITERATURA

1. Sudheer PVDMS. Asymptomatic Carotid Stenosis Several Guidelines with Unclear Answers. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022 Jan;25(2):171–6.
2. Kelsey E. Koch; Fabio Ramponi. Asymptomatic Carotid Artery Stenosis [Internet]. [cited 2025 Aug 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK615139/>
3. Chang RW, Tucker LY, Rothenberg KA, Lancaster E, Faruqi RM, Kuang HC, et al. Incidence of Ischemic Stroke in Patients with Asymptomatic Severe Carotid Stenosis Without Surgical Intervention. *JAMA.* 2022 May 24;327(20):1974–82.
4. De Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: An individual participant data meta-analysis. *Stroke.* 2010 Jun;41(6):1294–7.
5. Naylor R, Rantner B, Ancetti S, de Borst GJ, De Carlo M, Halliday A, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2023 Jan 1;65(1):7–111.
6. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 42, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2021. p. 3227–337.
7. McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Vol. 45, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2024. p. 3912–4018.
8. Eckstein HH, Kühnl A, Berkefeld J, Lawall H, Storck M, Sander D. Diagnostik, therapie und nachsorge der extrakraniellen karotisstenose. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Nov 20;117(47):801–7.
9. Donners SJA, van Velzen TJ, Cheng SF, Gregson J, Hazewinkel AD, Pizzini FB, et al. Optimised medical therapy alone versus optimised medical therapy plus revascularisation for asymptomatic or low-to-intermediate risk symptomatic carotid stenosis (ECST-2): 2-year interim results of a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol.* 2025 May 1;24(5):389–99.
10. Nguyen TN. Management of Unruptured Intracranial Aneurysms and Brain Arteriovenous Malformations. *Continuum (N Y).* 2023 Apr;29(2):584–604.
11. Pretnar-Oblak J, Fabjan M, Ivanušič K. Sodobna obravnava nerazpočenih znotrajlobanjskih anevrizem = Modern treatment of asymptomatic cerebral aneurysms. In: Pretnar-Oblak J, Šteblaj S, editors. *Žilna nevrologija III: slikovna diagnostika pri bolniku z možgansko kapjo. Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center; Združenje nevrologov Slovenije - Slovensko zdravniško društvo; Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta; 2019. p. 72–85.*
12. Thompson BG, Brown RD, Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockcroft KM, Connolly ES, et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2015 Aug 1;46(8):2368–400.
13. Etminan N, Brown RD, Beseoglu K, Juvela S, Raymond J, Morita A, et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score. *Neurology.* 2015 Sep 8;85(10):881–9.
14. The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort. *New England Journal of Medicine.* 2012 Jun 28;366(26):2474–82.
15. Greving JP, Wermer MJH, Brown RD, Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014 Jan;13(1):59–66.
16. Can A, Castro VM, Ozdemir YH, Dagen S, Yu S, Dligach D, et al. Association of intracranial aneurysm rupture with smoking duration, intensity, and cessation. *Neurology.* 2017 Sep 26;89(13):1408–15.
17. Etminan N, de Sousa DA, Tiseo C, Bourcier R, Desal H, Lindgren A, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of unruptured intracranial aneurysms. *Eur Stroke J.* 2022 Sep 1;7(3):V.
18. Darsaut TE, Findlay JM, Bojanowski MW, Chalaala C, Iancu D, Roy D, et al. A Pragmatic Randomized Trial Comparing Surgical Clipping and Endovascular Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms. *American Journal of Neuroradiology.* 2023 Jun;44(6):634–40.
19. Algra AM, Lindgren A, Vergouwen MDI, Greving JP, van der Schaaf IC, van Doormaal TPC, et al. Procedural Clinical Complications, Case-Fatality Risks, and Risk Factors in Endovascular and Neurosurgical Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms. *JAMA Neurol.* 2019 Mar 1;76(3):282.

ZDRAVLJENJE NAPREDOVALE PARKINSONOVE BOLEZNI

Dejan Krajnc

Klinika za nevrologijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Parkinsonova bolezen je nevrodegenerativna bolezen, za katero ne poznamo vzročnega zdravljenja. Bolezen pri večini bolnikov po nekaj letih preide iz začetne v napredovalo fazo. Enotne definicije, ki bi opredeljevala napredovalo Parkinsonovo bolezen (NPD) ni. Med klinično najbolj uporabnimi in enostavnimi je pravilo 5-2-1. Zlati standard farmakološkega zdravljenja je levodopa, ki pa v napredovali fazi med drugim zaradi pulzne stimulacije dopaminskih receptorjev povzroča motorične zaplete, med katere prištevamo motorična nihanja in diskinezije. Ob pojavu motoričnih nihanj skušamo sprva s prilagoditvijo terapije. Ko s tem motoričnih zapletov ne zmoremo več učinkovito blažiti in le-ti pomembno vplivajo na kakovost življenja, imamo na voljo napredne oz. kontinuirane načine zdravljenja, ki vključujejo 4 tipe črpalk in globoko možgansko stimulacijo. Vse učinkovito in dolgoročno skrajšajo dnevne čase izklopov in blažijo diskinezije. Vplivajo tudi na nekatere nemotorične simptome. Globoka možganska stimulacija je zaprt sistem. Je najinvazivnejša z najstrožjimi vključitvenimi kriteriji. Črpalke zahtevajo rokovanje s priborom in skrb za higieno, pomemben je tudi estetski vidik. Infuziji intestinalnega gela levodope/karbidope in levodope/karbidope/entakapona zahtevata izpeljavo gastrostome. Kontinuirana subkutana infuzija apomorfina je najmanj uporabljana. Najnovejša je subkutana infuzija foslevodope/foskarbidope, katere uvedba je najhitrejša. Izbira ustreznega načina je odvisna od dostopnosti posamezne oblike zdravljenja, izkušenj nevrologa, indikacijah/kontraindikacijah, profila simptomov, starosti in osebnih preferenc bolnika. Pomembno je ujeti t.i. okno priložnosti, ko ima bolnik z razvitimi motoričnimi nihanji največjo korist od posamezne metode. Prepozno uvajanje ponavadi nima želenega učinka. Možne so tudi kombinacije in zamenjave v primeru neučinkovitosti ali nevzdržnih stranskih učinkov. Vsekozi je treba podpirati tudi nefarmakološke ukrepe in v terminalni fazi skrbeti za učinkovito paliativno oskrbo.

Ključne besede: Napredovala Parkinsonova bolezen, motorična nihanja, diskinezije, kontinuirano dopaminergično zdravljenje

1 UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) je ena izmed najhitreje rastočih nevroloških bolezni (1,2). Še vedno ne poznamo vzroka in posledično tudi ne vzročnega zdravljenja, ki bi ustavilo ali upočasnilo napredovanje te neurodegenerativne bolezni. Zdravljenje tako v največji meri temelji na blažitvi simptomov bolezni. V začetni fazi bolezni se poslužujemo farmakoloških ukrepov, ob čemer želimo z zdravili nadomestiti dopaminergični primanjkljaj. Od vseh zdravil z dopaminergičnim učinkom ostaja najučinkovitejše zdravilo levodopa. Predstavlja zlati standard farmakoterapije in praktično vsi bolniki tekom zdravljenja prejemajo to zdravilo. Dileme, da je treba z zdravljenjem pričeti točno takrat, ko bolnik zdravljenje potrebuje, ni več (3). Na začetku zdravljenja je učinek levodope jasen in stabilen, vendar dolgotrajno zdravljenje z levodopo predvsem zaradi napredovanja neurodegeneracije in farmakokinetičnih lastnosti levodope (kratek razpolovni čas 90 min, pulzno odmerjanje) povzroči, da se plazemska nihanja koncentracije precej bolj odražajo v kliničnem učinku. Od dodatnih vzrokov so pomembni še farmakodinamični učinki (nefiziološka stimulacija dopaminergičnih receptorjev povzroči spremembo občutljivosti in odgovor na zdravila), pomembna pa je tudi vloga prebavnega trakta (počasno praznjenje želodca, prekomerni proksimalni razrast bakterij, zaprtje). Vsi ti vzroki so povezani s pojavom motoričnih zapletov, med katere prištevamo motorična nihanja in diskinezije. Po raziskavah bo 50-80% bolnikov po 5 letih zdravljenja razvilo motorične zaplete (4). Razvoj diskinezij ni povezan samo s trajanjem zdravljenja z levodopo, kot je veljajo še nedavno, temveč bolj s trajanjem bolezni in višjim dnevnim odmerkom levodope (5). Pomemben dejavnik je tudi starost. 5 letno tveganje za razvoj diskinezij je kar 50% pri tistih, ki so zboleli med 40. in 59. letom v primerjavi s 16% pri tistih, ki so zboleli po 70. letu starosti (6).

Trenutno ni splošno sprejete definicije napredovale Parkinsonove bolezni (NPB). Vzrok je v naravi same bolezni, ki kaže precejšnjo klinično in patofiziološko variabilnost med posameznimi bolniki. Prav tako zaenkrat nimamo zanesljivih in dostopnih biomarkerjev, ki bi bili pri tem v pomoč. Različne definicije se opirajo na pojav določenih kliničnih značilnosti in mejnikov bolezni (npr. pojav motoričnih zapletov, pogostejši padci, pojav kognitivnega upada ipd.) (7). V širšem pomenu lahko o NPB govorimo ob pojavu vsaj ene od naslednjih stanj: 1. napredovala prizadetost zaradi bolezni, ki vpliva na samostojnost kljub terapiji z levodopo, 2. takšno poslabšanje posturalne stabilnosti, ki bolnika prisili k previdnejši hoji, 3. pojav zamrznitev, ki ovirajo hojo, 4. izrazita posturalna deformacija oz. sključenost, 5. prisotnost zapletov v povezavi z jemanjem levodope (nihanj, diskinezij, psihoz), ki postanejo glavni fokus zdravljenja (8). V kliničnih raziskavah se za opredelitev bremena bolezni pogosto uporabljata znani lestvici Hoehna in Yahra ter enotna ocenjevalna lestvica za PB (ang. MDS-UPDRS).

Med bolj uporabnimi, predvsem glede odločitve za uporabo naprednih načinov zdravljenja NPB, je definicija pridobljena s pomočjo Delphi konsenza mednarodnega panela strokovnjakov s področja motenj gibanja, kjer so definirali 15 klinično relevantnih indikatorjev napredovale PB razdeljenih med motorične simptome, nemotorične simptome in funkcionalne okvare. Sedem od teh so opredelili kot lastnosti bolnikov z NPB, ki so primerni za napredne oblike zdravljenja (motorični: moteče diskinezije in obdobja izklopov, vsaj 2 uri izklopov na dan, posturalna nestabilnost v obdobju izklopa, boleča distonija, zamrznitve hoje v obdobjih izklopov; nemotorični: motnje nočnega spanja; funkcionalna okvara: motene dejavnosti vsakodnevnega življenja) (9). Iz teh kriterijev so z namenom poenostavitve pri odločanju za napredne oblike zdravljenja nato izbrali 3 objektivne motorične kriterije in razvili bolj poznano in poenostavljeno pravilo 5-2-1, ki opredeljuje NPB, če bolnik izpolnjuje vsaj enega izmed naslednjih kriterijev: 1. prejema levodopo ≥ 5 krat dnevno, 2. preživi ≥ 2 uri dnevno v izklopu, 3. ima ≥ 1 h dnevno moteče diskinezije (10,11). Isti konsenz je opredelil tudi profile bolnikov primernih za katero (takrat še treh) naprednih oblik zdravljenja ter kontraindikacije za posamezno obliko (9).

Smiselno je poudariti, da se je pri lestvicah, ki temeljijo na klinični oceni, potrebno zavedati, da 1. nekateri bolniki nikoli ne razvijejo motoričnih nihanj in diskinezij in 2. da je prisotnost teh simptomov odvisna od režima odmerjanja zdravil, kar nadalje omejuje natančnost v prepoznavi NPB (7).

Ne smemo zanemariti tudi nemotoričnih simptomov v napredovali fazi, ki so sicer lahko prisotni že leta pred motoričnimi, so nato v klinični fazi bolj ali manj izraženi, v napredovali fazi pa lahko imajo izrazit vpliv na bolnikovo kvaliteto življenja. Od nemotoričnih simptomov v NPB prevladajo vedenjske in kognitive težave, kar je povezano s pojavom psihoz in halucinacij (7). Nadalje je prag za pojav nevropsihiatričnih stranskih učinkov povezanih z dopaminergično terapijo v NPB precej nižji in nemalokrat je za obvladovanje psihiatričnih zapletov treba žrtvovati optimizacijo motoričnega stanja. S padci je pogosto povezana tudi avtonomna disfunkcija.

2 UKREPI V NPB

2.1 Medikamentozni ukrepi

Tekom celotnega poteka PB, predvsem pa ob pojavu motoričnih zapletov (kar še ne pomeni, da je bolezen že v napredovali fazi) se vedno, ne glede na izbiro naprednih načinov, poslužujemo farmakoloških prilagajanj.

Ob pojavu motoričnih nihanj ponavadi najprej prilagodimo odmerjanje levodope (večamo število dnevnih odmerkov dopaminergičnih zdravil z ali brez prilagoditve celokupnega dnevnega odmerka). Če še nismo, lahko dodajamo dopaminske agoniste peroralno (pramipeksol, ropirinol) ali v transdermalni obliki (rotigotin), ki imajo značilno daljše delovanje posameznega odmerka od levodope. K preparatom levodope lahko dodamo inhibitor katehol-O-metil transferaze (ang. COMT) v smislu kombinirane farmacevtske oblike (levodopa/karbidopa/entakapon) ali novejši v ločenem enkrat-dnevnem odmerjanju (opikapon). S tem izboljšamo farmakokinetiko levodope (izboljšamo biološko razpoložljivost levodope) na periferiji in podaljšamo čas delovanja posameznega odmerka ter s tem skrajšamo čas dnevnih izklopov in podaljšamo čas vklopov. O pojavu nihanj lahko ob levodopi predpišemo tudi novejši inhibitor monoaminske oksidaze B (ang. MAO-B) safinamid, ki v višjem 100 mg odmerku zaradi učinka na glutamatni sistem blaži tudi nemotorične simptome, predvsem bolečino (12).

Ob pojavu diskinezij, značilnih na vrhuncu delovanja levodope, je ponavadi prvi ukrep znižanje posameznih odmerkov levodope (z ali brez povečanja frekvence odmerjanja), vendar s tem tvegamo, da ob prenizkem posameznem odmerku levodope bolnik niti ne doseže praga za motorični vklop. Nižji odmerki prav tako delujejo krajši čas.

Tudi preparati levodope s podaljšanim sproščanjem so lahko učinkoviti, vendar obstaja nevarnost hujših diskinezij ob koncu dneva. Če se pojavijo diskinezije ob levodopi s podaljšanim sproščanjem, potem trajajo dlje, saj koncentracija zdravila v krvi počasneje pada.

Začasen antidiskinetičen učinek lahko pričakujemo ob dodatku amantadina.

2.2. Napredni (kontinuirani) načini zdravljenja

Z ožanjem terapevtskega okna na vrhu katerega po navadi na bolnika prežijo diskinezije, na dnu pa stanja motoričnega izklopa, je kljub zgoraj naštetim ukrepom bolnik vedno bolj dovzeten za motorična nihanja in nehotene zgbke. Ko s farmakološkimi ukrepi motoričnih zapletov ne zmoremo več učinkovito blažiti in le-ti pomembno vplivajo na kakovost življenja, imamo na voljo napredne načine zdravljenja, ki vključujejo črpalke (4 vrste) in globoko možgansko stimulacijo (GMS).

Vse metode so indicirane za obvladovanje motoričnih nihanj in/ali diskinezij, ko nadaljnja optimizacija peroralne/transdermalne terapije več ni učinkovita. Prav tako so približno enako učinkovite v skrajšanju časa izklopa (približno za 60-65%). Vse imajo tudi za posledico signifikantno zmanjšanje diskinezij in lahko izboljšajo tudi nemotorične simptome (13).

2.2.1 Subkutana infuzija apomorfina

Apomorfin se smatra kot prototip dopaminskega agonista pri zdravljenju PB. Kot levodopa in dopamin deluje kot potenten in širokospektralni dopaminski agonist na vse podtipne dopaminskih receptorjev, med drugim pa kaže tudi afiniteto do serotoninjskih in alfa adrenergičnih receptorjev (14). Smatra se kot edini analog s primerljivo učinkovitostjo levodopi (14). Peroralna uporaba je klinično omejena zaradi izdatnega metabolizma prvega prehoda in slabe gastrointestinalne absorpcije (15). Po subkutani aplikaciji omogoča znotraj 7-10 min antiparkinsonski učinek, ki traja približno uro in pol. Zato se lahko uporablja kot t.i. rešilna terapija motoričnih izklopov ali pa v obliki kontinuirane subkutane infuzije, kjer izdatno skrajša čase dnevnih izklopov in v primeru nadomestitve večine peroralnih zdravil tudi zmanjša diskinezije (14). Pred prihodom subkutane infuzije foslevodope, je kontinuirana subkutana infuzija apomorfina veljala za najmanj invazivno obliko zdravljenja NPB. Kljub temu je od naprednih načinov najredkeje uporabljena metoda, verjetno premalo (16). Med razlogi se ugotavljajo zapletena uvedba, spremljanje in stranski učinki (17).

Bolniki ponavadi koristijo učinke infuzije čez dan oz. 16 ur dnevno, v primerih z motečimi nočnimi izklopih tudi 24 ur dnevno. Po uvedbi se postopoma poskuša zmanjševati odmerke preostalih dopaminergičnih zdravil, v primeru motečih diskinezij predvsem levodopo. V idealnem primeru lahko bolnik levodopo opusti. Ob poslabšanjih ima bolnik na voljo dodatne odmerke.

Zapleti pri zdravljenju z apomorfinsko črpalko so povezani z učinkovino samo (motnja kontrole impulzov, halucinacije, prekomerna dnevna zaspanost, ortostatska hipotenzija) in samim načinom aplikacije (predsem podkožni vozliči na mestu aplikacije). Prav halucinacije in pojav podkožnih vozličev so najpogostejši vzroki za prekinitev zdravljenja s to metodo (18).

2.2.2 Infuziji intestinalnega gela levodopa/karbidopa in levodopa/karbidopa/entakapon

S pomočjo kontinuirane infuzije levodope na mesto absorpcije v začetni del tankega črevesa, premostimo dva glavna farmakokinetična razloga za pulzatilno stimulacijo dopaminergičnih receptorjev: 1. preprečimo nihanje koncentracije levodope v krvi, 2. izognemo se prehodu zdravila čez želodec in s tem učinku zakasnelega/počasnega praznjenja v NPB.

Aplikacija se izvaja s pomočjo zunanje črpalke, ki preko gastrostome in jejunalne cevke dovaja gel z levodopo/karbidopo ali levodopo/karbidopo/entakaponom. Prva je na tržišču že leta, druga je novejša in z dodatnim COMT inhibitorjem v mešanici gela omogoča zmanjšanje dnevnega odmerka levodope in s tem tudi volumen gela v kaseti iz 100 ml na 46 ml. Tudi črpalka je manjša. Oba načina sta v raziskavah izkazala učinkovitost pri zmanjšanju dnevnega časa izklopov in zmanjšanju diskinezij (19,20). Izboljšajo se lahko tudi nemotorični simptomi (21). Pri večini bolnikov sta primerni za dnevno (16 ur) odmerjanje, nekateri bolniki pa imajo koristi tudi od 24 urne uporabe (22).

Kot pri ostalih je tudi tu pomembna pravočasna uvedba zdravljenja. Želimo ujeti t.i. okno priložnosti. Upanje, da bomo s kontinuirano infuzijo levodopo ali dopaminskega agonista dosegli dobro stanje maksimalnega antiparkinsonskega učinka brez diskinezij se velikokrat izkaže za lažno. Diskinezije se namreč ponavadi pojavijo v napredovali fazi bolezni, kar se nemalokrat znižanje odmerka levodope ali vpeljava kontinuiranih načinov zdravljenja pokaže za kontraproduktivno. Pri napredovanju bolezni se namreč terapevtsko okno oži. Prag za razvoj diskinezij se niža in približuje tistemu za maksimalni antiparkinsonski učinek. V nadaljevanju bi torej za izogib diskinezijam morali dovesti suboptimalne odmerke zdravil. Torej kontinuirano zdravljenje izboljša le farmakokinetične vzroke za diskinezije (zgladi vrhunec), farmakodinamični vzrok (opisan zgoraj) pa ostane. To je vzrok, da so včasih diskinezije prisotne že v optimalnem stanju vklopa in v tem primeru tudi kontinuirani načini ne bodo pomagali (23).

Prednost obeh zdravljenj je, da starostne omejitve za uvedbo ni. Pomemben kognitivni upad in duševne težave so glavne ovire. Potreben je tudi invaziven operativni poseg izpeljave gastrostome. Nujno je osvojiti rokovanje s črpalko, sistemom gastrostome in jejunalne cevke ter skrb za higieno stome, zato je potrebno zanesljivo sodelovanje educiranega bolnika ali negovalca.

Zapleti so zgodnji, povezani s samim operativnim posegom (okužbe, perforacije) ter kasnejši (prekomerne granulacije okrog stome, vnetja). Znan metabolni zaplet je tudi polinevropatija, povezana s pomanjkanjem vitamina B12 (24). Druge težave vključujejo velikost in okornost črpalke, omejitve pri kopanju in težave pri potovanju zaradi potrebe po hladni shrambi.

Raziskava narejena na 103 slovenskih bolnikih na kontinuirani infuziji gela levodope/karbidope, ki so jih spremljali do 14 let, je pokazala, da kljub temu, da so stranski učinki terapije pogosti (najpogostejše povezani s samim zdravljenjem (48,0%), npr. diskinezije, psihoze, sledijo tiste povezane s PEG-om (32,4%) in tiste povezane s sistemom črpalke (19,6%), je bila z zdravjem povezana kvaliteta življenja na dolgi rok pomembno izboljšana (25).

2.2.3 Subkutana infuzija foslevodope/foskarbidope

Da bi raziskovalci povečali vodotopnost levodope, so razvili foslevodopo, ki je predzdravilo levodope. Po podkožni aplikaciji se z odstranitvijo fosfatne skupine pod vplivom encima alkalne fostataze hitro pretvori v aktivno obliko levodope. V primeru kontinuirane subkutane infuzije je tako na voljo konstantna količina levodope (26). Aplikacija preko črpalke in podkožne infuzije je namenjena 24 urni uporabi in je indicirana za zdravljenje motoričnih nihanj NPB. Uvedba terapije je hitra, lahko tudi na ambulantni način.

V randomizirani dvojno slepi raziskavi so dokazali, da subkutana infuzija foslevodope signifikantno izboljša čas dnevnega vklopa brez motečih diskinezij (1,75 ure v primerjavi z peroralno levodopo s takojšnjim sproščanjem) in signifikantno skrajša čas dnevnih izklopov (1,79 ure v primerjavi z peroralno levodopo s takojšnjim sproščanjem). Najpogostejši stranski učinki so bili povezani z infuzijskim mestom (eritem 27%, bolečina 26%, celulitis (19%) in edem (12%)), večina je bila nenevarnih in blagih do zmernih (27).

2.2.4 Globoka možganska stimulacija (GMS)

Za razvoj globoke možganske stimulacije je najbolj zaslužen razvoj stereotaktične nevrokirurgije. Z ablativnimi tehnikami so sprva zdravili različne motnje gibanja, psihiatrične motnje in kronično bolečino. Že od 30. let prejšnjega stoletja pa so intraoperativno pri ablativnih tehnikah za natančnejšo detekcijo patološkega žarišča in klinični učinek uporabljali tudi elektrostimulacijo. Izkazalo se je npr. da pri stimulaciji subtalamičnega jedra (STN) nizkofrekventno draženje nima vpliva na simptome PB, medtem ko frekvence 120-300 Hz simptome omilijo (28). Zaradi te izkušnje so nekateri kirurgi sicer začasne elektrode pustili in-situ za nekaj tednov, da bi lažje ocenili optimalno tarčo in učinek lezije (28,29).

Zaradi nedostopnosti učinkovitega farmakološkega zdravljenja, je bila do 60. let prejšnjega stoletja tako stereotaktična kirurgija glavna tehnika zdravljenja PB. S prihodom levodope 1968 pa je nabor prej nezdravljenih bolnikov, ki bi jih nevrologi pošiljali na nevrokirurški poseg drastično padel in stereotaktična kirurgija v zdravljenju motenj gibanja je doživela dvajsetletni zaton. Do sredine 70. let se je tako obdržalo le še nekaj centrov v ZDA in Evropi, ki so zdravili redke bolnike z neobvladljivo kronično bolečino in motnjami gibanja neodzivnimi na levodopo. Ostala je tehnika iz »dobe eksperimentiranja« in v teh centrih se je rodila HMS. Stereotaktični obroč, baza znanja, visoka etična načela timov in tehnološki razvoj srčnih vzpodbujevalnikov so omogočili prihod prvih nevrostimulatorjev (29).

Za pionirja moderne dobe HMS šteujemo Benabida, ki je leta 1987 pokazal, da visokofrekventna kronična stimulacija ventralnega intermediarnega jedra talamusa (Vim) učinkovito ublaži ekstrapiramidni tremor (30). Leta 1994 sta Pollak in Benabid poročala o učinku HMS subtalamičnega jedra (STN) na vse 3 kardinalne simptome PB (31).

Prednost elektrostimulacije pred ablativnimi tehnikami je predvsem v reverzibilnosti in prilagodljivosti. S tem se poveča varnost predvsem pred obojestranskimi ablativnimi tehnikami (npr. Vim) (32). Natančen način delovanja ni znan, verjetno pa gre za večplasten učinek (lokalni in oddaljeni električni učinki, nevrokemični učinki, modulacija oscilatorne aktivnosti, sinaptična plastičnost) (33). Danes imamo na voljo moderno opremo, ki preko vstavljenih elektrod v različna tarčna jedra (Vim, STN, Gpi) s pulzno visokofrekventno elektrostimulacijo blaži simptome PB.

Od vseh naprednih metod ima HMS najstrožje vključitvene kriterije. Gre za najbolj invaziven poseg, večinoma v budnem stanju, ki v večini primerov zahteva zanesljivo sodelovanje bolnika. Izkazala se je kot učinkovita metoda zdravljenja NPB, okno priložnosti pa je lahko že prej, ko bolniki pričenjajo izkušati motorične zaplete (34).

Primernost kandidata se oceni v multidisciplinarnem timu (nevrolog, nevrokirurg, psiholog, psihiater, specializirana medicinska sestra) po protokolu, ki med drugim vključuje testiranje odzivnosti na levodopo, slikovno diagnostiko (MR), klinično psihološko/psihiatrično obravnavo. Najprimernejši kandidati za zdravljenje so mlajši bolniki z odličnim odzivom na levodopo, hudimi motoričnimi nihanji, brez psihiatričnih komorbidnosti ali kognitivnih težav (35). Najboljši napovedni dejavnik učinka HMS ostaja predoperativna odzivnost na levodopo; z izjemo na levodopo-neodzivnega tremorja, je pričakovati, da se bodo vsi motorični simptomi, ki so se izboljšali po levodopi pred operacijo, izboljšali tudi pooperativno (36).

Oprema zajema elektrodi (večinoma bilateralno) z različnim številom kontaktov (4,8), ki sta stereotaktično vstavljeni v ustrezno tarčo in nato podkožno povezani preko podaljška s prav tako podkožno vstavljenim nevrostimulatorjem, ki oddaja visokofrekventne električne impulze. Preciznost implantacije je ključna za vse nadaljnje korake in uspeh zdravljenja. Glede na mesto tarče se ob nepravilni legi velikokrat ni mogoče izogniti draženju sosednjih struktur, ki glede na anatomsko lego povzročajo bolj ali manj neželene stranske učinke.

Tarčna jedra, ki se v klinični praksi uporabljajo za GMS pri PB so Vim, Gpi in STN. Prva je redko uporabna, saj učinkovito blaži le tremor. Stimulacija preostalih dveh vpliva na motorična nihanja in diskinezije. Druga ima prednost, da njegova stimulacija povzroča neposredni antidiskinetični učinek. Tretja, največkrat uporabljena, pa omogoča znižanje dopaminergične terapije za približno 50% in s tem ublaži diskinezije za 60-80% (37,38).

V raziskavah je bila dokazana tudi dolgoročna učinkovitost stimulacije STN jedra. Pomembno težavo pri stimulaciji tega jedra pa predstavljajo psihiatrični zapleti, kot je poslabšanje depresije, apatija, poslabšanje verbalne fluentnosti in motnje eksekutivnih funkcij (36,39). Prva dva sta pripisana neposredni stimulaciji sosednjih struktur, še bolj pomembno pa je morda nepazljivo in prekomerno znižanje dnevnega odmerka levodope in/ali dopaminskih agonistov.

Tehnološki razvoj sistemov za GMS se vseskozi izboljšuje. Glavnina postoperativnih nastavitvev stimulacije je še vedno precej statična in odvisna od rednih obiskov pri nevrologu. Bolnik lahko sicer sam v določeni meri prilagaja parametre v odvisnosti od kliničnega stanja. V idealnem primeru bi (bo) naprava preko biomarkerjev kliničnega stanja in nevronske aktivnosti bolezni preko povratne zanke sama prilagodila način in jakost stimulacije (t.i. sistem zaprte zanke), ter s tem omogočila največjo fleksibilnost in učinkovitost stimulacije za bolnika v realnem času. Prvi takšen sistem, ki z merjenjem t.i. možganskih lokalnih potencialov zaznava patološko aktivnost in nato prilagaja stimulacijo, je od letošnjega leta že na voljo (40).

2.2.5 Nevropalativna oskrba

Z neustavljivim napredovanjem PB postopoma iz napredovale preide v terminalno fazo. Še vedno so na mestu nefarmakološki ukrepi, kot so fizikalna rehabilitacija, logopedska obravnava, psihosocialna podpora. Kljub temu pa breme bolezni izrazito narašča. Nemotorični simptomi postanejo izrazito težko obladljivi, narašča število hospitalizacij in namestitev v institucionalno varstvo. Ob tem se povečuje tudi obremenitev svojcev in negovalcev. Paliativna oskrba je tako pri PB deležna čedalje večje pozornosti, tudi po vzoru drugih strok (onkologija) (41).

3 ZAKLJUČEK

Izbira najboljšega načina kontinuiranega zdravljenja ni enostavna. Zavisi od dostopnosti posamezne oblike zdravljenja, izkušenj nevrologa, od indikacij/kontraindikacij, profila simptomov, starosti in osebnih preferenc bolnika. Splošno lahko rečemo, da je večina bolnikov z NPD primerna vsaj za eno obliko zdravljenja, veliko tudi za več. Prav tako ima vsaka oblika zdravljenja svoje prednosti in slabosti ter različna tveganja. Veriga odločanja in timski pristop sta ključna. Prične se z izbranimi osebnimi zdravniki, prepozna ustreznih kandidatov za kontinuirana zdravljenja je domena nevrologov. Sledi napotitev v ambulate za kontinuirana zdravljenja (AKZ) v obeh terciarnih centrih, kjer nevrologi s poglobljenimi znanji iz področja motenj gibanja znajo prepoznati pravega bolnika za pravi način, ga usmeriti k izbiri določenega načina, če je možnosti več, mu znajo svetovati in tudi predvideti pričakovan učinek. Vsaka od metod ima drugačen profil neželenih učinkov. Pomembno je zaupanje in informiran bolnik, ki v idealnih okoliščinah za napredne načine ne sliši prvič ob pregledu v AKZ. Bolniki morajo vedeti, da obstoja tudi možnost kombinacij ali zamenjave v primeru neučinkovitosti ali nevzdržnih stranskih učinkov (42).

Delphi konsenz je splošno opredelil, da so za vse tri oblike zdravljenja (infuzija gela levodope/karbidope, kontinuirana infuzija apomorfina in GMS) primerni 1. bolniki z dobrim odzivom na levodopo, 2. mlajši od 70. let, 3. z ohranjenimi kognitivnimi funkcijami. Nadalje so bolniki z motečimi diskinezijami primerni tako za infuzijo gela levodope/karbidope in GMS. Tisti z na levodopo rezistentnim tremorjem so boljši kandidati za GMS. Bolniki s težavami pri vsakodnevnih aktivnostih so boljši kandidati za infuzijo gela levodope/karbidope in kontinuirano infuzijo apomorfina. Za bolnike z nemotoričnimi simptomi je panel zaključil, da je kontinuirano zdravljenje možna terapija ampak zavisi od simptomov (motnje spanja, bolečina, motnja kontrole impulzov, depresija, apatija, anksioznost) (9).

4 LITERATURA

- Li M, Ye X, Huang Z, Ye L, Chen C. Global burden of Parkinson's disease from 1990 to 2021: a population-based study. *BMJ Open*. 27. april 2025;15(4):e095610.
- Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem DR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*. 18. december 2018;8(s1):S3–8.
- Grosset D, Taurah L, Burn DJ, MacMahon D, Forbes A, Turner K, idr. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(5):465–9.
- Stocchi F, Marconi S. Factors associated with motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson Disease: potential role of a new levodopa plus carbidopa formulation (Sirio). *Clin Neuropharmacol*. julij 2010;33(4):198–203.
- Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, idr. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*. 1. oktober 2014;137(10):2731–42.
- Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Movement Disorders*. marec 2005;20(3):342–4.
- Aslam S, Manfredsson F, Stokes A, Shill H. „Advanced“ Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism Relat Disord*. 1. junij 2024;123.
- Jankovic J, Hallett M, Okun MS, Comella CL, Fahn S. Principles and Practice of Movement Disorders. 3. izd. Elsevier; 2022.
- Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalkicki AM, Marshall TS, Sail KR, idr. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin*. 2. december 2018;34(12):2063–73.
- Aldred J, Anca-Herschkovitch M, Antonini A, Bajenaru O, Bergmann L, Bourgeois P, idr. Application of the „5-2-1“ screening criteria in advanced Parkinson's disease: interim analysis of DUOGLOBE. *Neurodegener Dis Manag*. 1. oktober 2020;10(5):309–23.
- Malaty IA, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Odin P, Skorvanek M, Jimenez-Shahed J, idr. Does the 5–2–1 criteria identify patients with advanced Parkinson's disease? Real-world screening accuracy and burden of 5–2–1-positive patients in 7 countries. *BMC Neurol*. 1. december 2022;22(1):1–13.
- Cattaneo C, Kulisevsky J, Tubazio V, Castellani P. Long-term Efficacy of Safinamide on Parkinson's Disease Chronic Pain. *Adv Ther*. 1. april 2018;35(4):515–22.
- Timpka J, Nitu B, Datieva V, Odin P, Antonini A. Device-Aided Treatment Strategies in Advanced Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;132:453–74.
- Jenner P, Katzenschlager R. Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 1. december 2016;33:S13–21.
- Agbo F, Crass RL, Chiu YY, Chapel S, Galluppi G, Blum D, idr. Population pharmacokinetic analysis of apomorphine sublingual film or subcutaneous apomorphine in healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *Clin Transl Sci*. 1. julij 2021;14(4):1464.
- Poewe W, Wenning GK. Apomorphine: An underutilized therapy for Parkinson's disease. *Mov disord*. 2000;15(5):789–94.
- Bhidayasiri R, Phokaewvarangkul O, Boonpang K, Boonmongkol T, Thongchueam Y, Kantachavanich N, idr. Long-term Apomorphine Infusion Users Versus Short-term Users: An International Dual-center Analysis of the Reasons for Discontinuing Therapy. *Clin Neuropharmacol*. 1. september 2019;42(5):172–8.
- Potel SR, Chondrogiorgi M, Gozzi A, Correia S, Castrioto A, Meoni S, idr. Twenty-five-year experience with apomorphine pump in Parkinson's disease: A real-life long-term retrospective tolerance study. *J Parkinsons Dis*. 16. avgust 2025;15(5).
- Weiss D, Jost WH, Szász JA, Pirtošek Z, Milanov I, Tomantschger V, idr. Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intrajeunal Infusion in Advanced Parkinson's Disease - Interim Analysis of the ELEGANCE Study. *Mov Disord Clin Pract*. 1. avgust 2025;12(8).
- Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, idr. Continuous intrajeunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: A randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*. februar 2014;13(2):141–9.

21. Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Rüssmann A, Dengler R, idr. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol.* maj 2008;31(3):151–66.
22. Van Laar T, Chaudhuri KR, Antonini A, Henriksen T, Trošt M. Infusion Therapies in the Treatment of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2023;13(5):641.
23. Sorbo F, Albanese A. Levodopa-induced dyskinesias and their management. *J Neurol.* 30. avgust 2008;255(5):32–41.
24. Santos-García D, De La Fuente-Fernández R, Valldeoriola F, Palasí A, Carrillo F, Grande M, idr. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. *J Neurol.* avgust 2012;259(8):1668–72.
25. Rus T, Premzl M, Križnar NZ, Kramberger MG, Rajnar R, Ocepek L, idr. Adverse effects of levodopa/carbidopa intrajejunal gel treatment: A single-center long-term follow-up study. *Acta Neurol Scand.* 1. november 2022;146(5):537.
26. Rosebraugh M, Voight EA, Moussa EM, Jameel F, Lou X, Zhang GGZ, idr. Foslevodopa/Foscarbidopa: A New Subcutaneous Treatment for Parkinson's Disease. *Ann Neurol.* 1. julij 2021;90(1):52.
27. Soileau MJ, Aldred J, Budur K, Fisseha N, Fung VS, Jeong A, idr. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 1. december 2022;21(12):1099–109.
28. Nashold BS, Slaughter DG. Effects of stimulating or destroying the deep cerebellar regions in man. *J Neurosurg.* 1969;31(2):172–86.
29. Gardner J. A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. *Soc Stud Sci.* oktober 2013;43(5):707.
30. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, De Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987;50(1–6):344–6.
31. Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, idr. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris).* 1. januar 1993;149(3):175–6.
32. Sironi VA. Origin and Evolution of Deep Brain Stimulation. *Front Integr Neurosci.* 2011;5:42.
33. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol.* 8. januar 2015;115(1):19.
34. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, idr. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 14. februar 2013;368(7):610–22.
35. Volkmann J. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(SUPPL. 3).
36. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, idr. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol.* februar 2011;68(2):165–71.
37. Kim JH, Chang WS, Jung HH, Chang JW. Effect of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease. *Yonsei Med J.* 1. september 2015;56(5):1316.
38. Alexoudi A, Shalash A, Knudsen K, Witt K, Mehdorn M, Volkmann J, idr. The medical treatment of patients with Parkinson's disease receiving subthalamic neurostimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 1. junij 2015;21(6):555–60.
39. Moro E, Lang AE. Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis. *Expert Rev Neurother.* november 2006;6(11):1695–705.
40. Medtronic achieves CE Mark approval for BrainSense™ Adaptive deep brain stimulation and Electrode Identifier, a groundbreaking advance in personalized, sensing-enabled care for people with Parkinson's through innovative brain-computer interface technology.
41. Kluger BM, Fox S, Timmons S, Katz M, Galifianakis NB, Subramanian I, idr. Palliative care and Parkinson's disease: Meeting summary and recommendations for clinical research. *Parkinsonism Relat Disord.* 1. april 2017;37:19–26.
42. Georgiev D, Trošt M. Long-term effect and reasons for switching and combining device-aided therapies in Parkinson's Disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2025;59(2):111–26.

NOVO ZDRAVLJENJE ALZHEIMERJEVE BOLEZNI

Martin Rakuša

Klinika za nevrologijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

POVZETEK

Alzheimerjeva bolezen je najpogostejša nevrodegenerativna bolezen. Proteina amiloid beta in tau imata ključno vlogo pri njenem nastanku in napredovanju. Dolga leta je bilo na voljo le simptomatsko zdravljenje z zaviralci acetilholinesteraze in agonisti NMDA. V zadnjih letih so odobrili dve biološki zdravili – lecanemab in donanemab, ki vplivata na zmanjšanje količine amiloida beta v možganih in na potek Alzheimerjeve bolezni.

Lecanemab je humanizirano monoklonsko protitelo, ki se veže na topne protofibrile amiloida beta ter preprečuje nastanek in pospešuje razgradnjo plakov. V raziskavi je 18-mesečno zdravljenje z lecanemabom upočasnilo klinični potek bolezni za 27 %. Učinek zdravljenja je bil opazen že po treh mesecih. Do podobnih rezultatov so prišli z metaanalizami.

Donanemab je prav tako humanizirano monoklonsko protitelo, ki označi amiloidne plake in pomaga mikrogliji, da jih odstrani. V 76 tednov trajajoči raziskavi so pri bolnikih z nizkim do zmernim tau bremenom opazili upočasnjeno napredovanje bolezni za 35 % in v celotni populaciji pa za 22 %. Ob koncu študije pri 80 % bolnikov niso več zaznali amiloida na PET CT.

Obe zdravili imata pomembne neželene učinke, značilne za protitelesa proti amiloidu beta. Bolniki lahko dobijo z amiloidom povezane spremembe na slikanju (angl. *Amyloid-Related Imaging Abnormalities* – ARIA), ki so v večini asimptomatske. Na slikah so vidni možganski edemi ali mikrokrvavitve. Najbolj izpostavljeni so bolniki, ki so homozigoti za APOE ε4, zato je uporaba omenjenih zdravil pri njih prepovedana.

Uvedba novih zdravil prinaša novo upanje za bolnike, vendar bo zahtevala multidisciplinarni pristop ter reorganizacijo zdravstvenega sistema za lažje zgodnje prepoznavanje bolnikov in njihovo zdravljenje.

Ključne besede: Alzheimerjeva bolezen; donanemab; lecanemab; amiloid; bolezen-modificirajoče zdravljenje

UVOD

Alzheimerjeva bolezen (AB) je najpogostejša nevrodegenerativna bolezen (1). Poteka v več stopnjah. Začne se kot subjektivna kognitivna motnja, nadaljuje kot blaga kognitivna motnja in nato preide v demenco, ki ima tri stopnje – blago, zmerno in pozno. Patofiziološko imata pomembno vlogo pri njenem nastanku proteina amiloid beta in tau (2).

V obravnavi bolnikov je pomembno, da jih čim prej odkrijemo. V Sloveniji imamo na voljo standardizirane in validirane presejalne teste, kot so Kratek preskus spoznavnih sposobnosti (KPSS) (3), Test risanja ure (4) in Montrealska kognitivna ocena (MoCA) (5,6).

Pri diagnostiki si pomagamo z laboratorijskimi in slikovnimi (računalniška pozitronska emisijska tomografija PET-CT) biooznačevalci amiloid beta in tau (1,7).

Več kot dve desetletji smo imeli na voljo zgolj simptomatsko zdravljenje z inhibitorji acetilholinesteraze in agonisti receptorjev NMDA. Pred nekaj leti je Ameriška agencija za prehrano in zdravila (FDA) odobrila biološka zdravila, ki vplivajo na sam potek AB.

ANTIAMILOIDNO ZDRAVLJENJE ALZHEIMERJEVE BOLEZNI

Letos sta Evropska agencija za zdravila (EMA) in Evropska komisija odobrili dve zdravili, ki vplivata na potek AB – lecanemab in donanemab. Obe zdravili sta monoklonski protitelesi, ki vplivata na nalaganje amiloida beta v možganih, vendar med njima obstajajo pomembne razlike.

Lecanemab

Lecanemb je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, ki se veže na topne protofibrile amiloida beta in prepreči nastajanje amiloidnih plakov v možganih. Prav tako se veže na netopne amiloidne plake, omogoči njihovo razgradnjo in zmanjša amiloidno breme (8).

Glavna klinična raziskava, s katero so dokazali učinkovitost lecanemaba, je bila *Clarity AD trial* (9). V dvojno slepo raziskavo so vključili 1795 bolnikov z AB, starih med 50 in 90 let. Bolnike so spremljali 18 mesecev. Polovica bolnikov je prejela 10 mg/kg lecanemaba vsaka dva tedna, medtem ko so drugi prejeli placebo. Bolniki, ki so prejeli lecanemab, so po 18 mesecih na psiholoških testih dosegli boljše rezultate kot tisti na placebo. Glede na rezultate psiholoških testov so pri bolnikih na lecanemabu upočasnili klinični potek bolezni za 27 %. Učinek zdravljenja se je pokazal že po treh mesecih terapije in je vztrajal do konca študije.

Pozitivne učinke lecanemaba na zaviranje kognitivnega upada so potrdili z nadaljnjimi neodvisnimi raziskavami in z metaanalizami. Qiao je s sodelavci naredil metaanalizo štirih randomiziranih raziskav, v katerih je bilo skupno vključenih več kot 3100 bolnikov z zgodnjo AB (10). Bolniki, ki so prejeli lecanemab, in tisti, ki so prejeli placebo, se med seboj niso statistično pomembno demografsko razlikovali, imeli podoben kognitiven upad, merjen z različnimi psihološkimi testi razen na kratkem preskusu spoznavnih sposobnosti, kjer so bolniki v terapevtski skupini imeli malo višje rezultate. Prav tako ni bilo razlik glede na PET CT slikanje z amiloidnim ligandom.

Po zaključenem zdravljenju so bolniki v skupini z lecanemabom imeli boljše rezultate na treh kognitivnih testih. Razlike so bile majhne, vendar statistično pomembne. Nekoliko manj so bile vidne razlike na PET CT slikah. Rezultati so se precej razlikovali med posameznimi raziskavami. Dve raziskavi sta pokazali jasne razlike med skupinami, medtem ko drugi dve ne. Prav tako sta dve raziskavi, ki sta skupaj vključili 1030 bolnikov, pokazali zmanjšanje obremenitve možganov z amiloidom pod kritično mejo.

Vendar se učinki zdravila še vedno nadzirajo. FDA in EMA sta odobritev zdravila pogojevali z uvedbo registra bolnikov. Druge regulatorne agencije niso zadovoljne z učinki. Tako je npr. lecanemab dovoljeno uporabljati v Veliki Britaniji, vendar iz javnih zdravstvenih sredstev ne krijejo stroškov zdravljenja.

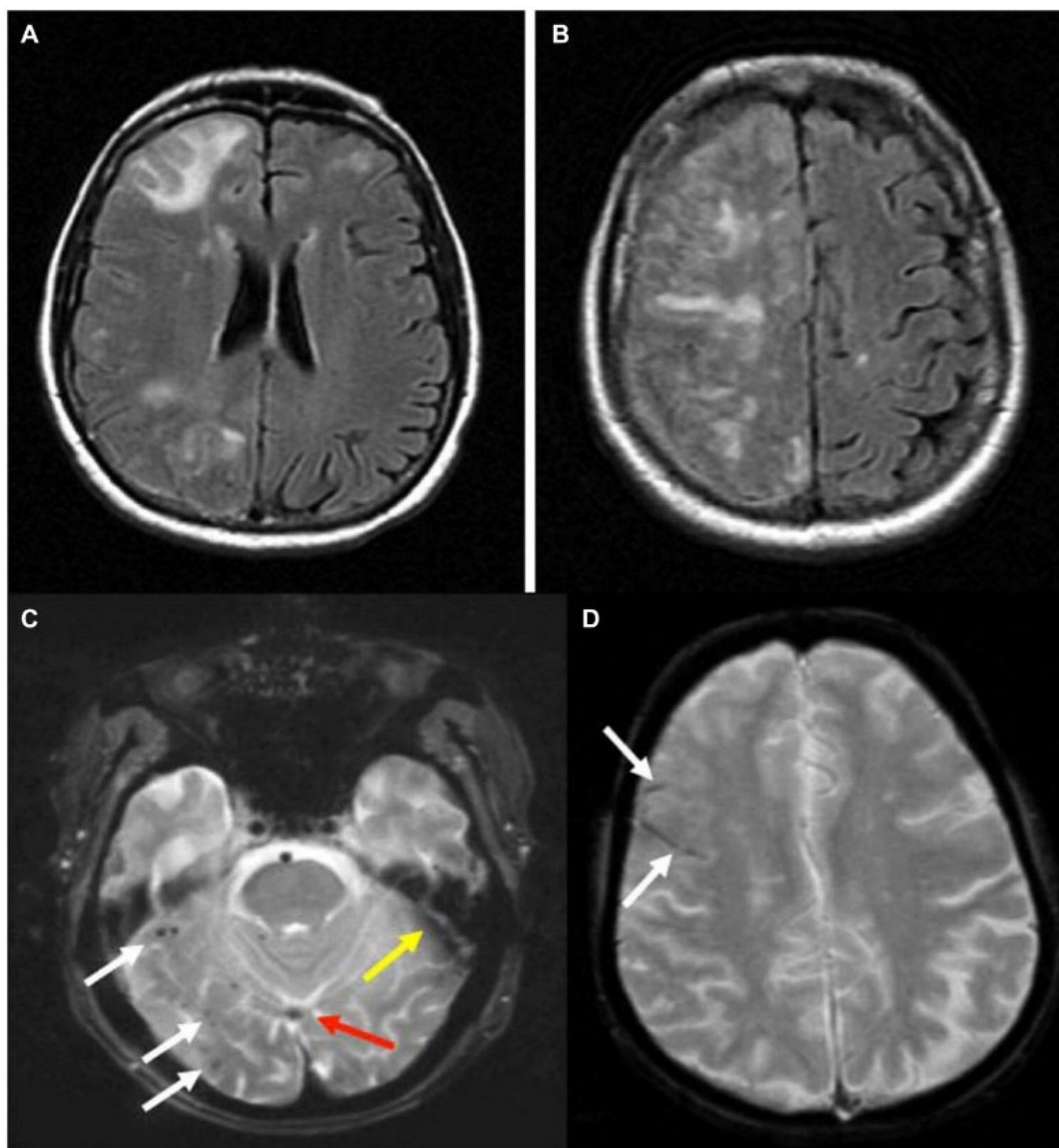
Lecanemab ima tudi pomembne neželene učinke, zato je njegova uporaba omejena (9,10). Zdravilo ni indicirano za bolnike, ki imajo antikoagulantno terapijo, več kot štiri mikrokrvavitve v možganih ali hujše ishemične spremembe.

Pred uvedbo zdravljenja je treba potrditi prisotnost amiloida beta v možganih z likvorno analizo ali s slikovnimi metodami PET-CT z ligandom za amiloid. Opraviti je treba genetsko analizo pri potencialnih bolnikih. Homozigoti za APOE4 ne morejo prejeti omenjenega zdravljenja, ker pri njih obstaja večja verjetnost zapletov.

Zapleti so blagi do zmerni in se pojavijo med 24 in 37 % bolnikov. Zaplete zdravljenja delimo na akutne in kronične.

Med akutne sodijo zapleti ob infuziji zdravila. Bolniki tožijo zaradi mrzlice, slabosti in glavobolov. Pojavi se lahko visoka temperatura. Zapleti po navadi niso tako hudi, da bi bilo treba prekiniti zdravljenje. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo zapleti ob aplikaciji, lahko ob naslednji dobijo premedikacijo s paracetamolom in kortikosteroidi.

Najpomembnejši zapleti zdravljenja so z amiloidom povezane spremembe na slikanju (angl. *Amyloid-Related Imaging Abnormalities* – ARIA) (slika 1) (11,12). ARIA delimo na dve vrsti: ARIA-E (edem možganov) in ARIA-H (hemoragija).



Slika 1. Z amiloidom povezane spremembe na slikanju (*Amyloid-Related Imaging Abnormalities* – ARIA) (slika 1). ARIA-E (edem možganov) A in B. ARIA-H (hemoragija) C in D. C: bele puščice mikrokrvavitve, pisane puščice artefakti; D: bele puščice hemosideroza. Prirejeno po Doran and Sawyer, 2024 (CC BY 4.0) (12).

Verjetnost nastanka ARIA je povezana z genom APOE $\epsilon 4$ (9). Največja verjetnost je pri bolnikih, ki so homozigoti za APOE $\epsilon 4$. Hkrati so ti bolniki bolj podvrženi nastanku AB. Večina ARIA je asimptomatskih in nastanejo med tretjim in šestim mesecem zdravljenja. V tabeli 1 je prikazana incidenca ARIA. Metaanaliza je pokazala, da je verjetnost pri bolnikih, zdravljenih z lecanemabom, 9-krat večja kot pri tistih na placebo (10).

Tabela 1. Incidenca ARIA pri bolnikih, zdravljenih z lecanemabom (9).

Genotip APOE	Incidenca ARIA-E (%)	Incidenca ARIA-H (%)
ε4 ne-nosilci	7,4	12,5
ε4 heterozigoti	14,3	17,1
ε4 homozigoti	34,5	22,1
Vsi bolniki, zdravljeni z lecanemabom	13,6	16,0

APOE – apolipoprotein E; ARIA-E – z amiloidom povezane spremembe na slikanju edem/izliv; ARIA-H – z amiloidom povezane spremembe na slikanju – hemoragija.

Donanemab

Donanemab je monoklonsko humanizirano protitelo IgG1, ki se veže na amiloid beta v možganih (13). Z vezavo plake označi, tako da jih imunski sistem prepozna kot tarčo. Mikroglija fagocitira plake in odstrani amiloid beta iz možganskega tkiva. Z zmanjšanjem koncentracije amiloidnih plakov se zmanjša njihov nevrotoksični učinki.

Leta 2024 je FDA odobrila zdravljenje z donanemabom na podlagi rezultatov raziskave TRAILBLAZER-ALZ 2 (14). V multicentrično, dvojno slepo, randomizirano raziskavo so vključili 1736 bolnikov. Pri vseh bolnikih so potrdili nalaganje amiloida beta v možganih. Dodatno so pri bolnikih opravili še PET-CT slikanje z ligandom za tau protein. Pri vseh bolnikih so opravili kognitivno in genetsko testiranje. Približno polovica bolnikov je ob simptomatski terapiji vsake štiri tedne prejela donanemab, druga polovica je prejela placebo. Raziskava je trajala 76 tednov (17,5 meseca).

Raziskavo je zaključilo približno 76 % bolnikov. Bolniki, ki so bili zdravljeni z donanemabom, so na različnih psiholoških lestvicah dosegli boljše rezultate kot bolniki, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih z nizkim do zmernim bremenom tau proteina v možganih se je napredovanje AB zmanjšalo za več kot tretjino (35 %). Pri vseh bolnikih se je napredovanje AB upočasnilo za približno četrtno (22 %). Glede na rezultate različnih lestvic se je napredovanje AB upočasnilo za 4 do 8 mesecev v obdobju 76 tednov.

Psihološke rezultate so potrdili z biooznačevalci. Pri 80 % bolnikov niso zaznali amiloida beta na PET CT slikah ob koncu študije. Po drugi strani ni bilo sprememb na PET CT slikah, označenih s tau. Vendar so bile serumske vrednosti P-tau₂₁₇ po koncu študije statistično pomembno nižje pri bolnikih, zdravljenih z donanemabom, v primerjavi s placebo skupino.

Neželeni učinki donanemaba so bili podobni kot učinki lecanemaba (14,15). Do 9 % bolnikov je imelo neželene učinke ob infuziji. Bolniki so poročali o obilvanju vročine, mrzlici, slabosti, bruhanju, glavobolu in izpuščajih. Stranski učinki so se po navadi pojavili ob začetku zdravljenja. S premedikacijo se lahko preprečijo, čeprav je večina neželenih učinkov blaga do zmerna in ne potrebujejo posebnega zdravljenja.

Najresnejši neželeni učinek je ARIA, ki je značilen za vsa zdravila na podlagi anti-amiloidnih monoklonskih protiteles (14,15). Bolniki, ki so bili homozigoti za APOE ε4, so bili najbolj prizadeti. V tabeli 2 je prikazana incidenca ARIA po posameznih genetskih tipih.

Tabela 2. Incidenca ARIA pri bolnikih, zdravljenih z donanemabom (14,15).

Genotip APOE	Incidenca ARIA-E (%)	Incidenca ARIA-H (%)
ε4 ne-nosilci	11,0–14,8	18,2–18,9
ε4 heterozigoti	21,5–24,1	29,2–31,0
ε4 homozigoti	41,7–44,0	50,0–53,6
Vsi bolniki, zdravljeni z donanemabom	19,8–24,4	27,2–31,3

APOE – apolipoprotein E; ARIA-E – z amiloidom povezane spremembe na slikanju edem/izliv; ARIA-H – z amiloidom povezane spremembe na slikanju hemoragija.

Večina bolnikov je bila asimptomatskih, zato so zahteve FDA in EME, da v začetnih mesecih zdravljenje redno spremljamo z MR preiskavami možganov ter uvedba registra zdravljenja.

OSKRBA BOLNIKOV Z ALZHEIMERJEVO BOLEZNIJO

Če je splošna in strokovna javnost v preteklosti nihilistično gledala na zdravljenje demence, se je to s prihodom bioloških zdravil bistveno spremenilo. Nevrologi in psihiatri bomo morali izdelati skupne smernice, kako bomo obravnavali bolnike s sumom na AB. Pri tem si bomo pomagali z izkušnjami iz tujine. Pred kratkim je skupina strokovnjakov, članov evropskega konzorcija za AB (EADC), objavila priporočila, kako oskrbeti bolnike z AB z biološkimi zdravili (7). Na podlagi preteklih izkušenj in znane literature so z glasovanjem izoblikovali 24 izjav, s katerimi so naslovili vpliv novih zdravil na zdravstveni sistem, komunikacijo z bolniki in raziskovalne prioritete.

Vpliv na zdravstveni sistem

Z uvedbo novih zdravil bomo morali spremeniti način diagnostične obravnave bolnikov s kognitivnim upadom in njihovo zdravljenje. Poglavitna sprememba bo široka uporaba biooznačevalcev. Nova zdravila zdravijo AB preko nižanja koncentracije amiloida beta, zato bo nujno treba dokazati, da je amiloid beta prisoten v bolnikovih možganih v patoloških koncentracijah. Trenutno imamo na voljo dve vrsti biooznačevalcev: 1. laboratorijske – likvorska diagnostika in 2. radiološke – PET-CT z ligandom za amiloid beta. Dobrih serumskih biooznačevalcev za diagnostiko amiloida beta še nimamo na voljo.

Zdravila bodo lahko prejeli bolniki z blago kognitivno motnjo zaradi AB ali bolniki z blago demenco tipa AB. Aplikacija zdravil bo enkrat do dvakrat mesečno v specializiranih centrih z dodatno izobraženimi nevrologi. Bolnike bo treba spremljati klinično in radiološko. V prvih šestih mesecih bo dodatno potrebno opraviti več MR preiskav možganov zaradi spremljanja neželenih učinkov zdravil.

Vse to bo zahtevalo dodatne zdravstvene kapacitete. Številni bolniki pridejo prepozno do ustrezne obravnave. Pravilen izbor bolnikov in nadaljnja napotitev bolnikov v specializirane centre se začne že na primarnem nivoju. Družinski zdravniki, nevrologi, psihiatri in radiologi, ki bodo vključeni v proces obravnave teh bolnikov, bodo potrebovali dodatna znanja. Dodatno bo treba izobraziti tudi medicinske sestre in ostale sodelujoče zdravstvene delavce. Podoben proces je bil pred skoraj dvema desetletjema, ko smo začeli trombolitično zdravljenje možganske kapi.

Komunikacija z bolniki in skupne odločitve

Nova biološka zdravljenja so zaradi možnih stranskih učinkov namenjena majhnemu številu obolelih zaradi AB. Zato bo predvsem v prvih letih zdravljenja pomembna jasna komunikacija med zdravniki, bolniki in njihovimi svojci.

Bolnikom in svojcem moramo predstaviti realistična pričakovanja uspehov zdravljenja. Zdravljenje vpliva na potek bolezni in ga upočasni, vendar ne prepreči napredovanja, niti ne izboljša kognitivnih funkcij. Na podlagi dosedanjih raziskav ne vemo, kaj se bo z bolniki zgodilo po 18 mesecih zdravljenja. S časom bo AB napredovala in bolniki bodo prešli v napredovalo fazo bolezni.

Bolniki in svojci morajo čim bolj razumeti, da je zdravljenje naporno. Obiski v bolnici so pogosti, potrebne so dodatne preiskave, vključno z genetskim testiranjem. Genetsko testiranje odpira tudi nova etična vprašanja, saj lahko pozitivni izvidi na gene, povezane z AB, povzročijo skrb pri potomcih. Vsi ukrepi bodo zahtevali prilagajanje bolnikovega načina življenja, kar lahko predstavlja dodatno breme svojcem.

Kljub vsem ukrepom in skrbnemu pregledu, se lahko pojavijo resni neželeni učinki, vključno z oteklino možganov. Bolniki in svojci bodo prejeli ustne in pisne informacije. Na podlagi dobljenih informacij se bodo bolniki sami odločili, ali bodo zdravljenje sprejeli ali ne. Bolniki, pri katerih je AB napredovala do te mere, da ne bodo mogli razumeti prejetih informacij in sprejeti odločitve, niso primerni za zdravljenje z antiamiloidnimi zdravili.

Raziskovalni cilji prihodnosti

Z odobritvijo antiamiloidnega zdravljenja se raziskave na področju AB ne bodo ustavile. Najprej je treba zbrati čim več longitudinalnih podatkov o samih zdravilih. Na podlagi dobrih izkušenj z registri za druge bolezni vemo, da lahko zberemo podatke o učinkovitosti, varnosti in stroškovni učinkovitosti posameznih zdravil. Tako bomo lahko optimizirali zdravljenje bolnikov z AB.

V prihodnosti bomo najverjetneje zdravili AB s kombinacijo različnih zdravil, ki bodo vplivala na tau, vnetne procese in druge procese v centralnem živčnem sistemu. Najverjetneje se bodo spremenila tudi klinična preskušanja zdravil, ker bo antiamiloidno zdravljenje del standardne terapije bolnikov, vključenih v raziskave, kontrolirane s placebom.

KLINIČNA PRAKSA V SLOVENIJI

V Sloveniji pričakujemo prvo biološko zdravilo proti AB konec leta 2025 ali v začetku leta 2026. Najverjetneje bo to lecanemab. Proti koncu leta 2026 pričakujemo še drugo zdravilo donanemab. Po podatkih iz literature bomo morali pregledati 1600 bolnikov, če jih bomo hoteli zdraviti 100 (16,17). Glede na ocene je v Sloveniji približno 40.000 bolnikov z AB, vendar jih je po projekcijah na podlagi registrov zgolj 200 na leto, ki so primerni za zdravljenje (18).

Diagnostika in zdravljenje bolnikov z AB bo zahtevalo reorganizacijo zdravstvene službe. Po trenutnih načrtih bomo diagnostiko izvajali v štirih centrih: Klinika za nevrologijo in Oddelek za psihiatrijo UKC Maribor, Nevrološka klinika UKC Ljubljana ter Psihiatrična klinika Ljubljana.

Zaradi resnih možnih neželenih učinkov bo zdravljenje omejeno na centre, ki bodo lahko nudili tudi intenzivno nevrološko zdravljenje. Tako bomo zdravljenje izvajali samo na obeh klinikah za nevrologijo. Diagnostika in zdravljenje zahtevata tudi dodaten kader, ki vključuje dva nevrologa, diplomirano medicinsko sestro s posebnimi znanji, kliničnega psihologa in koordinatorja (19).

Zdravljenje bo uspešno, če bomo lahko pravočasno našli ustrezne bolnike. Na začetku se bomo verjetno srečali z večjim številom napotitev, ki bodo zahtevale triažo. Bolniki, ki bodo imeli blago kognitivno motnjo in ne bodo imeli kontraindikacij za uvedbo antiamiloidnega zdravljenja, bodo obravnavani prednostno. Delovna skupina bo v najkrajšem možnem času pripravila in objavila napotitvene kriterije za bolnike z AB v terciarne ambulate.

ZAKLJUČEK

Danes stojimo na pragu nove dobe oskrbe bolnikov z AB. Čeprav so kriteriji za uvedbo antiamiloidnega zdravljenja strogi in zdravila ne zaustavijo napredovanja bolezni, lahko dobro izbranim bolnikom upočasnimo njihovo bolezen.

Bolniki lahko pridobijo dodaten čas, ki je še posebej pomemben, saj se področje zdravljenja AB hitro razvija in lahko v prihodnosti pričakujemo nova zdravila, ki bodo pozitivno vplivala na njihovo bolezen in izboljšala njihovo kakovost življenja.

Zato je pomembno, da ustrezni bolniki dobijo ustrezno zdravilo čim prej.

LITERATURA

1. Rathee S, Pandey V, Soni S, Sen D, Jain SK. Comprehending Alzheimer's Disease: Molecular Mechanisms and Treatment Strategies. *Curr Alzheimer Res.* 2025;22:414–41.
2. Zhang J, Kong G, Yang J, Pang L, Li X. Pathological mechanisms and treatment progression of Alzheimer's disease. *Eur J Med Res.* 2025;30:625.
3. Rakusa M, Granda G, Kogoj A, Mlakar J, Vodusek DB. Mini-Mental State Examination: standardization and validation for the elderly Slovenian population. *Eur J Neurol.* 2006;13:141–5.
4. Rakuša M, Jensterle J, Mlakar J. Clock Drawing Test: A Simple Scoring System for the Accurate Screening of Cognitive Impairment in Patients with Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2018;45:326–334.
5. Potocnik J, Ovcar Stante K, Rakusa M. The validity of the Montreal cognitive assessment (MoCA) for the screening of vascular cognitive impairment after ischemic stroke. *Acta Neurol Belg.* 2020;120:681–5.
6. Špeh A, Kalar I, Pirtošek Z, Kramberger MG. Validation of the Slovenian version of the Montreal Cognitive Assessment Scale as a screening tool for the detection of mild cognitive impairment. *Acta Neurol Belg.* 2024;124:543–7.
7. Frederiksen KS, Boada M, Dubois B, Engelborghs S, Frisoni GB, Georges J, et al. Navigating the introduction of anti-amyloid therapy in Europe: a position statement by individual members of the EADC. *Alzheimer's Res Ther.* 2025;17.
8. Park J, Simpson C, Patel K. Lecanemab: A Humanized Monoclonal Antibody for the Treatment of Early Alzheimer Disease. *Ann Pharmacother.* 2024;58:1045–53.
9. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388:9–21.
10. Qiao Y, Chi Y, Zhang Q, Ma Y. Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Aging Neurosci.* 2023;15.
11. Hampel H, Elhage A, Cho M, Apostolova LG, Nicoll JAR, Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain.* 2023;146:4414–24.
12. Doran SJ, Sawyer RP. Risk factors in developing amyloid related imaging abnormalities (ARIA) and clinical implications. *Front Neurosci.* 2024;18:1–7.
13. Jayaprakash N, Elumalai K. Translational Medicine in Alzheimer's Disease: The Journey of Donanemab From Discovery to Clinical Application. *Chronic Dis Transl Med.* 2025;11:105–16.
14. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks JD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2023;330:512–27.
15. Zimmer JA, Ardayfio P, Wang H, Khanna R, Evans CD, Lu M, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2025;46285:461–9.
16. Pittock RR, Aakre JA, Castillo AM, Ramanan VK, Kremers WK, Jack CR, et al. Eligibility for Anti-Amyloid Treatment in a Population-Based Study of Cognitive Aging. *Neurology.* 2023;101.
17. Vigneswaran S, Vijverberg EGB, Barkhof F, van de Giessen E, Lemstra AW, Pijnenburg Y, et al. "Real-world" eligibility for anti-amyloid treatment in a tertiary memory clinic setting. *Alzheimer's Dement.* 2025;21.
18. Safiri S, Ghaffari Jolfayi A, Fazlollahi A, Morsali S, Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, et al. Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. *Front Med.* 2024;11.
19. Paczynski M, Hofmann A, Posey Z, Gregersen M, Rudman M, Ellington D, et al. Lecanemab Treatment in a Specialty Memory Clinic. *JAMA Neurol.* 2025;82:655.

FARMAKOREZISTENTNA EPILEPSIJA IN ZDRAVLJENJE S STIMULACIJO VAGUSNEGA ŽIVCA

Albin Gačnik, Karmen Vizjak Šterman

Klinika za nevrologijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Farmakoresistentna epilepsija je resen klinični problem, ki prizadene približno tretjino bolnikov z epilepsijo in bistveno zmanjša kakovost njihovega življenja. Stimulacija vagusnega živca (VNS) predstavlja pomembno dodatno terapevtsko možnost, predvsem pri bolnikih, pri katerih kirurško zdravljenje ni izvedljivo ali je bilo neuspešno. VNS dokazano zmanjšuje pogostost napadov, pozitivno vpliva na razpoloženje in kognitivne funkcije ter izboljšuje kakovost življenja. Poleg invazivne, kirurške implantacije so v razvoju tudi ne – invazivne oblike VNS, ki bodo olajšale dostopnost zdravljenja. V prihodnosti lahko pričakujemo VNS zdravljenje v kombinaciji z drugimi oblikami nevromodulacije ter uporabo naprednih zaprtih sistemov za individualizirano zdravljenje. VNS je ključna sodobna metoda celostne obravnave farmakoresistentne epilepsije.

Ključne besede: farmakoresistentna epilepsija, stimulacija vagusnega živca (VNS), nevromodulacija, kvaliteta življenja.

UVOD

Epilepsija je zelo pogosta kronična nevrolška bolezen s prevalenco 0,5 – 1 % svetovnega prebivalstva, kar predstavlja približno 60 – 70 milijonov ljudi. Incidenca epilepsije ima značilno bimodalno porazdelitev z največjo pogostostjo bolezni v zgodnjem otroštvu in v populaciji starejši od 65 let(1).

Za bolezen so značilni ponavljajoči spontani epileptični napadi. Natančna anamneza, predvsem zanesljiva heteroanamneza z opisom napadov sta temelja diagnoze (2). Dodatna funkcionalna in nevroradiološka diagnostika je nujna za potrditev diagnoze in opredelitev oblike napadov in vrste epilepsije, kar omogoča izbor ustrezne, najboljše terapije in določa prognozo bolezni (3). Nevarnost nepravilne diagnoze je objektivno velika, možna so lažno pozitivna ali lažno negativna odstopanja (4). Vsaj 20 % bolnikov je napačno diagnosticiranih. Epizodne motnje, podobne epileptičnim napadom, so najpogostejše posledica sinkope, somatoformne motnje ali srčno žilnih bolezni. Obratno so epileptični napadi lahko neprepoznani in bolnik je nepravilno zdravljen (5).

Epilepsijo zdravimo farmakološko, s protiepileptičnimi zdravili (PEZ), z nevrokirurškim posegom, redko se uporablja ketogena dieta, v zadnjih desetletjih pa vedno pogostejše nevromodulacija. Cilj zdravljenja je življenje bolnika brez napadov s čim manj stranskimi učinki terapije. Velika večina bolnikov prejema farmakološko terapijo s PEZ. Izbor zdravil, kakor tudi odločitev o nevrokirurškem in nevromodulacijskem zdravljenju je odvisna od oblike napadov, vrste epileptičnega sindroma in individualnih značilnosti bolnika (6).

PEZ lahko preprečijo napade pri največ dveh tretjinah bolnikov, vendar ne vplivajo na dolgoročno prognozo bolezni(7). Novejša, sodobna PEZ učinkujejo bolj usmerjeno, tarčno z manj izraženimi stranskimi učinki. Kljub napredku v razvoju PEZ zadnjih 30 let, ostaja pomemben delež bolnikov neodziven na zdravljenje, razvije se odpornost na PEZ (drug resistant epilepsy – DRE) ali farmakorezistenca (farmakorezistentna epilepsija – FRE). Pri izbranih bolnikih s FRE lahko z nevrokirurškim zdravljenjem uspešno dosežemo dolgoročno odsotnost napadov, vendar se kirurgija epilepsije premalo uporablja. Dodatna možnost zdravljenja je nevromodulacija, ki pomeni stimulacijo živčnega sistema z magnetnimi, električnimi ali kemičnimi dražljaji. Transkranijska magnetna (TMS), električna (tDCS) in ultrazvočna stimulacija (TUS) so neinvazivne, globoka možganska (DBS), hrbtenjačna (SCS) in stimulacija vagusnega živca (VNS) pa so invazivne metode nevromodulacije (8). Prihodnost prinaša nove možnosti zdravljenja s tehniko avtodetekcije in preprečevanja napadov, kar vključuje tudi odzivno nevronske stimulacije (8).

30 – 40 % bolnikov z epilepsijo razvije farmakorezistenco. Ti bolniki nosijo večje tveganje za poškodbe, motnje v duševnem zdravju in socialno izključenost. Večja je tudi mortaliteta, vključno s sindromom nenadne nepričakovane smrti pri epilepsiji (Sudden Unexpected Death in Epilepsy – SUDEP)(9).

FRE predstavlja največji kliničnih izziv sodobne epileptologije. Zdravljenje zahteva celostni pristop v diagnostiki in terapiji, ki poleg farmakoterapije vključuje tudi kirurško zdravljenje, dietne režime in različne oblike nevromodulacije, med katerimi je najpomembnejša VNS(10)

EPILEPSIJA

Mednarodna liga proti epilepsiji (International League Against Epilepsy – ILAE) skrbi za osnovno strokovno opredelitev epileptičnih napadov, njihove oblike in vrste, kakor tudi vrste epilepsije. Definicije, ki so jih sprejele delovne skupine ILAE, bistveno določajo obravnavo bolnika z epileptičnimi napadi. Definicije se posodablajo skladno z novimi znanstvenimi spoznanji v nevrologiji in epileptologiji.

Epileptogeneza je zaporedje dogodkov, ki normalno nevronske mreže spremeni v prekomerno vzdražljivo mrežo. Epileptični napad je prehodni pojav znakov in simptomov, ki so posledica nenormalne, prekomerne ali sinhronizirane nevrnske aktivnosti možganov. Epilepsija je kronična bolezen s težnjo ponavljanja ne-izzvanih epileptičnih napadov brez zanesljivih akutnih sistemskih ali nevrolških vzrokov, ki ima svoje nevrobiološke, kognitivne, psihološke in socialne posledice (11). V klinični praksi velja, da je epilepsija možganska bolezen, ki jo določa eno ali več naslednjih stanj: vsaj 2 spontana epileptična napada v času več kot 24 ur; ≥ 60 % verjetnost ponovitve napada po prvem napadu v obdobju 10 let; potrjena diagnoza epileptičnega sindroma. Remisija ali ozdravitev epilepsije je zelo verjetna pri bolnikih, ki imajo od starosti odvisno epilepsijo ali pa je bolnik brez napadov že 10 let in 5 let brez terapije (12).

FARMAKOREZISTENTNA EPILEPSIJA

Bolniki z epilepsijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje s PEZ razvijejo FRE, ki ji rečemo tudi trdovratna epilepsija. Cilj zdravljenja je doživljenjska odsotnost epileptičnih napadov ali vsaj dolgotrajna kontrola, brez stranskih učinkov zdravil s čim boljšo kvaliteto življenja.

Delovna skupina ILAE za strategijo zdravljenja epilepsije je leta 2010 predlagala in sprejela definicijo FRE (13). FRE pomeni neuspeh dveh, pravilno izbranih in dobro prenosljivih zdravil ali terapevtskih shem kot monoterapija ali kombinirana terapija (politerapija), s katerimi bi naj dosegli trajno odsotnost napadov (13,14). Odsotnost napadov brez stranskih učinkov zdravil je najboljši izhod zdravljenja.

Odsotnost napadov je časovno definiran pojem in pomeni najmanj trikratno najdaljše obdobje med 2 napadoma v obdobju zadnjih 12 mesecev pred uvedbo ali spremembo terapije ali 12 mesecev, glede na to, katero obdobje je daljše. Obdobje 12 mesecev brez napadov je edini merodajni izhod za pomembno izboljšanje kvalitete življenja. Trikratno obdobje brez napada, ki je krajše od 12 mesecev predstavlja nedoločen izhod zdravljenja. Napad pred iztekom 12 mesecev je neuspeh terapije, ki glede na definicijo FRE lahko pomeni začetek farmakorezistence(13,14).

PEZ povzročajo stranske učinke, ki lahko poslabšajo sodelovanje bolnika pri zdravljenju. Stranski učinek je vsak, nenamerno škodljiv odziv na terapijo, ki je bila za zdravljenje epilepsije strokovno ustrezno izbrana. Odsotnost napadov pri visokih odmerkih PEZ z izrazitimi stranskimi učinki prav tako pomeni FRE.

Razvoj FRE je pri določenih bolnikih verjetnejši. Poznamo dejavnike tveganja, ki so povezani s slabšo prognozo epilepsije. Žariščna epilepsija z znano strukturno lezijo, kot je mezialna temporalna skleroza (MTS), kortikalna displazija (KD) in encefalomalatično področje, vidno na magnetno resonančnih slikah (MR), je pogosto povezana z razvojem farmakorezistence(15).

Epileptični status, pogosti napadi in nižja starost na začetku bolezni, kompleksni vročinski krči in različne oblike napadov napovedujejo možno FRE. Simptomatske generalizirane epilepsije in razvojne epileptične encefalopatije z genetsko predispozicijo so napovedni faktorji razvoja FRE. Izrazita interiktalna epileptiformna in abnormna osnovna aktivnost v elektroencefalogramu (EEG), sta pomembna napovedna označevalca razvoja FRE(16).

Patofiziologija farmakorezistence ni pojasnjena, vsekakor je odgovornih več mehanizmov. Klinične in laboratorijske raziskave so postavile več hipotez, najbolj oprijemljivi sta hipoteza transporta in tarčna hipoteza. Transportna hipoteza zagovarja prekomerno izraženo transportnih beljakovin (P – glikoprotein, ATP – vezavne transportne beljakovine) za številna zdravila na možgansko - žilni barieri in v epileptogeni coni, kar zmanjša koncentracijo in učinkovitost PEZ. Tarčna hipoteza poudarja funkcionalne ali molekularne spremembe receptorjev zdravil, kot so različni ionski kanalčki in receptorji gama – aminomaslene kisline (GABA) (17). Obstaja tudi hipoteza nevronske mreže, pogosti napadi in kronično vnetje lahko inducirajo sinaptično reorganizacijo in aberantne nevronske mreže, ki so neodzivne na PEZ (17).

Ponavljjanje napadov pri nekaterih bolnikih je kljub terapiji posledica drugih vzrokov, ki vodijo v pseudofarmakorezistenco. Epizodne motnje so lahko napačno opredeljene kot epileptični napadi, dejansko pa gre za ne - epileptične napade. Prehodne motnje so lahko psihogeni ne - epileptični napadi (PNES), sinkope, prehodni ishemični dogodki (TIA), migrena, motnje spanja (parasomnije, katapleksija) pa tudi paroksizmalne ekstrapiramidne motnje gibanja.

Nepravilen izbor PEZ glede na vrsto epilepsije, suboptimalno odmerjanje in nesodelovanje bolnika pri zdravljenju so dodatni vzroki pseudorezistence (6,14). Alkohol, psihoaktivne substance, pomanjkanje spanja in psihofizični stres sprožajo napade in s tem posnemajo farmakorezistenco (18). Pri sumu na lažno farmakorezistenco je potrebna natančna preverba diagnoze, optimiziranje terapije, informiranje bolnika glede redne terapije in sprožilnih dejavnikov. Pomoč psihiatra je nujna pri komorbidnih psihiatričnih in vedenjskih težavah (19). Dvomljiva diagnoza večkrat zahteva napotitev bolnika v terciarni epileptološki center (6).

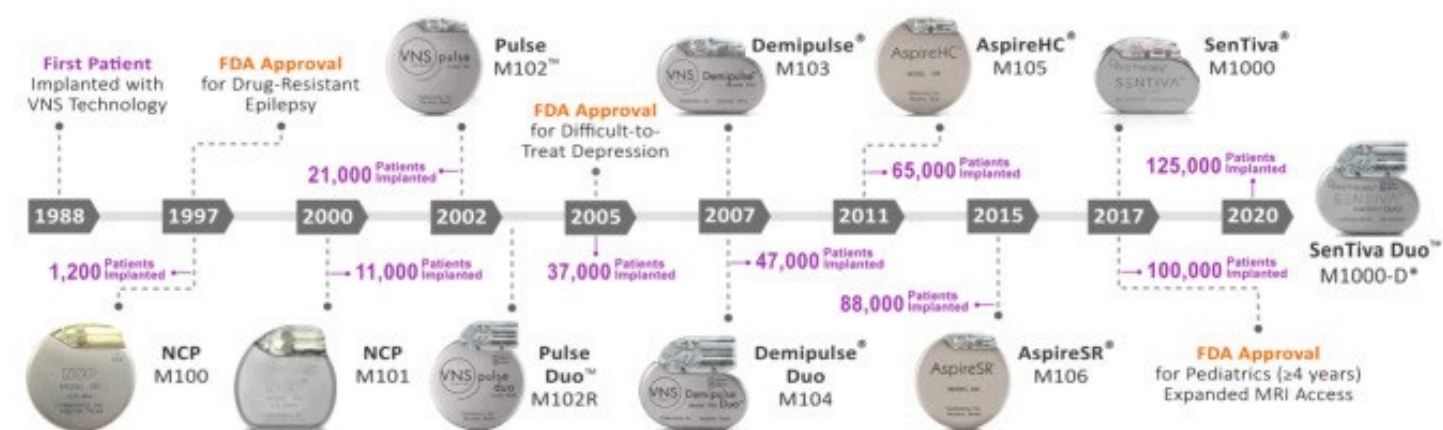
FRE je vzrok številnih, vsaj delno predvidljivih komplikacij in dolgoročnih posledic za bolnike. Najtežja komplikacija je povečano tveganje za SUDEP. Pogostejše so poškodbe, vključno z zlomi in politravme. Psihiatrične motnje, predvsem depresija in anksioznost, pa tudi peri - iktalne psihoze spremljajo pospešen kognitivni upad bolnikov

s FRE. Večja je tudi verjetnost ES, ki povzroča dodatne progresivne možganske strukturne poškodbe (20). Permanentna socialna stigma, brezposelnost, težek ekonomski položaj, prepoved upravljanja motornih vozil, pogosta urgentna zdravstvena oskrba so samo en del dolgoročnih posledic (20).

STIMULACIJA VAGUSNEGA ŽIVCA (VNS)

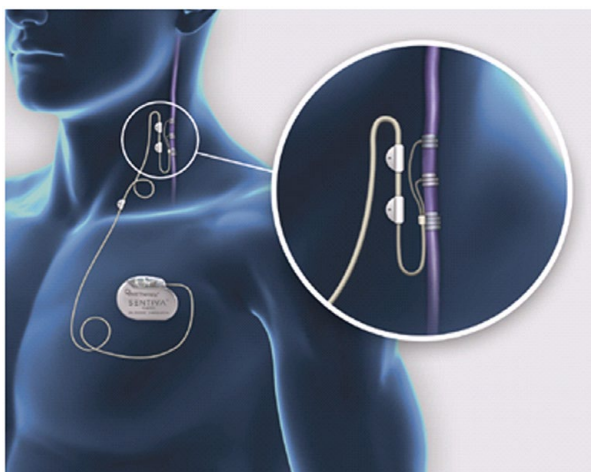
VNS je dodatna nevromodulacijska terapija FRE z draženjem vagusnega živca z električnimi impulzi. V Evropi je bila odobrena leta 1994, v ZDA (FDA) leta 1997, od leta 2005 pa tudi za zdravljenje depresije v Evropi in ZDA. V Evropi se VNS uporablja za zdravljenje FRE pri odraslih in otrocih vseh starosti, lahko že pri nekajmesečnih dojenčkih. V ZDA je VNS odobrena pri bolnikih starejših od 12 let, zdravljenje farmakorezistente depresije z VNS je v Evropi in ZDA omejeno na odrasle od 18 leta starosti (21).

Ideja električnega draženja živčnega sistema sega že v 19. stoletje, ponovno je oživel v drugi polovici 20. Stoletja. Pričetek zdravljenja z VNS sega v leto 1988, ko je bil implantiran prvi stimulator, klinične raziskave so potrdile učinkovitost stimulacije na zmanjšanje števila napadov pri FRE(22). V naslednji desetletjih je tehnologija postopoma napredovala, tako da današnje aparature omogočajo več načinov stimulacije (sl. 1)(23).

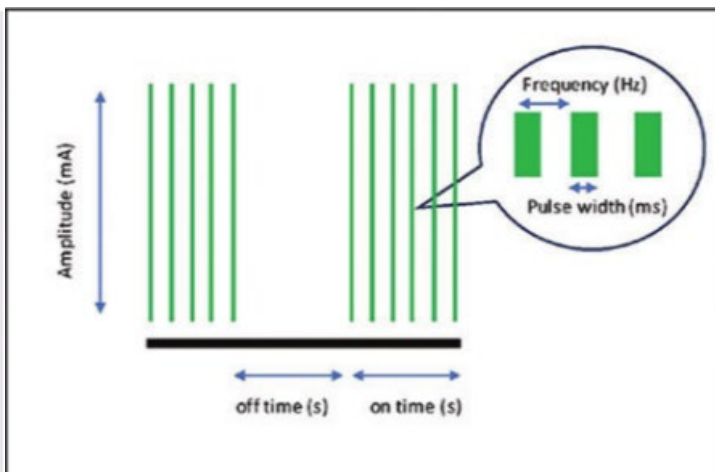


Slika 1: Razvoj VNS od l.1988 do danes s številom implantiranih generatorjev (Copyright © 2021 Afra, Adamolekun, Aydemir and Watson.)

Standardni način metode je implantacija generatorja v podkožje zgornjega dela leve polovice prsnega koša. Stimulator je z dražilno elektrodo povezan in ovit okoli levega vagusnega živca, distalno od odcepišča n. laryngeus recurrens (sl. 2a). Desni vagus vsebuje več vlaken za inervacijo sinoatrialnega vozla in funkcijo atrijev, zaradi preprečevanja stranskih učinkov na srčni ritem, se elektroda vedno implantira na levi vagusni živec. Približno 3 – 4 tedne po implantaciji generatorja se vklopi stimulacija, katere jakost se postopoma povečuje v krajših ali daljših časovnih intervalih, odvisno od bolnikove prenosljivosti draženja. Stimulator zagotavlja intermitentno električno stimulacijo 24 ur na dan z nastavljenimi parametri, ki jih pri sodobnih napravah spreminjamo neinvazivno s stičnim senzorjem in jih individualno prilagajamo (sl. 3). Parametre spreminjamo, predvsem jakost draženja, postopoma od 0,125 – 0,25 mA tekom mesecev do 1,0 – 2,0 mA, odvisno od učinka in stranskih učinkov. Širina električnega impulza je običajno 500 μ s, frekvenca draženja od 20 – 30 Hz in cikli draženja 30 sekund vklopa (ON) in 5 minut izklopa (OFF) (sl.2b)(22,24,25).



2a.



2b.

Slika 2a: VNS (LivaNova) shema: pulzni generator je vgrajen na levo sprednjo steno prsnega koša. Enotno vodilo povezuje generator s tremi žičnatimi tuljavami, ki so ovite okoli levega vagusnega živca v predelu vratu distalno od odcepišča n. laringeus recurrens.

Slika 2b: shematski prikaz parametrov draženja (25)

Poleg osnovnega načina stimulacije sodobne VNS naprave omogočajo še avtostimulacijo. Pri epileptičnem napadu generator z zaznavo iktalne tahikardije sproži dodatno stimulacijo, ki prepreči ali ublaži in skrajša napad. Dodatna možnost kontrole napadov je uporaba magnetja v obliki zapestnice. Bolnik ali njegov skrbnik ob pričetku napada s potegom magnetja preko stimulatorja aktivira dodatni dražljaj, ki dostikrat prekine nadaljevanja napada (25).



Slika 3: (od leve proti desni) SenTiva generator, stični senzor, tablični programator in

zapestnica – magnet

za bolnika ali skrbnika za dodatno stimulacijo na začetku napada (25).

MEHANIZEM DELOVANJA VNS IN UČINKOVITOST TERAPIJE PRI FRE

Mehanizem delovanja ni zanesljivo pojasnjen, vsekakor je večplasten. Učinek je posledica električne stimulacije in modulacije aferentnih vlaken levega n. vagusa, ki se končajo predvsem v nucleus tractus solitarius (NTS) v možganskem deblu. To sproži kaskado nevrokemičnih in mrežnih sprememb preko povezav NTS z locus coeruleus in nucleus raphe. Poveča se sproščanje noradrenalina in serotonina, zviša se nivo GABA. Projekcije struktur možganskega debla preko talamokortikalnih in limbičnih povezav z desinhronizacijo motijo hipersinhrono kortikalno aktivnost. Z okrepljeno inhibitorno nevrotransmisijo prekinjajo nenormalne mrežne povezave epileptogenih področij. Funkcionalna slikanja in elektrofiziološke raziskave so odkrile manj povezav med amigdalo, hipokampusom, talamusom in možgansko skorjo, kar je povezano z zmanjšanjem napadov(26).

Po 30 letni uporabi dodatne terapije FRE z VNS so raziskave in metaanalize potrdile njen učinek. 45 – 65% bolnikov je v številnih študijah doseglo $\geq 50\%$ zmanjšanje pogostosti napadov. Popolna odsotnost napadov je opisana samo pri 10 – 12% bolnikov. Večletne raziskave so odkrile povečanje terapevtskega učinka in boljšo odzivnost bolnikov s časom(10,27–29). Boljša odzivnost je pričakovana pri bolnikih z žariščnimi napadi in žariščno interiktalno EEG aktivnostjo ter bolniki, ki še niso imeli nevrokirurškega posega. Raziskave tudi potrjuje izboljšanje razpoloženja, vedenja in kvalitete življenja(29).

STRANSKI UČINKI VNS

Neželene komplikacije VNS so lahko posledica implantacije ali stimulacije. Hripavost in sprememba glasu sta najpogostejša neželena stranska učinka implantacije VNS, sledijo dražeč kašelj, dispneja, bolečine in mravljinici v žrelu, lahko tudi glavobol. Spremembe glasu navaja do 45%, parestezije, kašelj in oteženo dihanje pa do 15% bolnikov. Bolečine v žrelu, glavobol in motnje požiranja so prisotne v manj kot 10%. Večinoma gre za blage in prehodne težave, ki s časom pojenjajo ali jih lahko s prilagoditvami stimulacije ublažimo. Resni, klinično pomembni stranski učinki so maloštevilni. Najresnejša sta paraliza glasilk (1 – 2,7 %) in zlom vodilne žice, ki povezuje generator z živcem (4 – 5 %). Resen zaplet je tudi okužba, ki je obvladljiva z antibiotično terapijo. Motnje srčnega ritma so izjemno redke in vezane predvsem na čas med in neposredno po implantaciji. Stranski učinki povzročeni s stimulacijo so reverzibilni s prilagoditvijo jakosti in ciklusa draženja (ON – OFF razmerje). Kirurške komplikacije ali nedelovanje naprave je rešljivo z revizijo ali eksplantacijo generatorja (30).

ZAKLJUČEK

FRE je nevarna klinična slika, ki jo ima 30 – 40% bolnikov z epilepsijo. Zahteva natančno klinično nevrolško, nevroradiološko, nevrofiziološko, psihiatrično in nevropsihološko obravnavo. Medikamentozni terapiji lahko glede na strokovne kriterije dodamo zdravljenje z nevromodulacijo, predvsem VNS.

VNS je učinkovita dodatna terapija žariščne in generalizirane FRE odraslih in otrok. Približno 45–65 % bolnikov doseže $\geq 50\%$ -odstotno zmanjšanje pogostosti napadov, izjemoma, v 10–12 % primerov se razvije popolna odsotnost napadov.

Bolniki z žariščnimi napadi, brez nevrokirurškega posega, kasnejšo starostjo ob pojavu napadov in manjšo pogostostjo napadov imajo boljše rezultate. Zgodnejši pričetek terapije z VNS lahko izboljša stopnjo učinka zdravljenja.

Neželeni učinki so običajno blagi in prehodni, najpogostejše hripavost, kašelj, dispneja in bolečine v grlu, resni zapleti pa so redki (<5 %). Klinične raziskave so potrdile tudi izboljšanje kakovosti življenja in razpoloženja, vključno z zmanjšanjem obsega depresije in anksioznosti.

Bolniki običajno dobro tolerirajo VNS, le redko je potrebna prekinitve zdravljenja zaradi resnih neželenih učinkov. 30 letno uporabo so preverile številne randomizirane klinične raziskave in obsežne metaanalize, ki potrjujejo njegovo vlogo ključne nefarmakološke - nevromodulacijske terapije bolnikov s FRE.

LITERATURA

- GBD Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Public Health*. 2025 Mar;10(3):e203–27.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. Vol. 393, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 689–701.
- Pellinen J, Foster EC, Wilmschurst JM, Zuberi SM, French J. Improving epilepsy diagnosis across the lifespan: approaches and innovations [Internet]. Vol. 23, *Lancet Neurol*. 2024. Available from: www.humanepilepsyproject.org/
- Kubota T, Kodama S, Kuroda N. The prevalence of a false positive diagnosis of epilepsy: A meta-analysis. *Seizure*. 2023 Jul;109:50–1.
- Oto MM. The misdiagnosis of epilepsy: Appraising risks and managing uncertainty. *Seizure*. 2017 Jan;44:143–6.
- Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure Medications for Adults With Epilepsy: A Review. *JAMA* [Internet]. 2022 Apr 5;327(13):1269–81. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.3880>
- Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(5).
- Davidson B, Bhattacharya A, Sarica C, Darmani G, Raies N, Chen R, et al. Neuromodulation techniques - From non-invasive brain stimulation to deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. 2024 Apr;21(3):e00330.
- Milligan TA. Epilepsy: A Clinical Overview. *Am J Med*. 2021 Jul;134(7):840–7.
- Muniyandi M, Chelvanayagam K, Salam SA, Vadmalai S, Rajsekhar K, Ramachandran R. Significant reduction of seizure frequency in patients with drug-resistant epilepsy by vagus nerve stimulation: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2025 Feb;210:107510.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470–2.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Vol. 51, *Epilepsia*. 2010.
- Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-Resistant Epilepsy.
- Roy PL, Ronquillo LH, Ladino LD, Tellez-Zenteno JF. Risk factors associated with drug resistant focal epilepsy in adults: A case control study. *Seizure*. 2019 Dec 1;73:46–50.
- Sultana B, Panzini MA, Veilleux Carpentier A, Comtois J, Rioux B, Gore G, et al. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021 Apr 27;96(17):805–17.
- Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*. 2006 Jan;129(Pt 1):18–35.
- Gesche J, Cornwall CD, Delcomyn L, Rubboli G, Beier CP. Pseudoresistance in idiopathic/genetic generalized epilepsies – Definitions, risk factors, and outcome. *Epilepsy and Behavior*. 2022 May 1;130.
- Anzellotti F, Dono F, Evangelista G, Di Pietro M, Carrarini C, Russo M, et al. Psychogenic Non-epileptic Seizures and Pseudo-Refractory Epilepsy, a Management Challenge. *Front Neurol*. 2020;11:461.
- Laxer KD, Trinkaus E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. Vol. 37, *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc.; 2014. p. 59–70.
- Toffa DH, Touma L, El Mesquine T, Bouthillier A, Nguyen DK. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure*. 2020 Dec;83:104–23.
- Mandalaneni K, Rayi A. Vagus Nerve Stimulator. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. In.
- Barrell A. Thirty Years Later: What the Latest Real-World Data Tells Us About VNS in the Modern DRE Treatment Landscape. *EMJ Neurology* [Internet]. 2025 Aug 29; Available from: <https://www.emjreviews.com/neurology/article/thirty-years-later-what-the-latest-real-world-data-tells-us-about-vns-in-the-modern-dre-treatment-landscape-s110125/>
- Afra P, Adamolekun B, Aydemir S, Watson GDR. Evolution of the Vagus Nerve Stimulation (VNS) Therapy System Technology for Drug-Resistant Epilepsy. *Front Med Technol*. 2021;3:696543.
- Pérez-Carbonell L, Faulkner H, Higgins S, Koutroumanidis M, Leschziner G. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. Vol. 20, *Practical Neurology*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 189–98.
- Carron R, Roncon P, Lagarde S, Dibué M, Zanella M, Bartolomei F. Latest Views on the Mechanisms of Action of Surgically Implanted Cervical Vagal Nerve Stimulation in Epilepsy. Vol. 26, *Neuromodulation*. International Neuromodulation Society; 2023. p. 498–506.
- Toffa DH, Touma L, El Mesquine T, Bouthillier A, Nguyen DK. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure*. 2020 Dec;83:104–23.
- Moshref R, Burneo JG, Steven DA, Mirsattari SM, Jones ML, Lau J, et al. Vagus nerve stimulation in lesional and Non-Lesional Drug-Resistant focal onset epilepsies. *Epilepsy and Behavior*. 2024 Oct 1;159.
- Touma L, Dansereau B, Chan AY, Jetté N, Kwon CS, Braun KPI, et al. Neurostimulation in people with drug-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis from the ILAE Surgical Therapies Commission. *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1314–29.
- Kalagara R, Chennareddy S, Reford E, Bhimani AD, Cummins DD, Downes MH, et al. Complications of Implanted Vagus Nerve Stimulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 54, *Cerebrovascular Diseases*. S. Karger AG; 2025. p. 112–20.

DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA EPIZODNIH MOTENJ ZAVESTI

Karmen Vizjak Šterman¹, Patrik Bokan²

¹ *Klinika za nevrologijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

² *Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota*

IZVLEČEK

Prehodne oziroma epizodne motnje zavesti so eden najpogostejših razlogov za obravnavo v urgentnih ambulantah zdravnikov različnih specialnosti. V širokem diferencialno-diagnostičnem spektru teh motenj najpogosteje izstopajo sinkopa, epileptični napad in psihogeni neepileptični napad, pomembno vlogo pa imajo tudi redkejši vzroki, kot so določene vaskularne in presnovne motnje. Prispevek obravnava najpogostejše diferencialne diagnoze epizodnih motenj zavesti ter poudarja pomen njihove diferenciacije na osnovi klinične slike, kar je bistvenega pomena za natančno diagnostiko in ustrezno terapevtsko ukrepanje. V besedilu niso vključene epizodne motnje zavesti, ki so povezane s poškodbo glave. Zaradi številnih prekrivajočih se simptomov je klinična diferenciacija zahtevna, zato je za čim bolj natančno opredelitev motenj nujna kombinacija različnih diagnostičnih prijemov v okviru sistematičnega, multidisciplinarnega pristopa. Napredki v razumevanju patofizioloških mehanizmov, uporaba biomarkerjev in razvijanje algoritmov umetne inteligence ponujajo obetavne možnosti za izboljšanje diagnostične natančnosti. Kljub temu pa ostajajo temelj diagnostike natančno zbrana anamneza, opazovanja očividcev in premišljena uporaba diagnostičnih preiskav.

Ključne besede: Epizodne motnje zavesti, sinkopa, epileptični napadi, PNES, diferencialna diagnostika

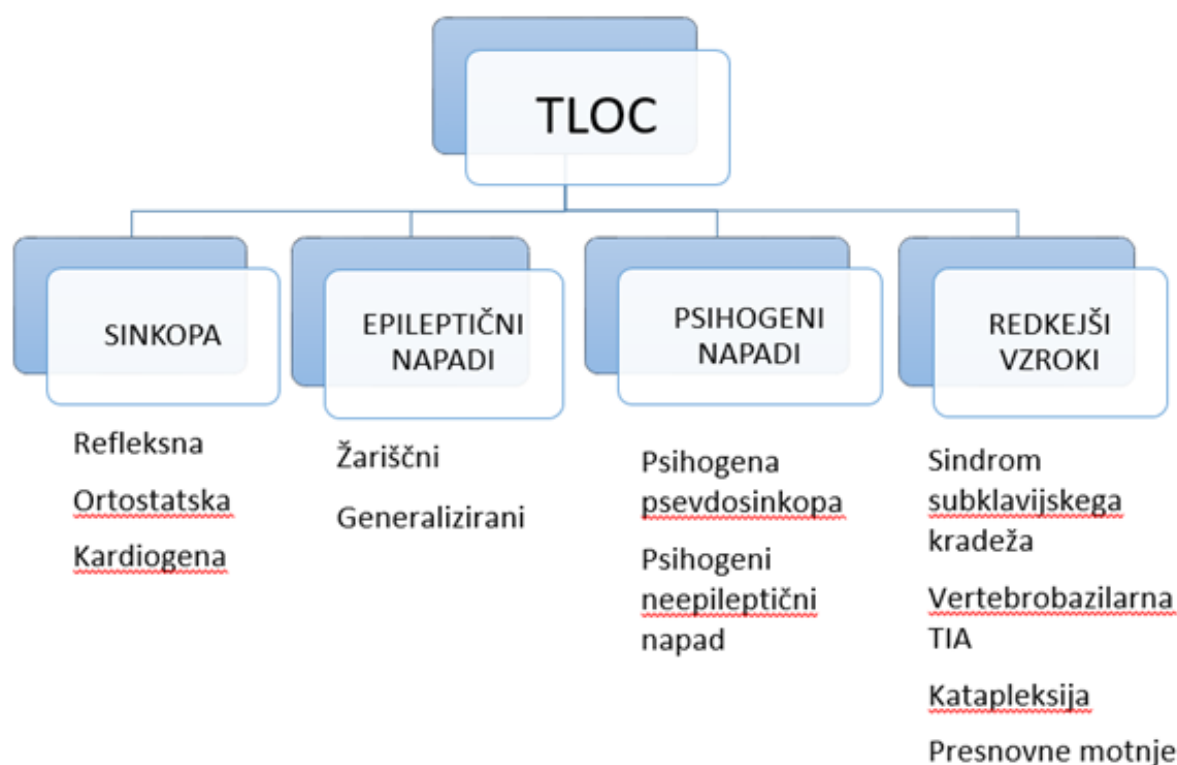
UVOD

Prehodne oziroma epizodne motnje zavesti (angl. *Transient Loss of Consciousness, TLOC*) so definirane kot nenadna, kratkotrajna izguba zavesti s spontanim in popolnim okrevanjem brez rezidualnih nevroloških ali drugih trajnih posledic (1,2). TLOC pogosto predstavljajo zahteven diagnostični izziv v urgentnih ambulantah, s katerim se soočajo zdravniki različnih specialnosti. Epidemiološki podatki o TLOC so razmeroma omejeni, saj se večina raziskav osredotoča predvsem na sinkopo kot najpogostejšo diferencialno diagnozo (3). Kljub temu Wardrope s sod. (2018) povzema, da je življenjska prevalenca TLOC približno 50 %, medtem ko naj bi bil ta sindrom vzrok za okoli 3 % vseh obiskov urgentnih ambulant v Združenem kraljestvu (4).

Najpogostejše etiološke skupine TLOC vključujejo sinkopo, epileptične napade ter psihogene motnje, pri čemer izstopajo psihogeni neepileptični napadi. Te tri entitete predstavljajo več kot 90 % vseh primerov TLOC (4). Klinična diferenciacija med njimi je pogosto zahtevna, saj se njihove značilnosti lahko prekrivajo v različnih vidikih predstavitve. Ključni diagnostični pristopi obsegajo natančno anamnezo, pričevanja očitvidcev, analizo videoposnetkov dogodkov, elektroencefalografsko (EEG) obravnavo ter po potrebi slikovno diagnostiko. Poleg uveljavljenih metod vse več raziskav poudarja vlogo laboratorijske diagnostike, zlasti potencialno uporabnost krvnih biomarkerjev, kot sta laktat in kreatin-kinaza, kar bi lahko prispevalo k poenostavitvi diagnostičnega procesa (5,6).

DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA

Na podlagi patofizioloških značilnosti je etiološke povzročitelje TLOC mogoče sistematično razvrstiti v štiri večje skupine (glej sliko 1). Najpogostejše zastopana med njimi je skupina sistemskih vzrokov, znotraj katere prevladuje sinkopa, zlasti refleksna (vazovagalna) oblika. Skupino nevroloških motenj v ožjem pomenu opredeljujejo predvsem nekatere vrste epileptičnih napadov, pri čemer so sem vključene še nekatere redkejšie entitete. Tretjo večjo skupino obsegajo funkcionalne nevrološke motnje, katerih klinične manifestacije pogosto posnemajo določena specifična nevrološka in sistemska obolenja, vendar jih s konvencionalnimi diagnostičnimi metodami mi mogoče objektivno potrditi. V tej skupini prednjačijo psihogeni neepileptični napadi (PNES). V skupino redkejših vzrokov TLOC sodijo nekatera specifična nevrološka stanja, kot je tranzitorna ishemična ataka (TIA) v vertebrobazilarnem povirju, sindrom kradeža podključnične arterije (angl. *subclavian steal syndrome*), narkolepsija in z njo povezana katapleksija ter nekatere druge motnje. Med redke vzroke uvrščamo tudi presnovne motnje, vključno s hipoglikemijo, elektrolitskimi motnjami, hipoksemijo in motnjami ventilacije (2,7).



Slika 1: Diferencialna diagnoza TLOC

Sinkopa

Sinkopa je diferencialno-diagnostično najpogostejša entiteta med TLOC. Opredeljena je kot prehodna izguba zavesti, ki nastane zaradi globalne možganske hipoperfuzije, zanjo pa so značilni nenaden začetek, kratko trajanje ter spontano in popolno okrevanje. Pogosto jo spremljajo prodromalni avtonomni simptomi, ko so slabost, potenje in bledica. Gre za pogost klinični pojav z značilno bimodalno starostno porazdelitvijo, ki v urgentnih službah po svetu predstavlja med 0,6 in 3 % vseh obiskov. Pojavnost sinkope se izraziteje poveča med drugim in tretjim desetletjem življenja, drugi vrh pa nastopi po 80. leti starosti. Tri glavne oblike sinkope so refleksna (nevrogena), ortostatska in kardiogena (8,9).

Refleksno (nevrogeno) sinkopo delimo na vazovagalno, situacijsko ter sinkopo zaradi preobčutljivosti karotidnega sinusa. Patofiziološko pride do nenadne aktivacije baro- in mehanoreceptorjev, ki sprožijo centralno posredovan refleks z zmanjšanjem simpatičnega tonusa in povečano vagalno aktivacijo. To povzroči periferno vazodilatacijo, upad srčne frekvence in posledično globalno cerebralno hipoperfuzijo s posledično akutno motnjo zavesti (vazovagalni mehanizem). Značilni so sprožilni dejavniki, med katere sodijo podaljšan pokončni položaj, akutni čustveni stres, bolečina ali izpostavljenost toplemu okolju. Situacijska sinkopa je vezana na specifične sprožilce, kot so kašelj, mikcija, defekacija, smeh, izrazit napor; redkeje se pojavi pri požiranju. Sinkopa zaradi preobčutljivosti karotidnega sinusa je pogostejša pri starejši populaciji. Pojavi se kot posledica preobčutljivosti karotidnega sinusa ob mehanskem pritisku, do česar lahko pride ob obračanju glave, pogledu navzgor, britju ali nošenju tesnega ovratnika; v nekaterih primerih se razvije tudi spontano, brez predhodnih simptomov. S sinkopo so pogosto povezane tudi motorične manifestacije v obliki miokloničnih zgbkov, ki jih lahko zmotno interpretiramo kot epileptični napad; v tem primeru govorimo o »konvulzivni sinkopi«. Več o diferenciaciji sinkope in epileptičnega napada je spodaj v prispevku (2,8,10).

Ortostatska sinkopa je posledica neustrezne prilagoditve avtonomnega živčnega sistema ob prehodu v pokončni položaj, pri čemer pride do zmanjšane venskega povratka in/ali zmanjšane sistemske žilne upornosti. Pri nekaterih bolnikih se simptomi razvijejo postopoma (zakasnjena ortostatska sinkopa), medtem ko je pri drugih pojav nenaden in brez opozorilnih znakov. Diagnozo potrdimo, če se v treh minutah po prehodu v stoječ položaj sistolični krvni tlak zniža za ≥ 20 mmHg in/ali diastolični tlak za ≥ 10 mmHg. Pogostejši vzroki so hipovolemija, primarna avtonomna odpoved (npr. multisistemska atrofija), sekundarna avtonomna odpoved (npr. sladkorna bolezen, poškodba hrbtenjače), ali neželeni učinki zdravil, med katere spadajo diuretiki, antihipertenzivi ali vazodilatatorji (2,8,10).

Kardialne sinkope nikakor ne smemo spregledati, saj je pogosto povezana z visokim tveganjem za kasnejšo obolevnost in umrljivost. Nastane zaradi akutnega zmanjšanja minutnega volumna srca, najpogosteje zaradi srčnih aritmij (bradi- ali tahiaritmij) ali strukturnih srčnih bolezni (npr. aortna stenoza, hipertrofična kardiomiopatija). Klinično se kardiogena sinkopa običajno pojavi nenadno, brez prodromalnih simptomov, pogosto med naporom ali celo v ležečem položaju. Spremljajo jo lahko palpitacije, bolečina v prsih in dispneja (2,8,10).

Nevrološke motnje

Epileptični napad je opredeljen kot prehodni pojav znakov in/ali simptomov, ki so posledica nenormalne, pretirane ali asinhronne električne aktivnosti nevronov v možganih (11). Najpomembnejši podtipi epileptičnih napadov, ki jih je pri diferencialni diagnostiki TLOC treba upoštevati, so generalizirani tonično-klonični napadi, žariščni napadi z moteno zavestjo in absenčni napadi. (12).

Generalizirani tonično-klonični napadi so najlažje razpoznavni od sinkope in psihogenih neepileptičnih napadov, saj jih običajno zaznamujeta nenaden začetek, tonična faza z mišično hipertonijo, ki ji sledi klonična faza z ritmičnim trzanjem, pogost je lateralni ugriz jezika, mikcijska inkontinenca ter dolgotrajna postiktalna zmedenost (12). Žariščni napadi z moteno zavestjo, ki najpogosteje izvirajo iz temporalnega ali frontalnega režnja, se lahko klinično izražajo z avro (npr. déjà vu, epigastrični občutek), avtomatizmi (npr. žvečenje, brskanje po oblačilih), prehodno moteno zavestjo in v določenih primerih sekundarno generalizacijo v tonično-klonični napad. Trajajo 1 do 2 minuti in so povezani s postiktalno zmedenostjo, motnjami govora ali spomina, zlasti kadar so prizadete strukture dominantne hemisfere. Absenčni napadi, ki se pojavljajo predvsem pri otrocih in mladostnikih, se klinično izražajo kot kratkotrajna, nenadna prekinitev zavesti z minimalnimi motoričnimi znaki, kot je npr. trzanje vek, brez izrazite postiktalne zmedenosti (13).

Iktalna asistolija, redki mehanizem TLOC, nastane, ko epileptični napad (zlasti žariščni iz insularne skorje) sproži bradikardijo ali asistolijo. Bradikardija spremlja približno 2 % napadov, asistolija pa približno 0,5 %, kar pogosto vodi v diagnostično dilemo s kardiogeno sinkopo. Pri temporalni epilepsiji se pojavljajo tudi »drop atake«, pri katerih bolnik nenadno pade in ostane neodziven z zaprtimi očmi 2–3 minute, kar je klinično skoraj neločljivo od sinkope (14).

Toddova pareza je prehodna, postiktalna oslabeledost ali paraliza okončine ali ene strani telesa, ki nastane najpogosteje po fokalnem ali generaliziranim tonično-kloničnem napadu. Simptomi trajajo od nekaj minut do več ur, redkeje dlje in običajno popolnoma izzvenijo brez trajnih posledic. V okviru diferencialne diagnostike TLOC ima Toddova pareza poseben pomen, saj specifičen postiktalni nevrološki izpad predstavlja močan pokazatelj epileptičnega izvora dogodka (4,15).

Med redkejše nevrološke diferencialne diagnoze TLOC spada narkolepsija, ki se izraža z izrazito dnevno zaspanostjo, nenadnimi epizodami spanja in pri tipu 1 s katapleksijo, tj. čustveno sproženo izgubo mišičnega tonusa ob ohranjeni zavesti, kar lahko posnema TLOC, vendar brez prave izgube zavesti ali posturalnega tonusa. Pomemben vaskularni vzrok je TIA vertebrobazilarnega sistema, ki lahko zaradi zmanjšane perfuzije možganskega debla ali talamičnih jeder povzroči znižano raven zavesti. Ob tem so praviloma prisotni znaki prizadetosti posteriorne cirkulacije, kot so omotica, diplopija, dizartrija in ataksija. Podobno sindrom kradeža podključnične arterije vodi v simptome vertebrobazilarne insuficience, hkrati pa se kaže s klavdikacijo roke (14,16).

Funkcionalne nevrološke motnje

Pri funkcionalnih nevroloških motnjah gre za okvaro v delovanju živčnega sistema in ne anatomskih struktur. Mednje sodijo konverzivna motnja, psihogena psevdosinkopa in psihogeni neepileptični napadi (PNES). Slednja je najpogostejša psihološko pogojena motnja neodzivnosti v nevrološki praksi. Gre za pogosto povezavo s psihiatričnimi komorbidnostmi, kot so depresija, anksioznost ali posttravmatska stresna motnja (13). Alwaki s sod. (2025) povzema, da ti bolniki predstavljajo približno tretjino vseh obravnavanih primerov v ambulantah za sinkopo. Do 30 % jih je hospitaliziranih, pogosto na oddelkih za video-EEG monitoring zaradi domnevno refraktornih epileptičnih napadov, pri čemer posamezne študije poročajo o še višjih deležih (12).

Klinična slika PNES je heterogena in lahko vključuje motorične (konvulzivni, asimetrični, neorganizirani), senzorične, avtonomne ali mentalne manifestacije. Ob pregledu so lahko prisotni znaki ohranjene zavesti, kot so odpor proti odpiranju vek, govor brez odzivanja na okolico, padec roke mimo obraza, gibi glave vstran ter hitra normalizacija po dolgotrajni epizodi. EEG monitoring ostaja zlati standard za diagnozo funkcionalnih epizod brez epileptične osnove ter za njihovo razlikovanje od epileptičnih napadov in drugih posnemovalcev. (13) Povišanje kreatin kinaze (CK) je praviloma blago, medtem ko je pri epileptičnih napadih v 48 urah po dogodku izrazitejše kot pri sinkopi in neepileptičnih napadih (6).

Presnovne motnje

Med presnovne vzroke prehodnih motenj zavesti sodijo hipoglikemija, elektrolitske motnje, hepatična in uremična encefalopatija, Addisonska kriza. Hipoglikemija se kaže z avtonomnimi (npr. potenje, palpitacije, omotica) in nevroglukopeničnimi simptomi (zmedenost, zaspanost, ataksija), ki lahko vodijo v padce ali TLOC. Za razliko od sinkope se bolnikom zavest sicer povrne, a ostanejo kognitivno prizadeti, dokler glukoza ni ustrezno korigirana. Hipoksemija in asfiksija lahko prav tako povzročita izgubo zavesti, vendar sta praviloma lažje prepoznavni z anamnezo ali kliničnim pregledom. Podobno kot pri hipoglikemiji se simptomi ne izboljšajo brez ustrezne korekcije osnovnega vzroka. Hiperventilacijo kot presnovno motnjo pogosto obravnavajo kot podskupino sinkope, saj hipokapnija vodi v cerebralno vazokonstrikcijo in globalno hipoperfuzijo (12,13).

SINKOPA ALI EPILEPTIČNI NAPAD

Za sinkopo je značilna posturalna komponenta, kot je npr. sprememba položaja ali dolgotrajno stanje. Zgoraj so bili opisani sprožilni dejavniki, ki prispevajo k razvoju sinkope. Prodromalni simptomi, kot so omotica, slabost in bledica, praviloma izzvenijo ob prehodu v ležeč položaj. Pri kardialni sinkopi se lahko pridružijo kardiopulmonalni simptomi, medtem ko takšnih značilnosti pri epileptičnih napadih ni. Če bolniku ne uspe sesti ali leči, je izguba zavesti lahko podaljšana zaradi vztrajajoče možganske hipoperfuzije (10).

Za epileptične napade je značilno, da se lahko pojavijo tudi med spanjem, kar pri sinkopi ni običajno. Pred napadom so pogoste stereotipne avre, ki so klinično izrazite in se lahko kažejo kot izkustvene ali psihične, pa tudi kot olfaktorne, gustatorne ali somatosenzorične manifestacije (10).

Mioklonični krči se lahko pojavijo pri obeh stanjih in so za opazovalca lahko zavajajoči. Pri sinkopi (konvulzivna sinkopa) so običajno neritmični, multifokalni, kratkotrajni in nastopijo po izgubi zavesti. Nasprotno pa so pri epileptičnem napadu ritmični, daljši, lahko asimetrični, širijo se po nevroanatomski logiki, lahko potekajo kot generalizirani tonično-klonični gibi ter pogosto nastopijo že pred izgubo zavesti in padcem. (10) Druge značilnosti, ki podpirajo epileptični napad, so hipertonija, abnormalna drža in obračanje glave, medtem ko je za sinkopo značilna izguba mišičnega tona. Pri obeh stanjih so oči odprte, vendar je pri sinkopi pogostejša navzgor usmerjena deviacija, pri epileptičnem napadu pa lateralna (10).

Pri sinkopi je ugriz jezika redek, običajno se pogrizejo po konici jezika, medtem ko je lateralna poškodba značilna za generalizirane tonično-klonične napade. Urinarna inkontinenca se lahko pojavi pri obeh stanjih in zato ni uporabna v diferencialni diagnostiki. Postiktalna zmedenost je značilen znak epileptičnega napada, medtem ko je pri sinkopi povrnitev zavesti praviloma hitra, brez dolgotrajne kognitivne prizadetosti. Med laboratorijskimi markerji ima serumski prolaktin uporabno vrednost pri razlikovanju funkcionalnih epizod od epileptičnih napadov, ni pa zanesljiv za ločevanje epilepsije od sinkope. Povišane vrednosti kreatin kinaze (CK) in laktata so pogostejše po epileptičnem napadu, pri čemer je laktat zaznaven zelo zgodaj po generaliziranem napadu. Za razlikovanje sinkope od epilepsije so bili predlagani različni točkovniki, ki temeljijo na anamnezi, vendar jih je bilo v klinični praksi validiranih le malo (6,17).

ZAKLJUČEK

Prehodne oziroma epizodne motnje zavesti (TLOC) so pogost, a etiološko izjemno raznolik klinični sindrom, ki pogosto predstavlja diagnostični izziv. Najpogostejše gre za sinkopo, epileptične napade in psihogene neepileptične napade, ob tem pa je treba upoštevati tudi redkejša vaskularna, presnovna in druge nevrolške vzroke. Klinična diferenciacija zahteva sistematičen, večstopenjski pristop, ki temelji na podrobnih anamnezi, očitidčevih opažanjih in premišljeni uporabi diagnostičnih preiskav. Čeprav se razvijajo nove možnosti, kot so biomarkerji in algoritmi umetne inteligence, ostajajo temelj uspešne diagnostike osnovne klinične metode, saj prav pravočasno in natančno razlikovanje med etiološkimi entitetami omogoča ustrezno terapevtsko ukrepanje in izboljšuje prognozo bolnikov.

LITERATURA

1. O'Callaghan P. Transient loss of consciousness. *Medicine (Baltimore)*. avgust 2012;40(8):427–30.
2. Van Dijk JG, Thijs RD, Benditt DG, Wieling W. A guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nat Rev Neurol*. avgust 2009;5(8):438–48.
3. Baron-Esquivias G, Martinez-Alday J, Martin A, Moya A, Garcia-Civera R, Paz Lopez-Chicharro M, idr. Epidemiological characteristics and diagnostic approach in patients admitted to the emergency room for transient loss of consciousness: Group for Syncope Study in the Emergency Room (GESINUR) study. *Europace*. 1. junij 2010;12(6):869–76.
4. Wardrope A, Newberry E, Reuber M. Diagnostic criteria to aid the differential diagnosis of patients presenting with transient loss of consciousness: A systematic review. *Seizure*. oktober 2018;61:139–48.
5. Patel J, Tran QK, Martinez S, Wright H, Pourmand A. Utility of serum lactate on differential diagnosis of seizure-like activity: A systematic review and meta-analysis. *Seizure Eur J Epilepsy*. november 2022;102:134–42.
6. Abdelnaby R, Elgenidy A, Heckelmann J, Bedewy MM, Shabib AS, Ebrahim MA, idr. The role of creatine kinase in distinguishing generalized tonic–clonic seizures from psychogenic non-epileptic seizures (PNES) and syncope: a retrospective study and meta-analysis of 1300 patients. *Neurol Res Pract*. 12. oktober 2023;5(1):56.
7. Baumgartner T, Surges R. Synkope, epileptischer oder psychogener Anfall? Der Weg zur richtigen Diagnose. *Dtsch Med Wochenschr*.
8. Brignole M, Moya A, De Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, idr. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 1. junij 2018;39(21):1883–948.
9. Martone AM, Parrini I, Ciciarello F, Galluzzo V, Cacciatore S, Massaro C, idr. Recent Advances and Future Directions in Syncope Management: A Comprehensive Narrative Review. *J Clin Med*. 26. januar 2024;13(3):727.
10. Cheshire WP Jr. Syncope. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Apr;23(2):335–58.
11. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, idr. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. april 2005;46(4):470–2.
12. Alwaki A, Abualia M, Sun Y. Evaluation and Management of Acute Transient Loss of Consciousness. *Med Clin North Am*. marec 2025;109(2):485–95.
13. Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance WC, Nobili L, Von Oertzen TJ. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disord*. december 2020;22(6):716–38.
14. Coleman DK, Long B, Kofman A. Clinical Mimics: An Emergency Medicine–Focused Review of Syncope Mimics. *J Emerg Med*. januar 2018;54(1):81–9.
15. Xu SY, Li ZX, Wu XW, Li L, Li CX. Frequency and Pathophysiology of Post-Seizure Todd's Paralysis. *Med Sci Monit [Internet]*. 24. januar 2020 [citirano 20. september 2025];26. Dostopno na: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/920751>
16. Potter BJ, Pinto DS. Subclavian steal syndrome. *Circulation*. 2014 Jun 3;129(22):2320–3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006653.
17. Furlan L, Jacobitti Esposito G, Gianni F, Solbiati M, Mancusi C, Costantino G. Syncope in the Emergency Department: A Practical Approach. *J Clin Med*. 30. maj 2024;13(11):3231.

AKUTNI GLAVOBOL: PRISTOP IN ZDRAVLJENJE

Timotej Petrijan, Aljoša Tomazini

Klinika za nevrologijo UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Glavobol je eden najpogostejših simptomov, zaradi katerih bolniki poiščejo zdravniško pomoč. Klinični izziv predstavlja pravočasno razlikovanje med primarnimi glavoboli, ki so večinoma benigni, ter sekundarnimi oblikami, ki so lahko posledica življenja ogrožajočih stanj (npr. subarahnoidne krvavitve ali meningitisa). V zadnjem desetletju so diagnostični kriteriji Mednarodne klasifikacije glavobolov (ICHD-3) ter evropske smernice omogočili bolj sistematičen pristop k diagnostiki in zdravljenju. Prispevek je pregled kliničnih značilnosti, posodobljenih diagnostičnih kriterijev in postopkov ter možnosti akutnega zdravljenja najpogostejših oblik glavobolov.

Ključne besede: Akutni glavobol, ICHD-3, sekundarni glavobol, SNNOOP10.

UVOD

Glavobol predstavlja enega najpogostejših simptomov ne samo v nevrologiji, ampak tudi v drugih vejah medicine. Skoraj 50 % vseh odraslih doživi vsaj en močan glavobol letno, migrena pa prizadene približno 12–15 % populacije. Akutno nastali glavobol je pogost vzrok obiska urgentne službe. Pomembno je, da hitro in učinkovito razlikujemo med primarnimi glavoboli in morebitnimi sekundarnimi vzroki. Primarni glavoboli, kot so migrena, glavobol tenzijskega tipa in trigeminalne avtonomne cefalalgije, so večinoma benigne narave. Po drugi strani pa lahko sekundarni glavoboli predstavljajo urgentno stanje s potencialno visoko smrtnostjo in zahtevajo takojšnjo obravnavo (1,2,3).

Mednarodna klasifikacija glavobolov (angl. *International Classification of Headache Disorders* – ICHD-3) razdeli glavobole na tri večje skupine; primarne in sekundarne glavobole ter kranialne nevralgije in primarne obrazne bolečine. Pri kliničnem pristopu sta temelj obravnave kakovostna anamneza in nevrološki status ter uporaba strukturiranih orodij, ki lahko razkrijejo opozorilne znake, značilne za sekundarne glavobole (4,5).

PRIMARNI GLAVOBOLI

Primarni glavoboli so samostojne entitete, ki niso posledica druge bolezni ali stanja. Njihov seznam je zelo obsežen, v članku se bomo osredotočili na glavobole, s katerimi se v klinični praksi najpogosteje srečujemo. Za celoten pregled naj se bralec obrne na ICHD-3.

MIGRENA

Migrena je skupaj z glavobolom tenzijskega tipa najpogostejša oblika primarnega glavobola, za katero so značilni ponavljajoči se napadi bolečine, ki so lahko za bolnika zelo onesposablajoči. Ločimo dva podtipa migrene (1).

MIGRENA BREZ AVRE

Najpogosteje se pojavlja migrena brez avre, ki se klinično kaže kot enostranski utripajoč glavobol zmerne do hude jakosti v trajanju od 4 do 72 ur. Pogosto ga spremljajo slabost, bruhanje ter preobčutljivost na svetlobo in zvok. Bolečina se običajno poslabša ob telesni aktivnosti (1,4).

Diagnostični kriteriji ICHD-3 vključujejo najmanj pet napadov, ki trajajo 4–72 ur, z vsaj dvema značilnostma (prizadetost ene strani, utripajoča bolečina, zmerna do huda jakost, poslabšanje ob fizični aktivnosti) ter vsaj enim spremljajočim simptomom (slabost/bruhanje ali fotofobija in fonofobija) (4).

MIGRENA Z AVRO

Približno tretjina bolnikov ima migreno z avro. Avra je skupek prehodnih nevroloških simptomov, ki se razvijejo postopoma in so reverzibilni. Najpogosteje gre za vidne motnje (skotome, cikcakaste črte, bliskanje, tunelski vid), lahko pa tudi za senzorične simptome (parestezije), motnje govora ali jezika ter redkeje motorne simptome ali znake prizadetosti možganskega debla (4,6).

Diagnostični kriteriji ICHD-3 vključujejo najmanj dva napada, ki ju spremlja vsaj en reverzibilen simptom avre. Slednji se razvijejo postopoma v nekaj minutah ali se pojavijo zaporedno. Posamezni simptom traja od 5 do 60 minut (motorični lahko tudi do 72 ur). Vsaj en simptom avre mora biti enostranski. Avro spremlja glavobol ali se glavobol pojavi v šestdesetih minutah po avri. Simptomov ne moremo bolje pojasniti z drugo diagnozo. V redkih primerih lahko, predvsem pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti znane migrenske glavobole, pride do pojava avre brez kasnejšega razvoja glavobola (4).

Migrena z avro zahteva skrbno razlikovanje od tranzitorne ishemične atake (TIA), zlasti pri starejših bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko-žilne bolezni ali ob prvi epizodi. Pri tem nam je v pomoč ICHD-3. Za razliko od TIA se simptomi pri migreni razvijejo postopoma (≥ 5 minut) in so pogosto pozitivni (npr. vizualni bliski), medtem ko so pri TIA običajno negativni (izguba vida, motorična šibkost) in nastopijo nenadno (7).

Postavitev diagnoze migrene je klinična. Dodatno diagnostiko (npr. MR glave) pa uporabimo v primeru pojava opozorilnih znakov za sekundarni glavobol, kot so prvi ali najhujši napad migrene, nenavadno dolgotrajna ali vztrajajoča avra, sprememba v pogostosti, jakosti ali kliničnih značilnostih glavobola, spremljajoče motorične manifestacije, dodaten pojav zmedenosti itd. (2,7).

ZDRAVLJENJE MIGRENE

Zdravljenje je simptomatsko in usmerjeno k čim hitrejši prekinitvi napada ter zmanjšanju spremljajočih simptomov. Učinkovitost zdravljenja je največja, če se zdravilo uporabi zgodaj v poteku napada, v zadostnem odmerku in ob ustrezni izbiri aplikacijske poti. Pristop je odvisen od jakosti bolečine. V grobem ločimo tri stopnje migrenskega glavobola. Blag glavobol ne ovira vsakodnevnih aktivnosti, zmeren jih ovira, a jih ne onemogoča, medtem ko hud glavobol onemogoča vsakršno aktivnost (1,3).

Jakost glavobola	Terapija
Blag napad	Naproksen 275–825 mg, paracetamol 500–1000 mg (lahko v kombinaciji z NSAR), ibuprofen 400–600 mg, Aspirin 800–1000 mg, diklofenak 50–100 mg. V primeru neučinkovitosti prvega reda terapije lahko poskusimo z dodatkom triptana. V primeru pojava slabosti in/ali bruhanja lahko parenteralno apliciramo antiemetik (npr. metoklopramid 10 mg i.v.).
Zmeren do hud napad	Prva izbira triptani. Širok nabor zdravil te skupine. Najpogosteje v klinični praksi: sumatriptan; 50–100 mg peroralno (največ 200 mg/24 h), 6 mg subkutano (največ 12 mg/24 h) ali 20 mg intranazalno.

Tabela 1: Terapija migrenskega glavobola (1,3,8).

Poudariti velja, da se zaužitje triptana priporoča ob prvem pojavu bolečine in ne v času avre. Z vsakim triptanom je smiselno poskusiti vsaj pri dveh napadih migrene. Če je triptan neučinkovit, je smiselno poskusiti z višanjem odmerka ali z drugim triptanom (1,3,8).

Uporabljamo lahko kombinirano terapijo, npr. kombinacija sumatriptana in naproksena, ki zagotavlja boljši in dolgotrajnejši učinek. V primeru neučinkovitosti in kontraindikacij triptanov (npr. srčno-žilne bolezni, neurejena arterijska hipertenzija), pridejo v poštev CGRP antagonisti (gepanti), kot je rimegepant 75 mg. Slednjega lahko kombiniramo z nespecifično analgetično terapijo, ne pa s triptani (1,3,8).

Ker migreno pogosto spremljata slabost in bruhanje, je smiselno v akutni fazi dodati tudi antiemetike. Najpogosteje se uporablja metoklopramid 10 mg peroralno ali intravensko. Pri parenteralni uporabi dopaminskih antagonistov se lahko za preprečitev pojava neželene ekstrapiramidne simptomatike (akutne distonične reakcije, akatizije, diskinezij) doda antiholinergik, npr. biperiden 2 mg (3,6,8).

MIGRENSKI STATUS

Posebna entiteta je migrenski status, ki ga ICHD-3 definira kot onesposablajoč migrenski napad, ki traja več kot 72 ur, pri čemer glavobol vztraja kljub zdravljenju. Vodi lahko v hospitalizacijo zaradi hude bolečine in dehidracije ob bruhanju. Zdravljenje vključuje intravensko podporno infuzijo tekočin, antiemetike in parenteralne analgetike. V pomoč so nam lahko tudi kortikosteroidi, npr. deksametazon 4 mg dvakrat dnevno za obdobje 3 dni (1,3,8).

TENZIJSKI GLAVOBOL

Tenzijski glavobol se klinično kaže kot obojestranska, topa in stiskajoča bolečina, ki lahko traja od 30 minut do 7 dni. Jakost je običajno blaga do zmerna in bistveno ne vpliva na vsakodnevne aktivnosti. V nasprotju z migreno slabost in bruhanje nista značilna, lahko pa se pojavita blaga fotofobija ali fonofobija. Za postavitev diagnoze je potrebnih vsaj deset epizod. Dodatne preiskave praviloma niso potrebne. Zdravljenje temelji na uporabi enostavnih analgetikov, kot so paracetamol, ibuprofen, naproksen. Ključno je bolnika opozoriti na nevarnost nastanka glavobola zaradi čezmerne uporabe analgetične terapije (4,9).

TRIGEMINALNE AVTONOMNE CEFALALGIJE

Trigeminalne avtonomne cefalalgije (TAC) predstavljajo skupino primarnih glavobolov, za katere je značilna enostranska huda bolečina v področju troječnega živca s spremljajočimi avtonomnimi simptomi. Najpogostejši je glavobol v skupkih, ki se kaže kot zelo huda orbitalna ali periorbitalna bolečina, trajajoča od 15 do 180 minut, pogosto ponoči. Bolnika spremljajo solzenje, rdeče oko, rinoreja in redko Hornerjev sindrom (10,11).

SUNCT (angl. *Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing*) in SUNA (angl. *Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with cranial Autonomic symptoms*) sta redki obliki TAC, ki se od klasičnega glavobola v skupkih razlikujeta predvsem po izjemno kratkem trajanju posameznih napadov in visoki frekvenci. SUNCT se kaže kot kratki, a zelo intenzivni paroksizmi pekoče ali zbadajoče bolečine v področju troječnega živca, ki trajajo od nekaj sekund do največ deset minut, običajno pa le eno do dve minuti. Napadi se lahko pojavijo več deset- do stokrat na dan in so vedno povezani z očesnimi simptomi, predvsem konjunktivalno injekcijo in solzenjem. SUNA je klinično zelo podobna oblika, vendar pri njej rdečina očesa in solzenje nista obvezna diagnostična kriterija. Lahko pa bolniki razvijejo druge avtonomne znake, kot so rinoreja, zamašen nos, ptoza ali edem veke. Pri obeh je glede na diagnostične kriterije ICHD-3, za razliko od glavobola v skupkih, prisotnost avtonomnih znakov mandatorna najdba (3,10).

Diagnozo TAC postavimo na osnovi kliničnih značilnosti. V primeru tipične klinične slike dodatna slikovna diagnostika ni potrebna. Akutno zdravljenje glavobola v skupkih vključuje inhalacijo 100-odstotnega kisika s pretokom 12–15 l/min vsaj 15 minut ter uporabo triptana v parenteralni obliki (npr. sumatriptan 6 mg s.c.). Kot premostitveno terapijo, dokler ne začnejo delovati profilaktična zdravila (npr. verapamil), lahko kratkotrajno uporabimo visoke odmerke peroralnih kortikosteroidov ali injekcijo steroidov v področje velikega okcipitalnega živca (10,11,13).

Pri SUNCT in SUNA akutna terapija ni smiselna, ker so posamezni napadi izjemno kratki (običajno 5 do 240 sekund). Cilj zdravljenja je preprečevanje napadov s preventivno terapijo (npr. lamotrigin, topiramat) in obvladovanje akutnih poslabšanj (10).

NA INDOMETACIN ODZIVNI GLAVOBOLI

Posebno mesto med primarnimi glavoboli zasedajo glavoboli, odzivni na indometacin, kot sta paroksizmalna hemikranija in hemikranija kontinua. Indometacin je močan nesteroidni protivnetni antirevmatik, ki deluje preko zaviranja ciklooksigenaze in s tem sinteze prostaglandinov. Za paroksizmalno hemikranijo so značilne enostranske, hude bolečine v orbitalnem, senčnem ali čelnem predelu, v trajanju 2–30 minut, s pogostostjo 5–40 napadov na dan. Napade spremljajo ipsilateralni kranialni avtonomni simptomi (npr. solzenje, konjunktivalna injekcija, zamašen nos ali rinoreja), medtem ko je bolečina pri hemikraniji kontinui stalna s periodičnimi poslabšanji. Bistvena diagnostična značilnost obeh oblik je popolna odzivnost na zdravljenje z indometacinom. V primeru jasne klinične slike in odzivnosti na terapijo bolniki ne potrebujejo dodatne slikovne diagnostike. Indometacin se uvaja v začetnem odmerku 25 mg trikrat na dan, nato pa se odmerek titrira do maksimalno 150 mg dnevno. Vzdrževalni odmerek je običajno 50–100 mg na dan. V primeru, da je kratkotrajni terapevtski poskus zdravljenja z indometacinom negativen, je malo verjetno, da gre za hemikranijo (12,13).

TRIGEMINALNA NEURALGIJA

Trigeminalna nevralgija (TN) spada med kranialne nevralgije in predstavlja eno najbolj bolečih nevroloških stanj. Zanje so značilni kratki, ponavljajoči se paroksizmi zelo intenzivne, ostre, električnemu šoku podobne bolečine v področju ene ali več vej trovejnega živca. Napadi običajno trajajo od nekaj sekund do največ dveh minut, frekvenca pa je lahko tudi do več deset epizod dnevno. Bolečino pogosto sprožijo dražljaji, kot so govorjenje, žvečenje, umivanje obraza ali stik z vetrom (13).

Kriteriji ICHD-3 določajo, da mora bolečina ustrezati trem poglavitnim značilnostim: biti mora zelo huda, kratkotrajna in podobna električnemu šoku, poleg tega pa mora biti omejena na potek trovejnega živca in sprožena z nevtralnimi dražljaji. Najpogosteje sta prizadeti druga (maksilarna, V2) in tretja (mandibularna, V3) veja, z razliko od TAC, pri katerih so napadi najpogosteje omejeni na prvo (oftalmično, V1) vejo. Med napadi je bolnik praviloma brez bolečin, vendar se sčasoma lahko razvije stalna, topo boleča komponenta. Potrebno je opraviti MR možganov in slikovno diagnostiko možganskega ožilja po ustreznem protokolu. Pri klasični TN najdemo nevrovaskularni konflikt, ki ga dokazujemo s pomočjo sekvence FIESTA (angl. *Fast Imaging Employing Steady-State Acquisition*) MR slikanja glave. Omogoča visoko ločljivost in kontrast med cerebrospinalno tekočino ter živčno-žilnimi strukturami. Za optimalen diagnostični izid je priporočena uporaba 3T MR in slepo ocenjevanje radiologa glede strani TN za zmanjšanje pristranskosti interpretacije (13,16).

Zdravljenje TN je specifično in se bistveno razlikuje od zdravljenja drugih primarnih glavobolov. Prva izbira zdravljenja sta karbamazepin (uvedba 100–200 mg dvakrat dnevno, nato titracija do 600–1200 mg dnevno) ali okskarbazepin (300–1800 mg/dan). Pri akutnih poslabšanjih je v bolnišničnem okolju možna uporaba intravenskega fosfenitoina (15 mg/kg, infundiranega v 15–30 minutah) ali lidokaina (5 mg/kg, infundiranega v 60 minutah). Infuzija mora potekati pod strogim nadzorom in s spremljanjem EKG zaradi tveganja za motnje srčnega ritma (3,13).

SEKUNDARNI GLAVOBOLI

Pri obravnavi akutnega glavobola je nujno, da pravočasno prepoznamo tiste bolnike, pri katerih se za navidezno benignim simptomom skriva morebitno življenje ogrožajoče stanje, in ki potrebujejo čim hitrejšo dodatno diagnostiko in terapijo. Za sistematično oceno tveganja lahko uporabimo seznam SNNOOP10, ki obsega glavne opozorilne znake sekundarnih glavobolov in ima glede na raziskave zelo visoko senzitivnost (2,3).

Kratica	Pomen	Klinična korelacija	Diagnostika
S	Sistemske znaki	Vročina, izguba teže, imunosupresija	Laboratorij (CRP, SR), slikovna diagnostika, po potrebi LP
N	Nevrološki simptomi/znaki	Žariščni izpadi, epileptični napad, zmedenost (lahko ICH, ICH, SAH ...)	CT glave in ožilja, MR, LP, razširjen laboratorij
N	Neoplazma v anamnezi	Zgodovina rakavih obolenj	CT/MR s kontrastom
O	<i>Onset</i> – nenaden začetek	Subarahnoidna ali parenhimska krvavitev, RCVS	Urgentni CT glave (znotraj 6 h visoka senzitivnost za SAH), po 6 h LP
O	<i>Older age</i> (> 50 let)	Temporalni arteriitis, tumor, vaskularne bolezni	CT/MR glave glede na klinično sliko, razširjen laboratorij (SR, revmatološki faktorji ...)
P	<i>Pattern change</i>	Sprememba v vzorcu znanega glavobola	CT/MR glave
P	Papiledem	Znak povišanega intrakranialnega tlaka	Oftalmoskopija, MR/CT glave, lumbalna punkcija
P	Pozicijski glavobol	V stoječem položaju se ojača, izzveni leže → intrakranialna hipotenzija	MR s KS, CT mielografija
P	<i>Precipitated by...</i> (kašelj, kihanje, napor)	Povišan intrakranialni tlak	CT/MR glave
P	Progresiven glavobol	Sum na ekspanzivno lezijo	CT/MR s KS
P	<i>Pregnancy</i>	Tromboza venskih sinusov, eklampsija	MR venografija, razširjen laboratorij (trombociti, jetrni testi, proteini v urinu ...)
P	<i>Painful eye with autonomic features</i>	Glavkom, očesne bolezni	Pregled pri oftalmologu, merjenje očesnega tlaka
P	Popoškodbeni glavobol	Večje tveganje za krvavitev ali kontuzijsko poškodbo	CT glave (akutno), MR pri dolgotrajnih težavah
P	Patologija imunskega sistema	Okužbe CŽS	MR/CT glave, LP, mikrobiološke preiskave
P	<i>Painkiller overuse</i>	Zloraba analgetikov	Dnevnik glavobolov

Tabela 2: seznam SNNOOP10 (2,3,5).

Črka **S** predstavlja sistemske znake (vročina, izguba teže, imunosupresija), ki so lahko posledica okužbe osrednjega živčevja (CŽS) ali malignega obolenja. Treba je opraviti dodatno slikovno diagnostiko, laboratorijske preiskave vključno s CRP in sedimentacijo eritrocitov ter po potrebi tudi lumbalno punkcijo (2,3,5).

N opozarja na nevrološke simptome in znake, kot so žariščni nevrološki izpadi, epileptični napad ali zmedenost. V tem primeru lahko gre za ishemično ali hemoragično možgansko kap, tumor, vnetno dogajanje, ekspanzivno lezijo. V primeru akutnega nastanka simptomov v prvi vrsti uporabimo CT slikovne diagnostike glave in vrtno ter možgansko ožilje. Glede na konkreten primer pridejo v poštev tudi MR slikanje glave in lumbalna punkcija ter razširjene laboratorijske preiskave (2,3,5).

Drugi **N** označuje zgodovino neoplazem oz. rakavih obolenj in terja CT ali MR s kontrastnim sredstvom. **O** (angl. *onset*) predstavlja nenaden začetek glavobola, ki je značilen za subarahnoidno krvavitev, parenhimsko možgansko krvavitev, reverzibilni cerebralni vazokonstriktorski sindrom (RCVS). Priporočen je urgentni CT glave, ki ima znotraj šestih ur izjemno visoko senzitivnost za diagnozo SAH, po tem obdobju pa začne naraščati senzitivnost lumbalne

punkcije. Naslednji **O** (angl. *older age*) vključuje starost ob novonastalem glavobolu nad 50 let, saj se pri teh bolnikih pogosteje pojavljajo temporalni arteriitis, tumorji ali vaskularne bolezni. **P** predstavlja spremembo v vzorcu glavobola (angl. *pattern change*) (2,3,5).

Preostali **P** elementi vključujejo: papiledem, ki je lahko znak povišanega intrakranialnega pritiska; pozicijski oz. ortostatski glavobol (glavobol v stoječem položaju, ki izzveni ob ležanju, opozarja na kranialno hipotenzijo); glavobol, sprožen s kašljanjem, kihanjem ali naporom (angl. *precipitated by...* je lahko znak povišanega intrakranialnega pritiska); progresiven glavobol (ekspanzivne lezije); nosečnost (angl. *pregnancy*) predstavlja povečano tveganje za vensko trombozo, preeklampsijo in eklampsijo, boleče oko z avtonomnimi znaki (angl. *painful eye with autonomic features*) je lahko znak glavkoma; posttravmatski začetek glavobola; patologija imunskega sistema predstavlja večje tveganje za okužbe CŽS; zloraba analgetikov (angl. *painkiller overuse*) (2,3,5).

Vse te značilnosti nam pomagajo, da v klinični praksi lažje potegnemo ločnico med primarnimi in sekundarnimi glavoboli, ki potrebujejo hitro in ustrezno dodatno diagnostično obravnavo. SNNOOP10 je tako nepogrešljivo orodje pri obravnavi bolnika z akutnim glavobolom, saj zagotavlja strukturiran pristop in močno zmanjšuje verjetnost spregleda življenje ogrožajočih stanj (2,3,5).

GLAVOBOL ZARADI PREKOMERNE UPORABE ZDRAVIL

Glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil je opredeljen kot sekundarni glavobol, ki se razvije pri bolnikih z že obstoječim primarnim glavobolom, kadar prekomerno in dolgotrajno uporabljajo akutna zdravila za lajšanje bolečine. Za postavitev diagnoze mora biti glavobol prisoten vsaj 15 dni v mesecu, trajati mora več kot 3 mesece zapored, bolnik pa mora redno posegati po zdravilih za akutno zdravljenje glavobola v pogostosti, ki presega varne meje. Te znašajo pri prekomerni uporabi enostavnih analgetikov, kot sta paracetamol ali NSAR, več kot 15 dni na mesec, pri uporabi triptanov, opioidov ali kombiniranih analgetikov pa je meja postavljena pri več kot 10 dneh v mesecu. Ključen kriterij je, da se glavobol razvije oziroma poslabša ob prekomerni uporabi zdravil in da ga ni mogoče bolje razložiti z drugo diagnozo. Najpomembnejši ukrep je ukinitvev povzročitelja, pogosto pa je potrebna uvedba preventivne terapije. Najpogosteje se uporabljajo β -blokatorji, antiepileptiki (npr. topiramat), triciklični antidepresivi ter tudi že antagonisti CGRP receptorjev (9).

ZAKLJUČEK

Akutni glavobol je pogost, a izjemno heterogen simptom, ki zahteva natančen diagnostični pristop, ki v prvi vrsti temelji na dobri anamnezi in kliničnem statusu. Pomembno je razločevanje primarnih od sekundarnih oblik glavobola, ki lahko predstavljajo življenje ogrožajoče stanje. Upoštevanje mednarodnih kriterijev in smernic ter orodij za ustrezno zaznavanje verjetnosti sekundarnega glavobola, kot je SNNOOP10, nam omogočajo zgodnje prepoznavanje nevarnih stanj ter učinkovito zdravljenje, kar neposredno izboljša kakovost življenja bolnikov in zmanjšuje prekomerno diagnostiko, ki lahko ob naključnih najdbah brez klinične korelacije bolniku povzroča le dodatno breme in skrb.

LITERATURA

1. Burch R. Acute treatment of migraine. *Continuum (Minneap Minn)*. 2024;30(2):344-63.
2. García-Azorín D, et al. Sensitivity of the SNNOP10 list in the high-risk secondary headache detection. *Cephalalgia*. 2022;42(14):1521-31.
3. Friedman BW. Approach to acute headache in the emergency setting. *Neurol Clin*. 2012;30:43-59.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
5. Wagensberg J, García-Azorín D. Secondary headaches: investigation and treatment. *Master of Headache Disorders*. 2022.
6. Puledda F. Acute treatment of migraine. *EHF Guidelines Update 2022 [lecture slides]*.
7. Giambernardino MA. High-risk secondary headaches. *Intern Emerg Med*. 2020;15:109-17.
8. Burch RC, et al. Migraine treatment strategies. *Neurology*. 2023;100(2):e65-74.
9. Rizzoli P. Medication-overuse headache. *Continuum (Minneap Minn)*. 2024;30(2):379-90.
10. Burish M. Cluster headache, SUNCT, and SUNA. *Continuum (Minneap Minn)*. 2024;30(2):391-410.
11. May A. Cluster headache: pathophysiology, diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2022;21(1):68-82.
12. Goadsby PJ. Indomethacin-responsive headache disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2024;30(2):488-97.
13. Grangeon L, O'Connor E, Danno D, et al. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*. 2021;41(7):779-788.
14. Robbins M. New daily persistent headache. *Continuum (Minneap Minn)*. 2024;30(2):425-37.
15. Schwedt TJ. Posttraumatic headache. *Continuum (Minneap Minn)*. 2024;30(2):411-24.
16. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2019 Jun;26(6):831–849.

PRIPOROČILA V DIAGNOSTIKI IN ZDRAVLJENJU MIGRENE

Nuša Breznik, Maruša Dovečar Vigali

Klinika za nevrologijo UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Prispevek povzema posodobljena priporočila za diagnostiko in zdravljenje migrene s poudarkom na kliničnem prepoznavanju, kjer slikovna diagnostika praviloma ni potrebna, razen ob atipičnih znakih ali sumu na sekundarni glavobol. Akutno zdravljenje temelji na stratificiranem pristopu glede na jakost simptomov, preventivno pa se uvede ob pogostih napadih ali neučinkoviti akutni terapiji. Poleg standardnih zdravil so vključena tudi novejša, kot so gepanti in monoklonska protitelesa proti CGRP. Prispevek izpostavlja pomen zgodnjega ukrepanja in ustrezne obravnave na vseh ravneh zdravstvenega sistema.

Ključne besede: Migrena, slikovna diagnostika, triptani, gepanti, CGRP

UVOD

Migrena je pogosta nevrolška bolezen, ki pomembno vpliva na kakovost življenja posameznikov ter predstavlja enega vodilnih vzrokov za izgubljene delovne dni in zmanjšano funkcionalnost. Zaradi heterogenosti klinične slike in spremenljivega terapevtskega odziva ostaja obravnava migrene izziv na vseh ravneh zdravstvenega varstva. Namen prispevka je poudariti pomen klinične presoje pri razlikovanju med primarnimi in sekundarnimi oblikami glavobola. Posebna pozornost je namenjena racionalni uporabi slikovne diagnostike, indikacijam za napotitev k specialistu nevrologije ter sodobnim pristopom k akutnemu in preventivnemu zdravljenju migrene, vključno z vlogo novih terapevtskih možnosti, kot so gepanti in monoklonska protitelesa proti CGRP.

KDAJ JE PRI BOLNIKU Z MIGRENO POTREBNA SLIKOVNA DIAGNOSTIKA?

Pri odločanju o izvedbi dodatnih slikovnih preiskav sta ključnega pomena temeljita anamneza in natančen nevrolški pregled. Ker je diagnoza različnih vrst migrene klinična, velja pravilo, da slikovna diagnostika praviloma ni potrebna, če glavobol izpolnjuje diagnostična merila po Mednarodni klasifikaciji glavobolov (ICHD-3), nevrolški status pa je normalen.

Iz klinične prakse je znano, da le manjši delež bolnikov v celoti ustreza tem kriterijem. Zato so slikovne preiskave indicirane v primeru atipične klinične slike glavobola, nenavadne ali dolgotrajne avre, migrene z avro možganskega debela, hemiplegične migrene, avre brez spremljajočega glavobola in migrene, ki se stalno pojavlja na isti strani glave.

Ob tem moramo vedno aktivno iskati opozorilne znake, ki nakazujejo možnost sekundarnega glavobola. Čeprav so sekundarni glavoboli redkejši, so klinično izredno pomembni, saj so lahko potencialno življenje ogrožajoči, če jih ne prepoznamo pravočasno (1–3).

KAKO RAVNATI V PRIMERU NAKLJUČNIH NAJDB NA SLIKOVNIH PREISKAVAH?

Če posegamo po dodatnih slikovnih preiskavah (npr. CT glave, MR glave ali MRA možganskega in vratnega žilja) ob odsotnosti jasne indikacije, lahko nepričakovane, klinično nepomembne najdbe bolnika prestrašijo in pripeljejo do nepotrebnih dodatnih preiskav ali specialističnih napotitev. Prevalenca naključnih najdb se ocenjuje na 5–20 % (4).

Naključne najdbe razvrščamo v tri skupine glede na njihovo klinično pomembnost in potrebne ukrepe, kot je prikazano na sliki 1:

- skupina 1: normalne variacije ali naključne najdbe, ki načeloma ne potrebujejo dodatne diagnostike,
- skupina 2: najdbe, ki zahtevajo dodatno diagnostiko in obravnavo,
- skupina 3: najdbe, ki zahtevajo nujno nadaljnjo obravnavo (5).

Cistične spremembe v področju epifize so običajno manjše od 1 cm, a lahko v nekaterih primerih dosežejo tudi do 2 cm. Majhne epifizne ciste so največkrat klinično nepomembne (skupina 1). Večje ciste pa lahko povzročijo pritisk na tektalno ploščo in akvedukt, kar vodi v hidrocefalus, dvojni vid in glavobole. Pogosto ni mogoče ločiti benigne ciste od pinealocitoma, zato je pri zelo nehomogenih cistah potrebna nadaljnja obravnava pri nevrokirurjih (skupina 2) (5).

Koloidne ciste so s proteini bogate ciste, ki se nahajajo na vrhu tretjega ventrikla, v bližini interventrikularne odprtine. Zaradi tveganja za razvoj hidrocefalusa je treba vse tovrstne bolnike napotiti k nevrokirurgu za pridobitev mnenja o radiološkem spremljanju ali kirurškem zdravljenju. Ciste, manjše od 1 cm, ter tiste, ki so bolj centralno ležeče v tretjem ventriklu, imajo manjšo verjetnost za razvoj hidrocefalusa v prihodnosti (6).

Intraduralne nerupturirane možganske anevrizme zahtevajo obravnavo na multidisciplinarnem konziliju, kjer se skupina strokovnjakov glede na pridružene bolezni in dejavnike za razpok (npr. kajenje, neurejena arterijska hipertenzija, družinska anamneza subarahnoidalne krvavitve) ter lokacijo, velikost in število anevrizem odloči o najboljšem načinu zdravljenja ali spremljanju. Pogosto so pred dokončno odločitvijo potrebne dodatne natančnejše slikovne preiskave, kot je digitalna subtrakcijska angiografija (7).

Meningeomi so ekstraaksialni tumorji, ki izvirajo iz možganskih ovojnic in so v večini primerov benigni. Odsotnost kalcifikacij, hiperintenziven signal na sekvenci T2 in prisotnost okolnega edema pri mlajših bolnikih nakazuje večje tveganje za rast tumorja. V teh primerih je potreben posvet z nevrokirurgom (skupina 2). V nasprotnem primeru se lahko izvede kontrolno slikanje po 6 do 12 mesecih za oceno rasti tumorja (skupina 1) (5).

Hipofizne incidentalome razdelimo na mikroadenome (< 1 cm) in makroadenome (> 1 cm). Mikroadenomi običajno vplivajo na endokrine poti in makroadenomi zaradi svoje velikosti lahko povzročajo pritisk na sosednje strukture (npr. optično kiazmo), zato je potrebna dodatna endokrinološka in/ali nevro-oftalmološka obravnava (8).

Za zdaj ni uveljavljenih smernic, ki bi natančno opredeljevale, kako ravnati v primeru asimptomatskih naključnih najdb, zato to predstavlja izziv, ki bi se mu bilo smiselno sistematično posvetiti na lokalni ravni.

Tabela 1: Klasifikacija naključnih najdb v tri skupine glede na njihovo klinično pomembnost in posledične ukrepe (5).

Skupina 1	Skupina 2	Skupina 3
Variacije ventrikularnega sistema	Epifizne ciste	
Arahnoidne ciste	Koloidne ciste	
Epifizne ciste		
Povečani perivaskularni prostori		
Ciste horoidnega pleteža		
Solitarne možganske mikrokrvavitve	Številne možganske mikrokrvavitve	Znotrajmožganska krvavitve
Hiperintenzivnost bele možganovine (Fazekas 1)	Hiperintenzivnost bele možganovine (Fazekas 2/3)	Akutne postishemične spremembe
	Radiološko izoliran sindrom	
Intrakranialne zožitve < 50 %	Intrakranialne zožitve >50 %	
Kavernom na ne-elokventnem področju brez znakov za krvavitve in/ali starejši bolniki	Kavernom na drugi lokaciji/z znaki krvavitve ter mlajši bolniki	
Razvojne venske anomalije	Intrakranialne anevrizme	
Kapilarne teleangiektazije	Arteriovenske malformacije	
Meningeomi, kalcificirani, brez okolnega edema/starejši bolniki	Meningeomi z okolnim edemom, mlajši bolniki, hiperintenzivni signal na T2	
	Endogeni možganski tumor, ki se po kontrastnem sredstvu ne obarva	Endogeni možganski tumor, ki se po kontrastnem sredstvu obarva
	Hipofizni mikro/makroadenomi	

KDO POTREBUJE OBRAVNAVO PRI SPECIALISTU NEVROLOGIJE OZIROMA SPECIALISTU ZA GLAVOBOL?

Migrena predstavlja drugo najpogostejšo obliko primarnega glavobola, pri čemer se večina bolnikov diagnosticira in zdravi že na ravni primarnega zdravstvenega varstva. Iz tega izhaja, da vsi bolniki z ustrezno obvladano migrensko simptomatiko ne potrebujejo nadaljnje specialistične obravnave pri nevrologu (9).

Napotitev k nevrologu je utemeljena v naslednjih primerih:

- visokofrekventna epizodična migrena, pri kateri sta bili vsaj dve različni preventivni terapiji neučinkoviti. Čeprav definicija te vrste migrene ni zajeta v mednarodni klasifikaciji IHCD-3, je v literaturi opredeljena kot glavobol, ki se pojavlja 8 do 14 dni na mesec, vsaj tri zaporedne mesece, pri čemer morajo biti najmanj štirje dnevi migrenski, z ali brez avre (9,10),
- kronična migrena, ki je definirana kot glavobol, ki se pojavlja več kot 15 dni na mesec vsaj tri zaporedne mesece, pri čemer ima vsaj 8 dni na mesec značilnosti migrene z ali brez avre,
- glavobol zaradi prekomerne uporabe analgetikov, ki pogosto predstavlja zaplet migrenskega glavobola ob neustreznem terapevtskem pristopu,
- migrena z zapleti (npr. migrenski status),
- refraktarna migrena, kjer kljub ustreznemu zdravljenju ni doseženega zadovoljivega terapevtskega odziva,
- redke, atipične oblike migrene, kot so hemiplegična migrena, migrena z avro možganskega debla in retinalna migrena
- ter ob sumu na sekundarni glavobol, ki lahko posnema migrenske simptome, a ima drugačno, pogosto resnejšo etiologijo (9).

Celostna presoja migrenskega bolnika mora biti usmerjena v pravočasno prepoznavo kliničnih značilnosti, ki nakazujejo potrebo po višji ravni obravnave, saj le tako lahko zagotovimo optimalno obvladovanje bolezni in zmanjšamo tveganje za kronifikacijo ter posledično invalidnost.

AKUTNO ZDRAVLJENJE MIGRENE

Zaradi izrazito onesposablajoče narave migrenskih glavobolov je ključno, da k prekinitvi migrenske epizode pristopimo čim bolj zgodaj in optimalno učinkovito. Osrednji temelj akutnega zdravljenja predstavljajo farmakološki ukrepi, ki jih smiselno dopolnjujejo nefarmakološke metode. Zdravila, ki jih uporabljamo, razdelimo v več skupin: enostavni analgetiki (npr. paracetamol, metamizol), nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), specifične analgetike (npr. triptani, gepanti) in zdravila z antidopaminergičnim delovanjem (npr. metoklopramid, domperidon) (11,12).

V letu 2025 je Mednarodno združenje za glavobol (*International Headache Society, IHS*) objavilo posodobljena priporočila za akutno in preventivno zdravljenje migrene, ki temeljijo na najnovejših znanstvenih dokazih in kliničnih izkušnjah (12).

Pri izbiri zdravila za akutno zdravljenje se uporablja t. i. stratificiran pristop, ki prilagaja terapevtsko odločitev intenziteti bolečine in stopnji funkcionalne prizadetosti, povezani z migrenskim napadom. Bolnikom z zmerno do hudo bolečino ter izrazito funkcionalno prizadetostjo vsakodnevnega delovanja se takoj uvede zdravljenje s triptanom. Nasprotno se pri bolnikih z blažjo bolečino in nižjo stopnjo prizadetosti zdravljenje začne z nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSAID; npr. naproksen, diklofenak, ibuprofen), paracetamolom ali njuno kombinacijo. Če se bolnik na navedena zdravila ob uporabi ustreznih terapevtskih odmerkov ne odzove zadovoljivo, se priporoča prehod na kateri koli razpoložljiv triptan, kombinacijo triptana in NSAID ali gepant (11,12). Predlog algoritma akutnega zdravljenja je prikazan na sliki 1 (13).



Slika 1: Predlog algoritma akutnega zdravljenja migrene (13).

Gepanti niso povezani z glavobolom zaradi prekomerne uporabe zdravil, zato lahko postanejo prednostna izbira pri osebah z migreno, ki potrebujejo pogostejšo uporabo akutnih zdravil. V Sloveniji je med gepanti za akutno zdravljenje na voljo izključno rimegepant, ki je odobren tudi za preventivno zdravljenje epizodične migrene (12).

Priporočila za uporabo triptanov pri zdravljenju akutne migrene:

- Triptani so kontraindicirani pri bolnikih, ki imajo v anamnezi možgansko kap, bolezni srca in ožilja ali nenadzorovano arterijsko hipertenzijo.
- Triptan je priporočljivo uporabiti pri migreni brez avre čim prej ob začetku glavobola, idealno v prvi uri po začetku bolečine.
- Pri migreni z avro naj se triptan uporabi takoj, ko se pojavijo bolečinski simptomi, vendar šele po popolnem izzvenenju avre.
- Pri hemiplegični migreni, migreni z avro možganskega debla ter retinalni migreni se uporaba triptanov ne priporoča.
- Če sta migrenskemu napadu pridruženi slabost in bruhanje, ali je potreben hiter začetek delovanja zdravila, je smiselna izbira triptana v obliki nosnega pršila ali disperzibilne (topljive) tablete.
- Ob ponovitvi glavobola po začetnem uspehu akutnega zdravljenja se lahko ponovi odmerek istega triptana, vendar najmanj dve uri po prvem odmerku.
- Uporaba dveh različnih triptanov znotraj istega 24-urnega obdobja ni dovoljena.
- Če je odziv na določen triptan nezadosten, je smiselno najprej poskusiti z višjim odmerkom pri naslednjem napadu. Če tudi to ni učinkovito, se priporoča prehod na drugo farmacevtsko obliko ali na drug triptan. Če po ustreznem preizkusu treh različnih triptanov ni dosežen zadovoljiv učinek, je smiselno preiti na drugo akutno zdravilo.
- Pri bolnikih z migreno, ki se le delno odzovejo na triptane, tudi po optimiziranem zdravljenju, je kot prva izbira priporočena kombinacija peroralnega sumatriptana in natrijevega naproksena. Alternativno se lahko triptan kombinira s katerim koli nesteroidnim protivnetnim zdravilom s hitrim sproščanjem v peroralni obliki.
- Uporaba triptanov naj bo omejena na največ 10 dni v mesecu, da zmanjšamo tveganje za glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravil.
- Frovatriptan, eletriptan in naratriptan imajo najdaljše razpolovne čase, zato so posebej primerni za dolgotrajne migrenske napade ali tiste, ki se pogosto ponavljajo.
- Rizatriptan ima najhitrejši začetek delovanja in je zato priporočljiv za napade z naglim porastom bolečine ali migrene, ki se začnejo ob prebujanju.
- Pri menstrualni migreni se je kot najučinkovitejši za akutno zdravljenje izkazal rizatriptan v odmerku 10 mg (11,12).

V akutni fazi migrenskega napada se lahko uporabijo tudi antiemetiki, ki ublažijo slabost in bruhanje ter hkrati prispevajo k zmanjšanju bolečine. Pogosto veljajo za zdravila prve izbire v urgentnih ambulantah, kjer se zaradi hitrega učinka običajno uporabljajo v parenteralni obliki.

Spadajo v različne farmakološke skupine, vključno z antagonisti dopaminskih, serotoninjskih, histaminskih, muskarinskih in nevrokininskih receptorjev, benzodiazepini ter kortikosteroidi. Metoklopramid ima med vsemi največ dokazov o učinkovitosti pri zdravljenju migrene (12).

PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE

Kot je bilo že prej omenjeno, je Mednarodno združenje za glavobol (IHS) letos objavilo posodobljena priporočila tudi za preventivno zdravljenje migrene, ki ga je treba uvesti, kadar je breme migrene veliko:

- ko ima bolnik vsaj štiri migrenske dni mesečno, tri zaporedne mesece,
- pri menstrualni migreni,
- izrazito onesposablajoči in dolgotrajni, a manj pogosti migrenski napadi,
- neučinkovitost, neželeni učinki ali kontraindikacije za akutno terapijo,
- zmanjšana kakovost življenja kljub učinkoviti akutni terapiji,
- nevarnost razvoja glavobola zaradi prekomerne uporabe zdravil (11,12).

Zdravila za preventivno zdravljenje delimo na standardna in novejša.

Standardna zdravila so bila prvotno razvita za zdravljenje drugih indikacij, mednje pa uvrščamo antihipertenzive, betablokatorje, antidepresive in antiepileptike. Novejša zdravila vključujejo gepante in monoklonska protitelesa proti CGRP (12). Za preventivno zdravljenje kronične migrene se uporablja tudi botulin toksin A.

Po uvedbi preventivnega zdravljenja je potrebno njegovo učinkovitost oceniti najmanj po treh mesecih za peroralna zdravila in monoklonska protitelesa proti CGRP, ki se aplicirajo mesečno, ter po šestih mesecih v primeru četrtnih aplikacij. Merilo za učinkovitost predstavlja vsaj 50-odstotno zmanjšanje števila mesečnih dni z migreno, kar temelji na podatkih iz dnevnika glavobola (11,12). Če je preventivno zdravljenje migrene učinkovito, naj se z njim nadaljuje najmanj šest mesecev pri peroralnih zdravilih oz. najmanj dvanajst mesecev pri neoralnih oblikah zdravljenja. Pri bolnikih s kronično migreno je priporočljivo še daljše trajanje zdravljenja. O prekinitvi terapije lahko razmišljamo, kadar ima bolnik manj kot štiri migrenske dni mesečno v obdobju treh zaporednih mesecev ali če je izraženo zadovoljstvo z zmanjšanjem bremena bolezni (11,12).

Preventivno zdravljenje migrene se idealno začne že v ambulantni družinske medicine. V skladu s smernicami predstavljajo prvo izbiro standardna zdravila, pri čemer je smiselno upoštevati morebitne pridružene bolezni. Če se začetno zdravilo izkaže za neučinkovito ali ga bolnik ne prenaša, se priporoča prehod na drugo skupino standardnih zdravil. Pri profilaksi pogoste epizodične migrene je na primarni ravni v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja dveh standardnih profilaktičnih zdravil mogoča tudi uvedba gepanta (rimegepanta ali atogepanta). Če ob opisanih ukrepih še zmeraj nismo dosegli cilja, je potrebna napotitev na sekundarno ali terciarno raven zaradi uvedbe monoklonskih protiteles proti CGRP ali botulinskega toksina (11–13).

Raziskave patofiziologije migrene so privedle do pomembnega spoznanja vloge peptida, povezanega z genom kalcitonina (CGRP), ki ima ključno vlogo pri prenosu bolečine v trigeminovaskularnem sistemu ter pri sprožanju nevrogenega vnetja. Na podlagi teh ugotovitev so bila razvita monoklonska protitelesa, usmerjena proti CGRP ligandu oz. njegovemu receptorju. Uporabljajo se v obliki podkožnih injekcij, ki si jih bolniki lahko aplicirajo sami, bodisi enkrat mesečno bodisi na tri mesece (12).

Evropska agencija za zdravila je do sedaj odobrila štiri monoklonska protitelesa za preventivno zdravljenje pogoste epizodične in kronične migrene: erenumab, ki deluje na CGRP receptor, ter fremanezumab, galkanezumab in eptinezumab, ki ciljano delujejo na CGRP ligand. Zdravila, ki ciljajo na CGRP, ter botulinski toksin imajo minimalno ali nobenih interakcij z drugimi zdravili, kar omogoča njihovo varno kombiniranje z oralnimi preventivnimi zdravili (14).

Pri kronični migreni so se kot najučinkovitejši izkazali topiramát, atogepant, monoklonska protitelesa proti CGRP in botulinski toksin (11). Predlog algoritma za preventivno zdravljenje pogoste epizodne in kronične migrene je prikazan na sliki 2 (13).



Slika 2: Predlog algoritma za preventivno zdravljenje pogoste epizodne in kronične migrene (13).

Magnezij, riboflavin (vitamin B2) in koencim Q10 so prehranska dopolnila, ki se pogosto uporabljajo kot nefarmakološka preventiva pri zdravljenju migrene. Njihova uporaba temelji na raziskavah, ki so pokazale določeno učinkovitost pri zmanjševanju pogostosti in intenzivnosti migrenskih napadov (15).

ZAKLJUČEK

Učinkovita obravnava migrene zahteva individualiziran in celosten pristop, ki vključuje tako prepoznavanje opozorilnih znakov za sekundarne glavobole kot tudi pravočasno uvajanje ustrezne terapije. Akutno zdravljenje mora biti prilagojeno jakosti napada in odzivu na terapijo, medtem ko je uvedba preventivnega zdravljenja ključna pri bolnikih z večjo frekvenco migrenskih dni ali nezadostnim odzivom na akutna zdravila. Novi terapevtski pristopi, kot so gepanti in monoklonska protitelesa proti CGRP, predstavljajo pomemben napredek pri obvladovanju migrene, še posebej v primerih, kjer standardne metode niso zadostne. Prispevek tudi jasno opredeljuje vlogo družinskega zdravnika pri začetnem vodenju bolnika ter kriterije za specialistično obravnavo, kar omogoča boljšo organizacijo zdravstvenega sistema in izboljšanje izidov zdravljenja.

LITERATURA

1. IHS Classification ICHD-3 [Internet]. 2021 [citirano 1. september 2025]. Dostopno na: <https://ichd-3.org/1-migraine/>
2. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Let. 17, Nature Reviews Neurology. 2021.
3. Evans RW, Burch RC, Frishberg BM, Marmura MJ, Mechtler LL, Silberstein SD, et al. Neuroimaging for Migraine: The American Headache Society Systematic Review and Evidence-Based Guideline. Let. 60, Headache. 2020.
4. Wangaryattawanich P, Rutman AM, Petcharunpaisan S, Mossa-Basha M. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging (MRI) in adults: a review of imaging spectrum, clinical significance, and management. Let. 96, British Journal of Radiology. 2023.
5. Langner S, Buelow R, Fleck S, Angermaier A, Kirsch M. Management of Intracranial Incidental Findings on Brain MRI. Let. 188, RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren. 2016.
6. Tenny S TW. National Library of Medicine. 2022 [citirano 3. september 2025]. Colloid Brain Cyst. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470314/>
7. Etminan N, de Sousa DA, Tiseo C, Bourcier R, Desal H, Lindgren A, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of unruptured intracranial aneurysms. Eur Stroke J. 2022;7(3).
8. Peter J Snyder M. UpToDate. 2025 [citirano 3. september 2025]. Pituitary incidentalomas. Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/pituitary-incidentalomas?search=pituitary%20tumor&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8
9. Žvan B. Migrena.si. [citirano 5. september 2025]. Kdaj naj oseba z glavobolom obišče zdravnika specialista? Dostopno na: <https://www.migrena.si/kdaj-naj-oseba-z-glavobolom-obisce-zdravnika-specialista>
10. Cammarota F, De Icco R, Vaghi G, Corado M, Bighiani F, Martinelli D. High-frequency episodic migraine: Time for its recognition as a migraine subtype? SageJournals [Internet]. 22. oktober 2024 [citirano 5. september 2025]; Dostopno na: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/03331024241291578#sec-6>
11. Zaletel M, Žvan B. Migrena 2025 : zbornik poglavij strokovnega srečanja za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete [Internet]. Zaletel M, Žvan B, uredniki. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2025 [citirano 4. september 2025]. Dostopno na: <https://www.dlib.si/stream/URN:NBN:SI:doc-GBB2QHMM/da2b9edc-7f7e-4b3e-a4f2-f818046677c1/PDF>
12. Ornello R. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine. Sage Journals [Internet]. 25. april 2025 [citirano 4. september 2025];45(4). Dostopno na: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/03331024241305381>
13. Žvan B. Pharmonia. 2025 [citirano 4. september 2025]. Akutno in preventivno zdravljenje migrene. Dostopno na: <https://www.pharmonia.si/akutno-in-preventivno-zdravljenje-migrene/>
14. Živko D. Sistematični pregled učinkovitosti in varnosti monoklonskih protiteles za preprečevanje migrene [Internet] [Magistrska naloga]. [Ljubljana]: Univerza v Ljubljani; 2022 [citirano 6. september 2025]. Dostopno na: <https://repozitorij.uni-lj.si/IzpisGradiva.php?lang=slv&id=139163>
15. American Headache Society [Internet]. 2021 [citirano 6. september 2025]. Incorporating Nutraceuticals For Migraine Prevention. Dostopno na: <https://americanheadachesociety.org/news/incorporating-nutraceuticals-for-migraine-prevention>

VODENJE FARMAKOREZISTENTNE MIGRENE

Andrej Fabjan

KO za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo UKC Ljubljana

Zaloška cesta 2a, 1000 Ljubljana

IZVLEČEK

Farmakorezistentna migrena je slabo obvladano nevrološko stanje z velikim migrenskim bremenom in neodzivnostjo na več različnih profilaktičnih zdravil. Stanje običajno vključuje tudi neodzivnost na akutna protimigrenska zdravila različnih terapevtskih skupin ter sočasno prisoten glavobol zaradi pretirane uporabe analgetikov. Vodenje bolnikov s farmakorezistentno migreno je zahtevno in vključuje multidisciplinarni pristop. Pri uporabi profilaktičnih zdravil so običajno potrebne kombinacije in visoki odmerki, ob katerih je tveganje stranskih učinkov večje.

Ključne besede: rezistentna in refraktorna migrena, kronična migrena, glavobol zaradi pretirane uporabe analgetikov, zdravljenje migrene

UVOD

Bolniki s farmakorezistentno migreno so v splošni populaciji redki, precej bolj pogosti pa so v specializiranih glavobolnih centrih. Epidemiologija je zaenkrat slabo raziskana, tudi zato ker sta bili konsenzualni definiciji rezistentne in refraktorne migrene podani šele nedavno (1). Evropska glavobolna federacija opredeljuje rezistentno migreno kot stanje z vsaj 8 onesposablajočimi migrenskimi dnevi mesečno vsaj 3 mesece, ob katerem so bila neučinkovita profilaktična zdravila iz vsaj 3 terapevtskih skupin; refraktorna migrena pa je stanje z vsaj 8 onesposablajočimi migrenskimi dnevi mesečno vsaj 6 mesecev z neučinkovitostjo vseh skupin profilaktičnih zdravil (1). Prisotnost glavobola zaradi pretirane uporabe analgetikov ne izključuje rezistentne ali refraktorne migrene, vendar pa je pri slednji za postavitev diagnoze potreben poskus odtegnitve prekomerno uporabljenega akutnega zdravila. Neučinkovitost zdravljenja je opredeljena bodisi s pomanjkanjem učinka profilaktičnega zdravila ob dovolj dolgem trajanju zadostnega odmerka bodisi s pojavom neprenosljivih stranskih učinkov ali prisotnostjo kontraindikacij (1). Onesposablajoč napad je napad, ki povzroči resno oviranost pri vsakodnevnih aktivnostih kljub dovolj hitremu zaužitju dovoljšnje količine simptomatskih zdravil (1). Bolniki z rezistentno ali refraktorno migreno imajo glede na opredelitve 3. izdaje Mednarodne klasifikacije glavobolnih motenj lahko bodisi visokofrekventno epizodično ali kronično migreno (2).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI IN PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

Glavna značilnost bolnikov z rezistentno in refraktarno obliko migrene je visoka frekvenca migrenskih napadov. Poleg kliničnih značilnosti, ki so opredeljene v definicijah obeh motenj, nekateri dodatni dejavniki povečajo tveganje za razvoj obeh motenj. Ker je rezistenca na terapijo ena od oblik progressa bolezni, so to hkrati tudi dejavniki tveganja za poslabšanje migrene in njeno kronifikacijo. Mednje spadajo komorbidna bolečinska stanja, kot so fibromialgija, sindrom razdražljivega črevesa in kompleksni regionalni bolečinski sindrom, ter psihiatrične komorbidnosti, kot je depresija. Podatki o uporabi zaviralcev CGRP v resničnem svetu pri bolnikih z rezistentno obliko migrene kažejo, da je povišan indeks telesne mase negativni napovedni dejavnik učinkovitosti te terapije (3) in s tem verjetno tudi pomemben dejavnik, ki vodi v refraktorno migreno.

Omenjene motnje in dejavniki prispevajo k poslabšanju migrene preko centralnih mehanizmov, kot je centralna senzitivizacija bolečinskih nevronov, razvoj nevropastičnih sprememb, kot so strukturne spremembe živčnih stikov na nevronih trigeminocervikalnega kompleksa, reorganizacija kortikalnih senzoričnih map ter povečana aktivnost bolečinskih in čustvenih struktur osrednjega živčevja (4). Na ravni nevrotransmitorjev pa verjetno prispevajo k povečani koncentraciji CGRP, dopaminski disfunkciji, disfunkciji antinociceptivnega endokannabinoidnega sistema in okrepljenemu glutamatergičnemu prenosu (4).

ZDRAVLJENJE

Bolnikom z rezistentno migreno lahko ponudimo tako farmakološke kot nefarmakološke metode, in sicer sočasno z multidisciplinarnim pristopom. Zlasti pri terapiji refraktorne migrene pridejo v poštev vedenjske terapije, vključujoč prilagoditev življenjskega sloga, ter nevromodulacija. Potreben je celovit pristop k bolniku z zdravljenjem komorbidnosti, zlasti tistih, ki prispevajo k pronociceptivnemu stanju bolnika.

Ob začetku obravnave je ključna opredelitev dosegljivih ciljev zdravljenja. Pogovor z bolnikom in dobra poučitev o stanju lahko vplivata na okrepitev placebo učinka in izogibanje nocebo učinku uvedenih terapij (5). Medtem ko smo pri nerezistentnih oblikah migrene po uvedbi profilakse običajno zadovoljni z vsaj 50-% zmanjšanjem števila mesečnih migrenskih dni pri epizodni migreni oz. vsaj 30-% zmanjšanjem pri kronični migreni, in je tak cilj tudi dosegljiv pri rezistentni migreni, pa je pri refraktorni migreni kakršno koli izboljšanje dobrodošlo.

Stremeti moramo k optimizaciji akutnega in profilaktičnega zdravljenja. Nezaželen odziv na akutno terapijo rezistentne in refraktorne migrene poveča tveganje za pretirano rabo analgetikov. Opioidi imajo slabe dokaze o učinkovitosti pri migreni in so povezani z velikim tveganjem pretirane uporabe, zato se jim izogibamo (6). Potrebna je uporaba specifičnih akutnih protimigrenskih zdravil triptanov (agonisti 5-HT_{1B/D} receptorjev) bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s paracetamolom, metamizolom ali nesteroidnimi antirevmatiki. Pri bolnikih, ki so neodzivni na več triptanov, je treba poskusiti z gepanti (antagonisti receptorja za CGRP). Medtem ko pri večini

akutnih nespecifičnih ali specifičnih protimigrenskih zdravil obstaja verjetnost razvoja glavobola zaradi pretirane uporabe, pa pri gepantih tega učinka ne opažamo. Celo nasprotno, redna raba gepantov deluje profilaktično in lahko pomembno zmanjša število migrenskih napadov. Manj izkušenj imamo z uporabo selektivnih agonistov 5-HT_{1F} ditanov, saj v Sloveniji niso na voljo.

Če se razvije glavobol zaradi pretirane uporabe akutnih zdravil, je treba razmisliti o odtegnitvi in detoksikaciji pretirano uporabljenih zdravil. To je nujno pri refraktorni obliki migrene, običajno pa ga izvedemo sočasno z uvedbo ali optimizacijo profilaktičnega zdravljenja. Uporaba kortikosteroidov v fazi detoksikacije nima jasnih dokazov o učinkovitosti v primerjavi z uporabo drugih analgetikov (7), verjetno pa je smiselna v refraktornih primerih (8).

V profilaksi rezistentne migrene po neuspešnem zdravljenju z vsaj dvema zdraviloma iz skupin nespecifičnih zdravil, kot so antidepresivi, antiepileptiki ali antihipertenzivi, uvedemo zaviralce CGRP in/ali onabotulinumtoksin A. Slednji je za zdaj indiciran le pri kronični migreni. Specifična zdravila se uporabljajo kot tretja linija zdravil le zaradi njihove cene, medtem ko podatki iz randomiziranih raziskav in resničnega sveta kažejo na višjo učinkovitost in boljšo prenosljivost v primerjavi z nespecifičnimi zdravili (9). Večinoma uporabimo strategijo monoterapije, dokler ne poskusimo profilaktičnih terapij vseh terapevtskih skupin, ki imajo dokaze v literaturi, nato pa je smiselno uporabiti kombinacije. Zlasti pri uporabi zaviralcev CGRP je ob neučinkovitosti prvega smiselna menjava za zdravilo znotraj terapevtske skupine (npr. uporaba drugega monoklonskega protitelesa proti CGRP), saj je dobra učinkovitost dosežena pri vsaj tretjini takšnih bolnikov (10). Odmerki zaviralcev CGRP niso prilagojeni na telesne značilnosti bolnika ali vrsto migrene. Zato je v izbranih primerih smiselno razmišljati o kombinaciji zdravil s sinergističnim učinkom, saj se količina in aktivnost CGRP verjetno razlikuje med posamezniki in variira po času. Številni bolniki z migreno namreč poročajo o obdobjih poslabšanja bolezni, vezanih na letni čas ali druge sprožilne dejavnike, pri čemer nihanja v bolezenskem bremenu lahko ostanejo tudi po uvedbi učinkovite profilakse. Tako je v optimizaciji zdravljenja bolnikov na monoklonskih protitelesih proti CGRP smiselna obdobjna (nekajtedenska do nekajmesečna) ali trajnejša dodatna profilaksa z gepanti, kombinacija pa je po podatkih iz literature varna (11). Tudi kombinacija onabotulinumtoksina A in zaviralca CGRP je učinkovita in varna pri bolnikih s kronično migreno (11). Obdobjna dodatna profilaksa s starimi nespecifičnimi zdravili ni primerna, saj se ta zdravila uvajajo s postopno titracijo v izogib pojavu stranskih učinkov. Podatkov o kombinaciji dveh monoklonskih protiteles proti CGRP ali dveh gepantov nimamo in je za zdaj še ne uporabljamo.

Pri bolnikih s pridruženimi komorbidnostmi, kot je arterijska hipertenzija, anksiozno-depresivna motnja ali prekomeren indeks telesne mase, je smiselno kombinirati specifično in nespecifično profilaktično terapijo, slednjo tudi z namenom zdravljenja komorbidnosti (npr. povišan indeks telesne mase in topiramet, tahikardija in propranolol, depresija ali nespečnost in amitriptilin ipd.).

Pri bolnikih z refraktorno migreno je farmakološka terapija običajno izčrpana. Smiselna je ponovna podrobna ocena bolnika, ustreznosti diagnoze primarnega glavobola in komorbidnosti, natančna ocena odmerkov, trajanja, učinkovitosti in prenosljivosti vseh v preteklosti preizkušenih profilaktičnih zdravil ter prilagoditev terapevtskih ciljev. Pri bolnikih z delnim odzivom je pogosto potrebna kombinacija profilaktičnih terapij. Analize primerov in retrospektivne raziskave kažejo na možno učinkovitost kombinacije onabotulinumtoksina A in monoklonskih protiteles proti CGRP pri bolnikih, ki se niso odzvali na vse ali večino dostopnih profilaks (12). Pogosto je ob tem smiselno uvesti še centralno delujočo profilakso iz nespecifičnih terapevtskih skupin zaradi vpliva na centralne mehanizme migrene.

Sicer pa bolnikom lahko ponudimo tudi nefarmakološke terapije (13), med katerimi so v Sloveniji najbolj dostopne vedenjske terapije in akupunktura. V literaturi so opisi učinkovitosti nevromodulacije (npr. elektrostimulacija okcipitalnega živca, vratne hrbtenjače, vagusa ali transkranijska magnetna stimulacija), ki je pri nas slabo dostopna. Primerne so tudi lokalne aplikacije anestetikov v kombinaciji s kortikosteroidom v predel okcipitalnega ali drugih kranialnih živcev.

ZAKLJUČEK

Rezistentna in refraktorna migrena predstavljata napreduje obliki migrene, ki zahtevata intenzivnejše zdravljenje in pogostejši stik bolnika z zdravstvenim timom. Zaradi nedavnega napredka na področju profilaktične terapije z zaviralci CGRP bo verjetno obeh motenj čedalje manj. Nekateri podatki raziskav iz vsakodnevnne klinične rabe kažejo, da uvedba onabotulinumtoksina A zgodaj v razvoju kronične migrene poveča verjetnost dobre učinkovitosti (14). Zgodnja uporaba zaviralcev CGRP je omejena zaradi zahtev Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, vendar bi se to nemara dalo v prihodnosti spremeniti, saj se že pojavljajo podatki o njihovi večji učinkovitosti ob zgodnejši uvedbi (15). Potrebujemo več raziskav o dejavnikih, ki vodijo v farmakorezistenco migrene, saj bi ob zgodnji identifikaciji tveganih bolnikov v prerezistentni fazi le-tim lahko hitreje ponudili bolj intenzivno zdravljenje z uvedbo kombinacije farmakoloških in nefarmakoloških ukrepov. V luči predkliničnih raziskav o učinkovitosti potencialnih farmakoloških terapij migrene (antagonisti PACAP, zdravila z delovanjem na dopaminergični, glutamatergični in endokanabinoidni sistem) je prihodnost za bolnike s farmakorezistentno migreno svetla.

LITERATURA

1. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, van den Brink AM, idr. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine : Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *J Headache Pain*. 16. junij 2020;21(1):76.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia Int J Headache*. januar 2018;38(1):1–211.
3. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, Altamura C, d'Onofrio F, Finocchi C, idr. Predictors of response to anti-CGRP monoclonal antibodies: a 24-week, multicenter, prospective study on 864 migraine patients. *J Headache Pain*. 1. november 2022;23(1):138.
4. D'Antona L, Matharu M. Identifying and managing refractory migraine: barriers and opportunities? *J Headache Pain*. 23. avgust 2019;20(1):89.
5. Meise R, Schwarz A, Luedtke K. Effectiveness of Patient Education and Cognitive Behavioural Treatment as a Non-Pharmacological Intervention for Migraine in Adults – a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*. 8. september 2022;4(1):197.
6. Volkow N, Benveniste H, McLellan AT. Use and Misuse of Opioids in Chronic Pain. *Annu Rev Med*. 29. januar 2018;69:451–65.
7. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, idr. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. julij 2020;27(7):1102–16.
8. Braca S, De Simone R, Stornaiuolo A, Cretella G, Miele A, Russo CV. Adding corticosteroids to galcanezumab in medication overuse headache: A three-arm head-to-head prospective observational cohort study. *Rev Neurol (Paris)*. 2025;181(1–2):106–13.
9. Naghdi S, Underwood M, Madan J, Brown A, Duncan C, Matharu M, idr. Clinical effectiveness of pharmacological interventions for managing chronic migraine in adults: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 6. december 2023;24(1):164.
10. Romozzi M, Munafò A, Burgalassi A, De Cesaris F, Vigani G, Altamura C, idr. Pharmacological differences and switching among anti-CGRP monoclonal antibodies: A narrative review. *Headache*. februar 2025;65(2):342–52.
11. Pellesi L, Garcia-Azorin D, Rubio-Beltrán E, Ha WS, Messina R, Ornello R, idr. Combining treatments for migraine prophylaxis: the state-of-the-art. *J Headache Pain*. 5. december 2024;25(1):214.
12. Scuteri D, Tonin P, Nicotera P, Vulnera M, Altieri GC, Tarsitano A, idr. Pooled Analysis of Real-World Evidence Supports Anti-CGRP mAbs and OnabotulinumtoxinA Combined Trial in Chronic Migraine. *Toxins*. 1. avgust 2022;14(8):529.
13. Licina E, Radojicic A, Jeremic M, Tomic A, Mijajlovic M. Non-Pharmacological Treatment of Primary Headaches-A Focused Review. *Brain Sci*. 8. oktober 2023;13(10):1432.
14. Ornello R, Guerzoni S, Baraldi C, Evangelista L, Frattale I, Marini C, idr. Sustained response to onabotulinumtoxin A in patients with chronic migraine: real-life data. *J Headache Pain*. 25. april 2020;21(1):40.
15. Hong JB, Lange KS, Fitzek M, Overeem LH, Triller P, Siebert A, idr. Impact of a reimbursement policy change on treatment with erenumab in migraine - a real-world experience from Germany. *J Headache Pain*. 30. oktober 2023;24(1):144.

DOLGOROČNA VARNOST ZDRAVLJENJA V NEVROIMUNOLOGIJ

Saša Gselman, Sanja Karakatič

Klinika za nevrologijo UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

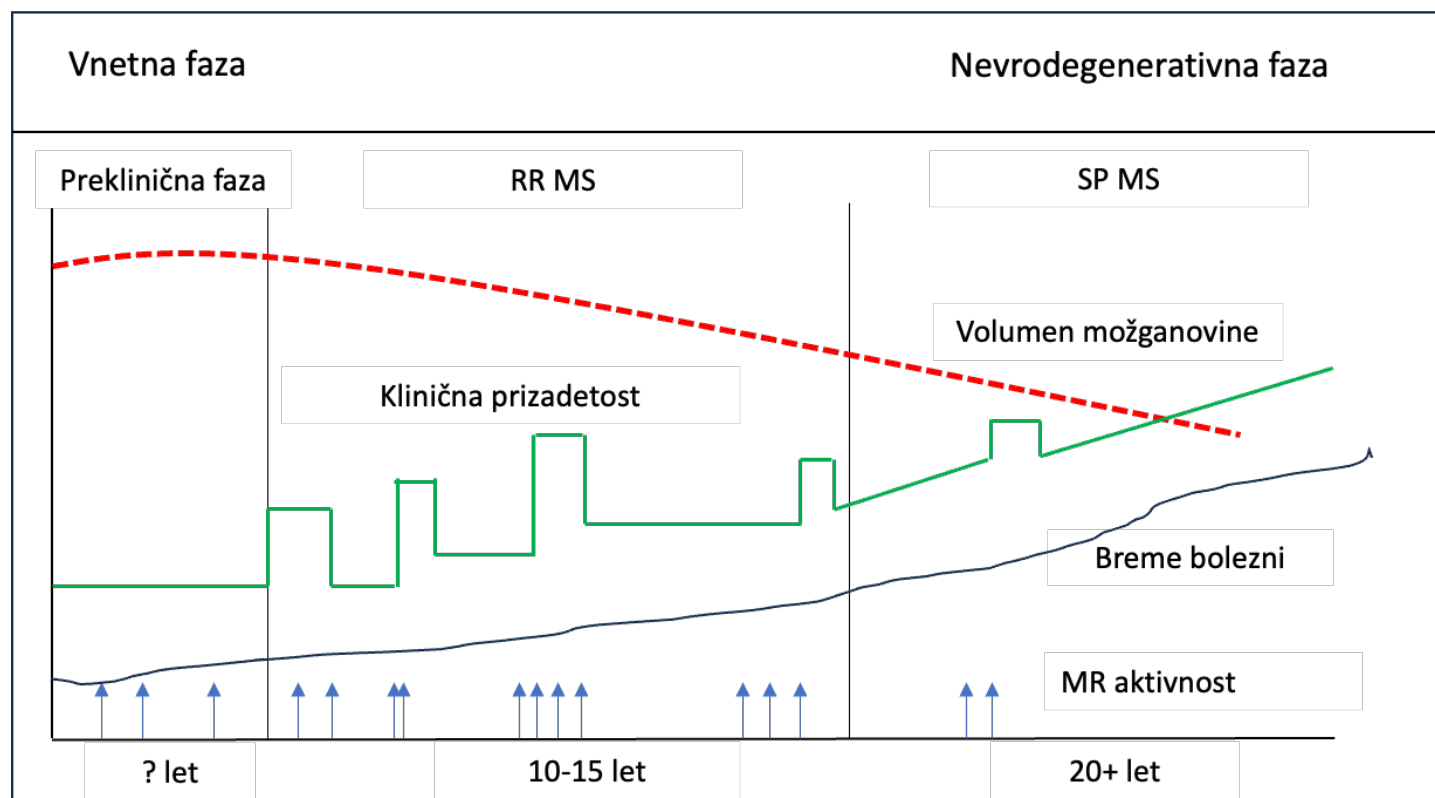
IZVLEČEK

V zadnjih letih smo priča preobratu v zdravljenju multiple skleroze (MS), ko so v uporabi večinoma visoko učinkovita zdravila, s katerimi dobro zajezimo vnetno fazo bolezni. S tem zajezimo kopičenje nevrološke prizadetosti in omogočamo bolnikom z MS bistveno boljšo kakovost življenja. Ker zdravljenje prejemajo dolgoročno, se vedno bolj postavlja vprašanje varnostnega profila. Za nekatera starejša, vendar manj učinkovita zdravila, imamo dolgoletna poročila glede varnosti. Prav tako dobro poznamo možne nevarne neželene učinke nekaterih višje učinkovitih zdravil, ki jih lahko do neke mere s preventivnimi ukrepi tudi preprečimo (npr. ob zdravljenju z natalizumabom). Glede novejših višje učinkovitih zdravil, ki jih uporabljamo krajši čas, nas skrbi predvsem pojavnost resnih okužb in dolgoročno tveganje za nastanek malignih obolenj. Dejavniki tveganja za resne okužbe so višja starost, aktivna bolezen z zagoni, progresivne oblike bolezni, višja stopnja funkcionalne prizadetosti, debelost in pridružene kronične bolezni. Za zdaj ni trdnih dokazov, da sama uporaba imunomodulatornih zdravil poveča tveganje za pojavnost malignih obolenj, vendar vseeno priporočamo spremljanje vsaj na ravni državnih presejalnih programov.

Ključne besede: multipla skleroza, imunomodulatorna zdravila, resne okužbe, maligna obolenja

UVOD

Na področju zdravljenja imunsko pogojenih bolezni v nevrologiji se je v zadnjih letih zgodil velik preobrat, še posebej na področju zdravljenja multiple skleroze (MS), ki je najpogostejša imunsko pogojena bolezen v nevrologiji. Na začetku poteka bolezni prevladuje vnetna faza, ki se nato prevesi v neurodegenerativno fazo, kar prikazuje slika 1.



Slika 1: Naravni potek MS; povzeto po Dendrou, Fox et al.^{1,2}

V času vnetne faze bolezni, ko je potek po navadi recidivno-remitenten, je tudi učinkovitost imunomodulatornih zdravil večja. Ko nastopi neurodegenerativna faza, kjer se nevrološka prizadetost kopiči, pa ta zdravila nimajo več pravega učinka. Večina zdravil je odobrena za zdravljenje recidivno-remitentne oblike MS, medtem ko je le eno zdravilo odobreno za zdravljenje sekundarno napredujoče MS (siponimod) in eno za zdravljenje primarno napredujoče MS (okrelizumab). Do pred približno 15 leti smo lahko bolnikom z MS ponudili le slabše učinkovita injekcijska zdravila (interferoni beta, glatiramer acetat), zato je bolezen pogosto hitro prešla v neurodegenerativno fazo s kopičenjem nevrološke prizadetosti. Nato se je postopoma začel prihod boljše prenosljivih zdravil (dimetilfumarata in teriflunomida) ter tudi višje učinkovitih zdravil (npr. natalizumaba, fingolimoda). Predvsem ob začetku zdravljenja MS z natalizumabom (prvo visoko učinkovito zdravilo), smo bili priča bistvenemu preobratu v poteku MS. Alemtuzumab, monoklonsko protitelo proti CD19, se je zaradi neugodnega varnostnega profila v našem okolju uporabljal le krajši čas, je pa prav tako uvrščen med visoko učinkovita zdravila. Od modulatorjev receptorjev za S1P, kjer se je kot prvi uporabljal fingolimod, sta kasneje prišla na trg še siponimod in ponesimod. Bistven preobrat na področju zdravljenja MS je pomenil prihod monoklonskih protiteles proti CD20 (okrelizumab, ofatumumab) in kladribina, dveh skupin visoko učinkovitih zdravil, ki so trenutno tudi najpogostejše uporabljena zdravila za zdravljenje MS v Sloveniji. Glede na način zdravljenja so omenjena zdravila prikazana v tabeli 1.

Tabela 1: Razpoložljiva imunomodulatorna zdravila v Sloveniji

Način zdravljenja	Imunomodulatorno zdravilo
Peroralna zdravila	Dimetilfumarat, ponesimod, teriflunomid, fingolimod, kladribin, siponimod*
Zdravila za intravensko aplikacijo	Natalizumab, okrelizumab**, alemtuzumab
Zdravila za subkutano aplikacijo (samoinjiciranje)	Interferon beta 1a in 1b, pegiliran interferon beta 1a, glatiramer acetat, ofatumumab

* odobren za zdravljenje aktivne SP MS; ** odobren tudi za zdravljenje aktivne PP MS

Začetno vnetno fazo bolezni z visoko učinkovitimi zdravili uspešno zaviramo in posledično zmanjšujemo kopičenje nevrološke prizadetosti, kar zelo pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov z MS. Na drugi strani pa je ravno tako pomembna dolgoročna varnost zdravil, saj so to zdravila, ki jih bolniki prejemajo praviloma vrsto let. Če imamo za starejša injekcijska zdravila veliko dolgoročnih podatkov glede varnosti, jih imamo v primeru novejših zdravil manj in se nanašajo na krajša obdobja spremljanja.

Ena izmed največjih težav pri zdravljenju, s katerim posegamo v imunski sistem, so resne okužbe (RO). RO so tiste, ki lahko zahtevajo sprejem v bolnišnico in zdravljenje z intravenskimi antibiotiki ali intenzivno terapijo, povzročajo dolgotrajne zaplete in okrevanje, vsaj prehodno poslabšajo nevrološko simptomatiko in lahko vodijo v življenje ogrožajoče zaplete ali celo smrt ^{3,4}.

MS je sama po sebi dejavnik tveganja za razvoj RO. Bolniki z MS imajo večjo stopnjo RO kot splošna populacija, pri čemer je ta najvišja pri progresivnih oblikah bolezni. Pri recidivno-remitentni obliki je stopnja RO nižja, vendar še vedno presega tisto v splošni populaciji. Dejavniki tveganja za RO so višja starost, aktivna bolezen z zagoni, progresivne oblike bolezni, višja stopnja funkcionalne prizadetosti (EDSS je več ali enako 6), debelost in pridružene kronične bolezni^{3,4}.

Dodatno nas skrbi tveganje za razvoj malignih obolenj ob dolgotrajnem zdravljenju z imunomodulatornimi zdravili, čeprav za zdaj, tudi na podlagi zadnjih metaanaliz, ni trdnih dokazov, da sama uporaba imunomodulatornih zdravil poveča tveganje za pojavnost malignih obolenj⁵.

1. INTERFERONI BETA IN GLATIRAMER ACETAT

Interferoni beta so bili prvo imunomodulatorno zdravilo za zdravljenje MS, kasneje se je pridružil še glatiramer acetat. Danes se interferoni uporabljajo zelo redko (npr. če jih oseba prejema vrsto let in je na njih stabilna, praviloma jih na novo več ne uvajamo), glatiramer acetat prav tako (na novo uvajajmo izjemoma, npr. v primeru načrtovanja nosečnosti, kadar ni druge možnosti, ali v času nosečnosti). To so tudi zdravila z najdaljšim observacijskim časom glede varnosti. Pri interferonih ostajajo najpogostejši neželeni učinki zdravljenja tudi po dolgoletnem opazovanju gripozni simptomi in reakcije na mestu injiciranja, kot je bilo že predhodno poročano. Resni neželeni učinki ob dolgotrajni uporabi so relativno redki, med njimi so npr. dvig transaminaz in levkopenija. Povečanega tveganja za maligna obolenja v primerjavi s splošno populacijo dolgoročno niso opažali ⁶. Tudi za glatiramer acetat imamo dolgoročne podatke o varnosti, ki so prav tako v skladu s predhodnimi opažanji. Najpogostejši neželeni učinki so bili reakcije na mestu injiciranja, redkeje pa glavoboli, dispneja, vnetje sečil in izpuščaji. Trdnih dokazov o povišanju incidence malignih obolenj za zdaj ni kljub nekaterim nasprotujočim podatkom ^{5,7}.

2. DIMETILFUMARAT IN TERIFLUNOMID

To sta dve peroralni zdravili, ki sodita med zmerno učinkovita zdravila. V določenih primerih se še zmeraj predpisujeta, vendar redkeje kot pred nekaj leti. Dimetilfumarat lahko povzroča limfopenijo, ki lahko, še posebej v kritičnih primerih in če traja dlje časa, poveča tveganje za RO in v redkih primerih tudi progresivno multifokalno encefalopatijo (PML), tj. agresivno demielinizacijsko bolezen osrednjega živčevja. Potrebno je dosledno predpisano hematološko sledenje z namenom preprečevanja zapletov ob morebitni dolgotrajni limfopeniji. Sicer tudi v podaljšanih odprtih raziskavah niso opažali novih varnostnih tveganj, kot so povečanje stopnje RO, hude stopnje limfopenije, pojav herpesa zostra in oportunistične okužbe. Najpogostejši neželeni učinki v smislu varnosti so bili nazofaringitisi in okužbe sečil, sicer pa dobro znane gastrointestinalne motnje in rdečica, ki so prisotni še posebej ob uvajanju zdravljenja. Doslej prav tako niso dokazali povišanega tveganja za nastanek malignih obolenj⁸.

3. MODULATORJI RECEPTORJEV ZA S1P

Prvi med modulatorji receptorjev za S1P je bil na trgu fingolimod, za katerega imamo tudi največ podatkov o neželenih učinkih, ki so dobro opredeljeni in v zadnjih letih ni novih varnostnih opozoril⁹. Zadnje raziskave dolgoletnega spremljanja varnosti so pokazale, da je bila večina neželenih učinkov blagih, od resnejših pa so bili prisotni AV-blok (ob uvajanju zdravila je potrebno EKG spremljanje), makularni edem, porast transaminaz in arterijska hipertenzija¹⁰. Fingolimod povzroča kronično limfopenijo, zato je potrebno spremljanje v primeru kritične limfopenije in po potrebi menjava terapije, saj je to lahko povezano z RO. V redkih primerih so možne tudi oportunistične okužbe in PML. Pri fingolimodu se pojavlja nekoliko povečano tveganje za kožne rake, zato se priporoča dermatološko spremljanje sumljivih sprememb, glede drugih malignih obolenj pa ni dokazov o povečanem tveganju. Dodatno težavo predstavlja prekinitev zdravljenja, ki lahko povzroči t. i. fenomen rebound oz. zagon bolezni ob prekinitvi.

Siponimod, ki je odobren za zdravljenje sekundarno napredujoče MS, ima nekoliko bolj selektiven učinek na podtipe receptorjev. V grobem ima podoben varnostni profil kot fingolimod, zaradi selektivnosti pa je nekoliko manjši vpliv na srčno-žilni sistem in nekoliko manjše je tveganje za makularni edem. Tveganje za »rebound« po prekinitvi zdravljenja je manjše kot pri fingolimodu. Zadnji iz generacije modulatorjev receptorjev za S1P je prišel na trg ponesimod. Varnostni profil je prav tako podoben, ima tudi nekoliko manj učinka na srčno-žilni sistem in s tem nekoliko boljši profil kot fingolimod¹¹.

4. NATALIZUMAB

Podobno kot druga zdravila z imunomodulatornim učinkom tudi natalizumab poveča dovzetnost za RO. Izmed vseh imunomodulatornih zdravil obstaja pri natalizumabu največje tveganje za razvoj PML ob prekuženosti z virusom JC (John Cunningham)¹².

Obstajajo trije pomembni dejavniki tveganja za razvoj PML, ki jih je potrebno imeti v mislih pri odločitvi o zdravljenju z natalizumabom in nadaljnjem spremljanju bolnikov. Največje tveganje imajo bolniki, ki:

- a. se zdravijo z natalizumabom več kot dve leti, pri čemer se tveganje z vsakim nadaljnjim letom zdravljenja povečuje;
- b. so seropozitivni za protitelesa proti JCV, še posebej če imajo povišan JCV indeks (laboratorijsko določen parameter, ki se uporablja za oceno tveganja za PML);
- c. so imunokompromitirani, npr. zaradi predhodnega zdravljenja.

Pri bolnikih z velikim tveganjem zdravljenje nadaljujemo le, če so koristi večje od tveganj. V primeru zmerno povišanih indeksov lahko tudi podaljšamo interval zdravljenja (npr. na šest tednov)¹².

Sum na PML moramo postaviti pri vseh bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, ki razvijejo nove nevrološke simptome in/ali nove lezije na MR (tudi asimptomatske).

Z izjemo PML so druge oportunistične okužbe ob terapiji z natalizumabom redke (herpes zoster, herpetični meningitis/encefalitis, tuberkuloza). Povečano tveganje obstaja predvsem pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, imunokompromitiranih in s pridruženimi komorbidnostmi¹².

Incidenca malignih obolenj pri zdravljenih z natalizumabom je primerljiva s splošno populacijo. Tveganje je za zdaj teoretično, z dokazi podprte povezave med zdravilom in malignomi za zdaj ni. V študijah so poročali o pojavu melanoma, vendar vzročna povezava z natalizumabom ni bila dokazana¹².

5. KLADRIBIN

Zdravilo kladribin uvrščamo med imunsko rekonstitucijska zdravila, kar pomeni, da že po kratkotrajnem delovanju povzroči dolgoročne spremembe imunskega sistema. Zdravilo je bilo za zdravljenje RRMS v Evropi odobreno leta 2017. Vključujoč klinične študije in njihove podaljške je na voljo več kot deset let podatkov o varnosti¹³.

Eden izmed možnih neželenih učinkov je limfopenija, ki se najpogosteje izrazi v prvih dveh mesecih po vsakem izmed dveh predvidenih ciklov zdravljenja. Približno četrtnina bolnikov razvije limfopenijo hude stopnje. Do življenje ogrožajočega upada števila limfocitov pa pride v manj kot 1 % primerov. Pri večini omenjenih bolnikov se vrednosti limfocitov v naslednjih devetih mesecih izboljšajo do blažje stopnje ali pa celo normalizirajo¹³.

V izogib zapletom zdravljenja, predvsem okužbam, je pomembno upoštevati ukrepe, s katerimi zmanjšamo tveganje za pojav hude limfopenije. Glede na to lahko zdravljenje začnejo samo bolniki z normalno vrednostjo limfocitov. Število limfocitov je treba preveriti pred vsakim ciklom ter dva in šest mesecev kasneje. Če pride do zmerne upada limfocitov, je potrebno aktivno spremljanje njihovega števila. V primeru, da se število limfocitov pred drugim ciklom ne približa spodnji referenčni meji, moramo drugi cikel odložiti, vmes preverjati vrednosti, vendar odložitev naj traja največ šest mesecev. Če se v tem času vrednosti ne normalizirajo, zdravljenja ne nadaljujemo in je treba razmisliti o menjavi terapije¹³.

Zdravljenje s kladribinom lahko sicer poveča tveganje za pojav latentnih, oportunističnih in RO, zlasti pri bolnikih z limfopenijo. RO so redke, med njimi so najpogostejše okužbe spodnjih dihal in sečil ter sepsa. Resnejših zapletov, kot je PML, ni bilo zabeleženih. Pred uvedbo zdravljenja je treba izključiti okužbo s HIV, aktivno tuberkulozo in aktivni hepatitis, saj se latentne okužbe lahko namreč reaktivirajo¹³.

Pri bolnikih, zdravljenih s kladribinom, je pojavnost malignomov primerljiva s splošno populacijo. Jasne povezave med zdravilom in malignomi niso potrdili. Kljub temu je zdravilo v primeru aktivnega malignega obolenja kontraindicirano. V primeru, da gre za stanje po prebolelem malignomu, je potreben skrben premislek glede koristi in tveganja¹³.

6. MONOKLONSKA PROTITELESA PROTI CD20

Okrelizumab in ofatumumab sta monoklonski protitelesi, usmerjeni na celice B, ki na svoji površini izražajo glikoprotein CD20+. Zdravili se nekoliko razlikujeta v vezavnem mestu in načinu ter režimu aplikacije, vendar je v osnovi rezultat njunega delovanja zmanjšanje števila CD20+ limfocitov B. Vključujoč klinične študije in njihove podaljšane opazovalne faze so na voljo enajstletni podatki o varnosti okrelizumaba in sedemletni podatki o varnosti ofatumumaba^{3,4}.

Pri obeh oblikah B-celičnega zdravljenja vrednosti imunoglobulinov s časom blago upadajo, vendar v večini primerov ne pride do znižanja pod spodnjo referenčno mejo^{3,4}.

Pojavnost RO z leti sicer nekoliko narašča, vendar kljub temu ostaja nizka in primerljiva s trendom rasti v splošni populaciji. Kljub znižanim vrednostim imunoglobulinov IgG zelo majhen odstotek bolnikov razvije RO. Večina teh se razreši brez dolgoročnih posledic in brez potrebe po trajni prekinitvi zdravljenja. Najpogostejše RO pri zdravljenju z monoklonskimi protitelesi proti CD20 so respiratorne okužbe (predvsem spodnjih dihal, izmed katerih je najpogostejša pljučnica) in okužbe sečil. V primeru razvoja RO je na voljo več možnih ukrepov, izmed katerih nobeden za zdaj ni podprt z dokazi. V poštev pride prekinitve zdravljenja, zmanjšanje odmerka ali podaljšanje intervala odmerka do razrešitve okužbe. V primeru kritičnega upada IgG < 3,3 g/L je smiselno ali nadomeščanje imunoglobulinov ali pa je treba razmisliti o spremembi imunomodulatornega zdravljenja^{3,4}.

Incidenca malignih obolenj pri bolnikih, ki se zdravijo z monoklonskimi protitelesi proti CD20, je enaka kot v splošni populaciji. Za zdaj jasne povezave med zdravljenjem in malignimi obolenji niso ugotovili, vseeno pa je potrebna previdnost^{3,4}.

ZAKLJUČEK

Imunomodulatorna zdravila za zdravljenje MS sicer niso čisto brez varnostnih tveganj. Vemo, da imajo nekatera boljši varnostni profil kot druga, vendar ne glede na to, vsa zdravila bolnike z MS ščitijo pred napredovanjem bolezni in kopičenjem nevrološke prizadetosti. Nekatera zdravila so bolj učinkovita in z nekoliko več varnostnimi tveganji kot druga. Vsekakor pa je imunomodulatorno zdravljenje ključnega pomena za kakovost življenja teh oseb, dodatno pa jih hujša nevrološka prizadetost ogroža že sama po sebi za pojav RO, ki pa so po drugi strani tudi ob zdravljenju z imunomodulatornimi zdravili celokupno največji problem. Ob tem velja dodati, da se velika večina okužb vendarle razreši z blažjimi poteki. Dodatno je zelo pomemben dober nadzor nad pridruženimi obolenji. Tveganja zdravljenja za zdaj ne prevešajo tehtnice tako, da bi imeli pomisleke pri uvajanju zdravil, je pa potrebno dobro sledenje bolnikov, spremljanje laboratorijskih parametrov po predpisanih shemah, redni letni pregledi v nevroloških ambulantah in udeleževanje na preventivnih presejalnih testiranjih za zgodnje odkrivanje rakavih obolenj. To omogoča hitro ukrepanje in preprečevanje zapletov zdravljenja, dolgoročno pa boljše izhode in večjo kakovost življenja oseb z MS.

LITERATURA

1. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep 25;15(9):545–58.
2. Fox RJ, Cohen JA. Multiple sclerosis: the importance of early recognition and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2001;68(2):157–71.
3. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Chognot C, Hughes R, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients with Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021 Oct 19;97(16):E1546–59.
4. Zhou Y, Wu Y, Zhao X, Xu L, Sun M, Meng Z. The real-world safety of Ofatumumab: a pharmacovigilance analysis based on the FDA adverse event reporting system. *Front Immunol*. Frontiers Media SA; 2025;16.
5. Giannopoulos V, Smyrni V, Kitsos DK, Stefanou MI, Theodorou A, Tzartos JS, et al. Cancer in multiple sclerosis patients following prolonged exposure to disease-modifying therapies (DMTs): a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2025 Feb 1;272(2):162.
6. Reder AT, Oger JF, Kappos L, O'Connor P, Rametta M. Short-term and long-term safety and tolerability of interferon β -1b in multiple sclerosis. 2014;
7. Ziemssen T, Ashtamker N, Rubinchick S, Knappertz V, Comi G. Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate 20 mg/ml in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. Taylor and Francis Ltd; 2017 Feb 1;16(2):247–55.
8. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, Mokiatichouk O, et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler*. 2022 Apr 1;28(5):801–16.
9. Cohen JA, Tenenbaum N, Bhatt A, Zhang Y, Kappos L. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results. *Ther Adv Neurol Disord*. SAGE Publications Ltd; 2019;12.
10. Ziemssen T, Lang M, Tackenberg B, Schmidt S, Albrecht H, Klotz L, et al. Real-world persistence and benefit–risk profile of fingolimod over 36 months in Germany. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Lippincott Williams & WilkinsHagerstown, MD; 2019 May 1;6(3):e548.
11. Kandjani OJ, Yaqoubi S, Vahdati SS, Borhannejad B, Dastmalchi S, Alizadeh AA. S1PR1 modulators in multiple sclerosis: Efficacy, safety, comparison, and chemical structure insights. *Eur J Med Chem*. Elsevier Masson s.r.l.; 2023 Mar 15;250.
12. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Trojano M, Spelman T, Spelman T, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2020 Jun 1;91(6):660–8.
13. Leist T, Cook S, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. Elsevier B.V.; 2020 Nov 1;46.

IZZIVI V OBRAVNAVI IN ZDRAVLJENJU MIASTENIJE GRAVIS

Ernestina Bedek, Jožef Magdič

Klinika za nevrologijo UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Miastenija gravis je kronična avtoimunska bolezen, povzročena s protitelesi, ki so usmerjena proti beljakovinom na postsinaptični membrani živčno-mišičnega stika. Klinično sta značilni nihajoča mišična oslabeledost in utrudljivost skeletnih mišic. Cilj zdravljenja je popolna remisija simptomov brez ali z minimalno izraženimi neželenimi učinki zdravil. Pri nekaterih bolnikih s standardnim zdravljenjem ne dosežemo remisije bolezni bodisi zaradi nezadostnega učinka kljub ustreznim odmerkom in trajanju terapije bodisi zaradi slabe prenosljivosti in zakasnjene delovanja teh zdravil. To predstavlja velik izziv tako za bolnike kot za nevrologe in zahteva nove terapevtske pristope. V zadnjih letih so bila za bolnike z generalizirano miastenijo gravis s prisotnimi protitelesi proti acetilholinskim receptorjem razvita tarčna zdravila, ki posegajo neposredno v patofiziološke mehanizme bolezni. Mednje sodijo zaviralci komplementa C5 in zaviralci neonatalnih receptorjev Fc (FcRn). Čeprav njihova vloga še ni vključena v obstoječe mednarodne smernice, je njihova učinkovitost pri zdravljenju miastenije gravis potrjena z več kliničnimi študijami in podprta z izkušnjami iz klinične prakse. Pričakovati je, da se bodo ta zdravila postopoma uveljavila v rutinski klinični praksi ter prispevala k bolj usmerjenemu in učinkovitemu zdravljenju bolnikov z miastenijo gravis.

Ključne besede: Generalizirana miastenija gravis, zdravljenje, zaviralci komplementa, zaviralci neonatalnih receptorjev Fc

UVOD

Miastenija gravis (MG) je redka, pridobljena, kronična avtoimunska bolezen živčno-mišičnega stika, za katero sta značilni nihajoča šibkost in utrudljivost skeletnih mišic. Pri večini bolnikov so prisotna protitelesa proti acetilholinskim receptorjem (AChR+, približno 85 %), pri manjšem deležu pa proti mišično specifični tirozin kinazi (anti-MuSK, 5 %) ali proti LRP4 (angl. *low-density lipoprotein receptor-related protein 4*, 1–3 %), pri nekaterih pa protiteles ne odkrijemo. Približno 10 % bolnikov z AChR+ generalizirano MG (gMG) ima timom in do 70 % bolnikov, mlajših od 50 let, hiperplazijo priželjca (1,2).

Obstoječa zdravljenja za MG nespecifično zavirajo imunski sistem, njihov učinek je pogosto zakasnen ali nezadosten, spremljajo pa jih pomembni neželeni učinki, ki vplivajo na kakovost življenja bolnikov. Dolgotrajna uporaba prinaša tveganje kumulativne toksičnosti vključno z oportunističnimi okužbami, malignomi in sistemskimi okvarami organov, predvsem zaradi nespecifičnosti imunskih tarč. Večina zdravil se uporablja izven uradno odobrenih indikacij (*off-label*). S tem namenom so bila v zadnjih letih razvita nova tarčna zdravila, usmerjena v specifične patofiziološke mehanizme bolezni (2-5). Namen prispevka je predstaviti posodobljen terapevtski pristop pri bolnikih z AChR+ gMG, ki vključuje tudi nove skupine zdravil – zaviralce komplementa in zaviralce neonatalnih receptorjev Fc (FcRn).

CILJ ZDRAVLJENJA MIASTENIJE GRAVIS IN SPREMLJANJE

Primarni cilj zdravljenja miastenije gravis je doseči popolno remisijo ali stanje minimalno izraženih simptomov bolezni, brez pomembnih dolgoročnih neželenih učinkov zdravil. Remisija je definirana kot odsotnost znakov ali simptomov bolezni, razen blage šibkosti zapiranja vek, brez redne potrebe po zaviralcih acetilholinesteraze (3). O izbiri zdravljenja se odločamo na podlagi bolnikove starosti, prisotnosti patologije priželjca, statusa protiteles in aktivnosti bolezni. Aktivnost bolezni opredelimo glede na težo simptomov, trajanje in potek bolezni, prisotnost rezidualnih znakov ter pojavnost poslabšanj ali miastenskih kriz. Ameriška fundacija za miastenijo gravis (MGFA) je razvila klinično razvrstitev (*MGFA Clinical Classification*), po kateri MG razdelimo v pet razredov glede na izraženost simptomov (tabela 1) (6,7). Za spremljanje bolnikov z MG se priporoča uporaba ocenjevalne lestvice dnevnih aktivnosti (MG-ADL), ki povzema določene simptome, kot jih poroča bolnik. Lestvica omogoča oceno vpliva bolezni na vsakodnevne aktivnosti (8 področij) ob kontrolnih pregledih; višji rezultat kaže na hujšo prizadetost, znižanje za ≥ 2 točki pa velja za klinično pomembno izboljšanje in je standardni kriterij v kliničnih študijah. Stanje minimalno izraženih simptomov bolezni je opredeljeno z 0 ali 1 točko na MG-ADL. Obstajajo še druge ocenjevalne lestvice, ki pa so nekoliko zahtevnejše in v praksi težje izvedljive, saj zahtevajo temeljito ocenjevanje in merjenje (npr. kvantitativna ocenjevalna lestvica – QMG, sestavljena lestvica MG – MGC) (8).

Tabela 1 klinična klasifikacija MGFA (7)

Klinična klasifikacija MGFA
I. RAZRED: očesna prizadetost (ptoza vek, dvojni vid)
II. RAZRED: blaga generalizirana prizadetost IIa: prevladujoča prizadetost mišic udov in/ali trupa IIb: prevladujoča prizadetost bulbarnih in/ali dihalnih mišic
III. RAZRED: zmerna generalizirana prizadetost IIIa: prevladujoča prizadetost mišic udov in/ali trupa IIIb: prevladujoča prizadetost bulbarnih ali dihalnih mišic
IV. RAZRED: huda generalizirana prizadetost IVa: prevladujoča prizadetost mišic udov in/ali trupa IVb: prevladujoča prizadetost bulbarnih in/ali dihalnih mišic
V. RAZRED: šibkost dihalnih mišic, ki zahteva intubacijo (miastenska kriza)

DEFINICIJA ZELO AKTIVNE MG IN REFRAKTARNE MG

Kot zelo aktivno MG, kamor uvrščamo tudi refraktarno MG, opredelimo stanje, ko je izpolnjen eden od naslednjih kriterijev (6):

- zmerna/visoka ocena po MGFA ($\geq$ IIb), in/ali vsaj 2 hudi poslabšanji/miastenski krizi, ki sta zahtevali dodatno zdravljenje (intravenski imunoglobulini – IVIG, plazmafereza) znotraj 1 leta kljub ustrezni imunosupresivni in simptomatski terapiji;
- vztrajajoči simptomi, ki pomembno vplivajo na vsakodnevno funkcioniranje (MGFA $\geq$ IIa) skupaj s hudimi poslabšanji/miastenskimi krizami v enem letu kljub ustrezni imunosupresivni in simptomatski terapiji;
- vztrajajoči simptomi, ki pomembno vplivajo na vsakodnevno funkcioniranje (MGFA $\geq$ IIa) več kot 2 leti kljub ustrezni imunosupresivni in simptomatski terapiji.

Refraktarna oz. na zdravljenje neodzivna MG se pojavi pri približno 10 % bolnikov, pri katerih ni mogoče doseči zadovoljivega terapevtskega odziva. V mednarodnih priporočilih za zdravljenje MG je opredeljena kot neuspeh zdravljenja s kortikosteroidi in vsaj dvema dodatnima imunosupresivoma v ustreznem odmerku in trajanju. Pojem se v klinični praksi pogosto uporablja neenotno, uradno pa je bil natančneje definiran in vpeljan ob odobritvi novega tarčnega zdravila (ekulizumaba). Nemške smernice pojem razlagajo širše – vključujejo klinično težjo obliko MG, neučinkovitost ali neprenosljivost terapije, potrebo po ponavljajočih se eskalacijskih ukrepih (IVIG, plazmafereza) in/ali pojav miastenskih kriz (3,6).

ZDRAVLJENJE GENERALIZIRANE MIASTENIJE GRAVIS S POZITIVNIMI ACETILHOLINSKIMI PROTITELESI (AChR+ GMG)

Standardno zdravljenje AChR+ gMG zajema simptomatsko zdravljenje z inhibitorji acetilholinesteraze, kronično imunosupresivno zdravljenje (kortikosteroidi in nesteroidni imunosupresivi), hitro delujoča imunomodulatorna zdravila s kratkotrajnim učinkom (IVIG, plazmafereza) in kirurško zdravljenje (timektomija) (9). V klinični praksi se uporablja več imunosupresivov, ki so uveljavljeni že vrsto let, vendar nimajo uradne odobrene indikacije za MG (6). Med njimi je tudi monoklonsko protitelo, usmerjeno proti površinskemu antigenu CD20 limfocitov B (rituksimab). V zadnjih letih pa so bila odobrena nova biološka tarčna zdravila z uradno indikacijo za zdravljenje AChR+ gMG. Mednje sodijo zaviralci komplemента C5 (ekulizumab, ravulizumab, zilukoplan) in zaviralec neonatalnih receptorjev Fc (efgartigimod, rozanoliksizumab).

Glede na mednarodna priporočila, ki so bila zasnovana pod okriljem delovne skupine Ameriške fundacije za MG (MGFA) in objavljena leta 2016 ter posodobljena leta 2020, začnemo zdravljenje AChR+ gMG z najmanjšimi učinkovitimi odmerki inhibitorjev acetilholinesteraze. Ker tovrstno zdravljenje pri več kot 80 % bolnikov ne zadostuje, saj ne vpliva na patofiziološki proces, je pri večini potreben dodatek zdravil, ki zavirajo imunski sistem (kortikosteroidi in nesteroidna imunosupresivna terapija) (6). Ta pristop je vključen tudi v nacionalne smernice številnih evropskih držav, ki obravnavo bolnikov prilagajajo lokalni dostopnosti zdravil in organizaciji zdravstvenega sistema (1-3,6-8). Kot prva izbira imunoterapije se uporabljajo kortikosteroidi in/ali azatioprin, med zdravila drugega reda pa sodijo mikofenolat mofetil, ciklosporin, metotreksat in takrolimus (3). Kortikosteroidi so temelj standardnega zdravljenja, a so povezani z dolgoročnimi tveganji, zato je eden ključnih ciljev postopno zniževanje odmerkov po kliničnem izboljšanju (1,2,6,8). Nesteroidni imunosupresivi se uporabljajo kot monoterapija, kadar so kortikosteroidi kontraindicirani, pogosteje pa v kombinaciji – ob klinično pomembnih stranskih učinkih steroidov, nezadostnem odzivu ali pri nezmožnosti njihovega zniževanja zaradi ponovitve simptomov. V zgodnji fazi zdravljenja je pri bolnikih s timomom in pri izbranih bolnikih z AChR+ gMG brez timoma zlasti med 18. in 50. letom starosti indicirana še timektomija (3).

Tabela 2 Nemške smernice za zdravljenje AChR+ gMG (5)

Generalizirana miastenija gravis AChR+		
	Prva linija	Druga linija
Blago/zmerno aktivna oblika bolezni	kortikosteroidi in/ali: azatioprin timektomija	kortikosteroidi in/ali: mikofenolat mofetil ciklosporin metotreksat takrolimus
Zelo aktivna/huda oblika bolezni (zajema tudi na zdravljenje neodzivno obliko)	+/- kortikosteroidi in/ali dodatno zdravljenje kot pri blago/zmerno aktivni obliki	
	zaviralci komplementa (ekulizumab, ravulizumab) zaviralci FcRn (efgartigimod) rituksimab timektomija	IVIG plazmaferenza/imunoadsorpcija presaditev avtolognih hematopoetskih matičnih celic bortezomib ciklofosfamid
Miastenska kriza	IVIG plazmaferenza/imunoadsorpcija pulzno zdravljenje s kortikosteroidi	

Pri bolnikih, ki so neodzivni na standardno imunosupresivno terapijo, mednarodne smernice priporočajo napotitev v specializirani oz. terciarni center in zdravljenje z rituksimabom, ekulizumabom, ciklofosfamidom ali kronično zdravljenje z IVIG oz. plazmaferezo. Za zdaj vloga drugih novih tarčnih zdravil v mednarodnih smernicah ni opredeljena, so pa le-te v pripravi (3). Poleg najpogostejše uporabljenega stopenjskega pristopa zdravljenja nemške smernice pri zelo aktivni obliki, ki zajema tudi refraktarno MG, predlagajo indukcijski pristop z zgodnjo uvedbo učinkovitejših tarčnih zdravil, kot so zaviralci komplementa, FcRn ali rituksimab (tabela 2) (6). Od novejših tarčnih zdravil sta v Sloveniji na voljo dva zaviralca komplementa C5 (ekulizumab, ravulizumab) in zaviralec FcRn efgartigimod. Ta zdravila omogočajo hitrejši odziv, kar je posebej pomembno pri stabilizaciji bolnikov po miastenski krizi. Zaradi ugodnejšega varnostnega profila bi bila primerna tudi za bolnike s kontraindikacijami za standardno terapijo ali pri tistih, ki je ne prenašajo. Trenutno je ekulizumab s strani Evropske agencije za zdravila (EMA) odobren za zdravljenje refraktarne AChR+ gMG, medtem ko sta ravulizumab in efgartigimod odobrena kot dodatek k standardni terapiji pri simptomatskih bolnikih. Največja omejitev pri njihovi uporabi je visoka cena zdravljenja. Za več predstavnikov teh skupin so bila klinična preskušanja že zaključena ali pa še potekajo; EMA je med njimi že odobrila zilukoplan in rozanoliksizumab, medtem ko druga (npr. nipokalimab, batoklimab) dovoljenja za promet za zdaj še nimajo (6,9).

ZAVIRALCI NEONATALNIH RECEPTORJEV FcRn

EMA je avgusta 2022 odobrila efgartigimod, humani fragment protiteles IgG1, zasnovan z večjo afiniteto do neonatalnega receptorja Fc (FcRn). Od 1. 12. 2023 je zdravilo dostopno tudi v Sloveniji. FcRn ima ključno vlogo pri recikliranju beljakovin prek celičnih membran. Med endocitozo se beljakovine, vezane na FcRn, izognejo lizosomski razgradnji in se ponovno sprostijo v obtok. Monoklonska protitelesa, usmerjena proti vezavnemu mestu FcRn za imunoglobulin G (IgG), zavrejo ta mehanizem in posledično povzročijo približno 60 do 70-% zmanjšanje koncentracije krožečega IgG, vključno s patogenimi avtoprotitelesi razreda IgG. Slednje spominja na plazmaferezo, saj efgartigimod povzroči znižanje koncentracije krožečih IgG, vendar na bolj selektiven in dolgotrajnejši način (1,10). V povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC) je efgartigimod indiciran kot dodatek k standardni terapiji pri AChR+ gMG. Učinkovitost in varnost efgartigimoda sta bili dokazani pri simptomatskih bolnikih z AChR+ gMG, ki so prejeli kortikosteroide in/ali druge imunosupresive, v kliničnih raziskavah ADAPT in ADAPT+. Klinični učinek se je pojavil že v prvih dveh tednih zdravljenja, kar je bistveno hitreje v primerjavi s standardno terapijo. 70 % bolnikov je doseglo klinično pomembno izboljšanje na lestvici MG-ADL. Zdravilo ne znižuje drugih imunoglobulinov in albuminov ter ne povzroča povišanja holesterola. Prav tako ne oslabi imunskega odziva na inaktivirana cepiva, saj blokada FcRn ne zavira tvorbe IgG. Bolniki se lahko tako varno cepijo proti gripi, SARS-CoV-2 in drugim boleznim, kjer so na voljo inaktivirana cepiva. Najpogostejše opažena neželena učinka sta bila glavobol in nazofaringitis, med okužbami pa so poročali o okužbi sečil, herpes zoster in okužbah zgornjih dihal. Večina okužb je bila blagih do zmernih (1,4,10,11).

Pred začetkom zdravljenja z efgartigimodom ni potrebe po cepljenju, antibiotični profilaksi ali premedikaciji. En cikel zdravljenja zajema štiri intravenske infuzije, odmerjene glede na telesno težo bolnika (10 mg/kg). Posamezna infuzija traja eno uro in se aplicira enkrat tedensko štiri tedne zapored. Sledi štiritedenski premor, nato pa se nadaljnji cikli zdravljenja aplicirajo v skladu s klinično oceno (10). V retrospektivni študiji enega centra je bil uporabljen režim s tremi zaporednimi fiksnimi cikli zdravljenja, nato pa so intervale med cikli postopno podaljševali glede na klinični odziv. Če so bolniki v tem obdobju dosegli klinično pomembno izboljšanje (znižanje MG-ADL ≥ 2 točki), ob koncu štiritedenskega premora niso poročali o ponovitvi simptomov in so subjektivno ocenili doseženo izboljšanje kot zadovoljivo, so se intervali med cikli postopno podaljševali. Tak pristop tako omogoča individualizirano zdravljenje, prilagojeno poteku bolezni pri posameznem bolniku (10,12).

Subkutana oblika efgartigimoda, ki je že odobrena s strani EMA, pri nas pa še ni na voljo, se aplicira enkrat tedensko. V raziskavi ADAPT-SC je bila učinkovitost podkožne oblike neinferiorna v primerjavi z intravensko obliko glede na znižanje koncentracije IgG in izboljšanje MG-ADL ob primerljivem varnostnem profilu. Najpogostejše opažen neželeni učinek so bile lokalne reakcije na mestu aplikacije (13).

ZAVIRALCI KOMPLEMENTA C5

Vezava protiteles na acetilholinski receptor pri MG s sproženjem kaskade komplementa povzroči nastanek membranskega kompleksa, kar z internalizacijo receptorjev zmanjša njihovo število na postsinaptični membrani živčno-mišičnega stika. Zaviralci komplementa so tarčna zdravila, ki z vezavo na komponento C5 zavrejo njeno aktivacijo, prekinajo nadaljnjo reakcijo komplementa. Tako preprečujejo okvaro membrane mišične celice in normalizirajo vzdražnost ter krčljivost mišice (14). Za razliko od kortikosteroidov in citostatikov gre za tarčna zdravila, ki ne povzročajo sistemske imunosupresije, imajo hitrejši in dolgotrajen učinek.

V zadnjih letih je bilo raziskanih in odobrenih več učinkovin, ki z delovanjem na komponente komplementa izboljšajo MG. Ekulizumab je bil leta 2017 prvi zaviralec komplementa, ki ga je EMA odobrila za zdravljenje MG, indiciran je tudi za otroke, stare 6 let in več. Ravulizumab je izboljšana različica ekulizumaba z daljšim učinkom in EMA ga je odobrila leta 2019, indiciran je le za odrasle. Zilukoplan je bil odobren pred kratkim (decembra 2023) in ponuja možnost za dnevno subkutano odmerjanje. Vsa navedena zdravila so odobrena za seropozitivno obliko AChR+ gMG (15).

Randomizirana, s placebom nadzorovana raziskava faze 3 CHAMPION MG je pokazala, da ravulizumab hitro zmanjša simptome MG. Bolniki, ki so prejeli ravulizumab na 8 tednov, prilagojen na telesno težo, so dosegli znatno izboljšanje simptomov tako na lestvici MG-ADL kot QMG v primerjavi z izhodiščem. Učinki so bili opazni zelo hitro, že v enem tednu in so se ohranili do 26 tednov. V odprti podaljšani fazi raziskave se je pokazala trajna učinkovitost celo do 60 tednov (16).

Analize podskupin so pokazale učinkovitost ravulizumaba ne glede na starost in spol s trendom večje koristi pri bolnikih, ki so zdravljenje začeli čim prej po postavljeni diagnozi. Tudi manjše raziskave iz vsakodnevne prakse potrjujejo te ugotovitve in kažejo, da je z ravulizumabom možno znatno zmanjšanje simptomov MG in zmanjšanje ali ukinitvev zdravljenja s kortikosteroidi (17).

Ravulizumab se odmerja glede na telesno težo v znotrajvenski infuziji. Prvemu, polnilnemu odmerku 2400–3000 mg, sledijo po dveh tednih vzdrževalni odmerki 3000–3600 mg na 8 tednov. Zdravilo je dobro prenosljivo in varno, neželeni učinki so lahko predvsem pogostejše okužbe, povezane z zaviranjem komplemента. Pred zdravljenjem z ravulizumabom morajo bolniki prejeti cepivo proti meningokoku (18).

Ravulizumab je umeščen med zdravila za dodatno zdravljenje zelo aktivne in refraktarne AChR+ gMG in običajno ni zdravilo prvega izbora. Kljub kliničnim koristim za zdaj omejitev predstavlja stroškovna učinkovitost.

ZAKLJUČEK

Kljub standardnemu zdravljenju imajo številni bolniki z MG še vedno veliko breme bolezni, kar vpliva na obolevnost, umrljivost, vsakodnevne aktivnosti in kakovost življenja. Pri 10–20 % bolnikov je odziv na konvencionalno zdravljenje nezadosten ali pa ga ne prenašajo zaradi neželenih učinkov in pridruženih bolezni, dodatna omejitev pa je tudi zakasneli učinek terapije. V zadnjih letih so se zato uveljavile nove tarčne možnosti, kot so deplecija limfocitov B, zaviralci komplemента C5 in neonatalnih Fc-receptorjev. Številna druga zdravila pa so trenutno v poznih fazah kliničnih študij, med njimi nova zdravila iz že znanih skupin, učinkovine, poznane iz drugih avtoimunskih bolezni (npr. zaviralci interlevkina 6), ter povsem novi pristopi, kot je zdravljenje s CAR-T limfociti (angl. *chimeric antigen receptor*) (2,15). Pričakovati je, da bodo posodobljene mednarodne smernice natančneje opredelile mesto teh terapij v klinični praksi ter omogočile bolj individualiziran in ciljno usmerjen pristop k zdravljenju. Največji izziv pri njihovi uporabi ostaja visoka cena, ki omejuje dostopnost. Kljub temu nove možnosti zdravljenja pomenijo pomemben napredek za bolnike in napovedujejo premik k personalizirani obravnavi miastenije gravis.

LITERATURA

1. Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, Boldingh M, Laakso S, Leopoldsdottir MO, et al. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. *Eur J Neurol*. 2024 May;31(5):e16229.
2. De Bleecker JL, Rémiche G, Alonso-Jiménez A, Van Parys V, Bissay V, Delstanche S, et al. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. *Acta Neurol Belg*. 2024 Aug;124(4):1371-1383.
3. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-425.
4. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, De Bleecker JL, et al. ADAPT+ Study Group. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis. *Front Neurol*. 2024 Jan 17;14:1284444.
5. Nair SS, Jacob S. Novel Immunotherapies for Myasthenia Gravis. *Immunotargets Ther*. 2023 Apr 4;12:25-45.
6. Wiendl H, Abicht A, Chan A, Della Marina A, Hagenacker T, Hekmat K, et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023;16:17562864231213240.
7. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg*. 2000 Jul;70(1):327-34.
8. Cortés-Vicente E, Hernández R, Martínez E, Pardo J, Rodríguez de Rivera FJ. Consensus recommendation for the treatment of generalised Myasthenia Gravis with anti-acetylcholine receptor antibodies (gMG AChR+) in Spain. *Rare*. 2025;3:100051.
9. Howard JF Jr. Treatment of myasthenia gravis. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; [cited 2025 Aug 31]. Available from: <https://www.uptodate.com>
10. European Medicines Agency. Vyvgart: EPAR – Product information. [Internet]. Amsterdam: EMA; 2022 Aug 10 [cited 2025 Aug 31]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyvgart>
11. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021 Jul;20(7):526-536.
12. Silvestri NJ. Individualized Dosing of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Clinical Experience at a Single Center. *Muscle Nerve*. 2025 Mar;71(3):422-428. doi: 10.1002/mus.28334.
13. Howard JF Jr, Vu T, Li G, Korobko D, Smilowski M, Liu L, et al. ADAPT-SC and ADAPT-SC+ Study Groups. Subcutaneous efgartigimod PH20 in generalized myasthenia gravis: A phase 3 randomized noninferiority study (ADAPT-SC) and interim analyses of a long-term open-label extension study (ADAPT-SC+). *Neurotherapeutics*. 2024 Sep;21(5):e00378
14. Vu T, Wiendl H, Katsuno M, Reddel S, Howard J. Ravulizumab in myasthenia gravis: a review of the current evidence. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2023; 19: 2639-55. <https://doi.org/10.2147/ndt.s374694>
15. Binks SNM, Morse IM, Ashraghi M, Vincent A, Waters P, Leite MI. Myasthenia gravis in 2025: five new things and four hopes for the future. *J Neurol*. 2025;272(3):226.
16. Vu T, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Meisel A, Nicolle M et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: final results from the phase 3 champion mg open-label extension. *European Journal of Neurology* 2025;32(4). <https://doi.org/10.1111/ene.70158>
17. Rossini E, Di Stefano V, Iorio R, Habetswallner F, Maestri M, Vinciguerra C, et al. Ravulizumab for generalized Myasthenia Gravis: a multicenter real-life experience. *J Neurol*. 2025 May 14;272(6):396. doi: 10.1007/s00415-025-13127-8.
18. European Medicines Agency. Ultomiris: EPAR – Product information. [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025 Aug 19 [cited 2025 Aug 31]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris>

INDIKACIJE IN CILJI V REHABILITACIJI ŽIVČNO-MIŠIČNIH BOLEZNI

Tadeja Hernja Rumpf

*Inštitut za fizikalno in rehabilitacijsko medicino UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor,
el. pošta: tadeja.rumpf@gmail.com*

IZVLEČEK

Živčno-mišične bolezni (ŽMB) so heterogena skupina motenj z večsistemsko prizadetostjo. V prispevku so predstavljeni indikacije in cilji rehabilitacije pri živčno-mišičnih boleznih z opisom njihove klinične slike ter potrebe po zgodnjem, individualiziranem in multidisciplinarnem pristopu z jasno opredeljenimi cilji. Na osnovi pregleda randomiziranih kontroliranih raziskav (RCT) in sistematičnih pregledov v obdobju od avgusta 2015 do avgusta 2025 so povzeti dokazi za respiratorni mišični trening, multimodalne programe ravnotežja in telesno vadbo ter podana praktična priporočila za klinično uporabo in spremljanje učinkov oz. varnosti. Namen je usmeriti klinike pri načrtovanju obravnave, ki zmanjšuje zaplete, padce in funkcionalni upad ter izboljšuje kakovost življenja.

Ključne besede: določanje ciljev, rehabilitacija, živčno-mišična obolenja

UVOD

Živčno-mišične bolezni (ŽMB) predstavljajo heterogeno skupino klinično pomembnih motenj, ki lahko prizadenejo periferni živec, motorični nevron, živčno-mišični stik ali skeletno mišico (1,2). Klinična slika je raznolika in praviloma večsistemska. Pojavi se lahko običajno simetrična šibkost proksimalnih in/ali distalnih mišičnih skupin, pogosto s prizadetostjo aksialne miškulature, kar se kaže kot težave pri vstajanju, hoji po stopnicah, dvigovanju iz počepa in pri nalogah nad glavo (1,2). Bulbarna prizadetost lahko privede do disfagije, dizatrije in aspiracij, zlasti pri ALS in motnjah živčno-mišičnega stika (1). Pogoste so senzorične motnje (parestezije, disestezije, hipestezije) pri polinevropatijah, vključno z nevropatijami s prizadetostjo tankih vlaken, ki se klinično kažejo s pekočo bolečino in avtonomno disfunkcijo (3). Dihalna prizadetost (oslabelost diafragme in medrebrnih mišic) vodi v hipoventilacijo, nočno hipoksemijo in respiratorne zaplete; ogroženi so zlasti bolniki z napredujočimi ŽMB in tisti z bulbarnimi znaki (4,5). Pogosto se pojavijo motnje ravnotežja, ki zmanjšajo stabilnost pri hoji, kar poveča tveganje za padce. Lahko se pojavi deformacija stopal (pes cavus) in skolioza, kar dodatno poslabša funkcionalnost (2). Kardiološka prizadetost obsega prevodne motnje, atrijske in ventrikularne aritmije ter dilatativno kardiomiopatijo, ki pomembno vplivajo na prognozo (6).

Zaradi raznolikosti prizadetosti telesnih funkcij in zgradb ter posledičnih omejitev pri dejavnostih in sodelovanju mora biti rehabilitacija individualno načrtovana in prilagojena zmožnostim ter potrebam posameznika, pri čemer v največji možni meri upoštevamo njegove želje in pričakovanja (7).

Ker imajo živčno-mišične bolezni velik vpliv na funkcionalno zmožnost in kakovost življenja, je zgodnja ciljno usmerjena rehabilitacija ključna. Za uspešnost rehabilitacije so namreč nujni osnovni elementi rehabilitacijske oskrbe: (a) multidisciplinarno ocenjevanje funkcijskega stanja pacienta; (b) identifikacija težav pri pacientovem funkcioniranju, ocena njihove resnosti in načrtovanje zdravljenja oziroma rehabilitacijske obravnave glede na postavljene rehabilitacijske cilje; (c) ukrepanje in (d) ocenjevanje učinkovitosti izvedenih ukrepov (7).

Največji učinek dosežemo v okviru celostne, multidisciplinarne obravnave, ki je usmerjena v doseganje jasno opredeljenih ciljev in ne zgolj v reševanje posameznih težav. Izhodišče za oblikovanje rehabilitacijskih ciljev je pacientov vidik njegovih težav in potreb. Pacient mora namreč razumeti specifične informacije, povezane z odločitvami o zdravljenju in rehabilitaciji, ter njihovo pomembnost presoditi v kontekstu svojega zdravstvenega stanja in življenjskih okoliščin, da lahko sodeluje pri odločanju.

Cilji obravnave zajemajo ne le pacienta, temveč tudi njegovo okolje, družino in druge ključne osebe. Dobro oblikovani cilji krepijo zaupanje in motivacijo bolnika, spodbujajo aktivno udeležbo, povečajo zadovoljstvo z obravnavo ter izboljšajo učinkovitost rehabilitacijskih postopkov. Pri postavitvi ciljev priporočamo princip SMART: specifičen, merljiv, dosegljiv, relevanten in časovno opredeljen (8).

Pregledni članek sistematično sintetizira dokaze o učinkovitosti ciljno usmerjene rehabilitacije živčno-mišičnih obolenj s poudarkom na respiratornem treningu, multimodalnem treningu ravnotežja in telesni vadbi ter poda klinično uporabna priporočila za zgodnjo, ciljno usmerjeno ter multidisciplinarno rehabilitacijo.

METODE

Pregled znanstvene literature je oblikovan na način sistematičnega pregleda literature po sistemu PRISMA. Za zbiranje podatkov že obstoječih raziskav smo uporabili tuje in domače podatkovne baze podatkov (PubMed, Google Scholar, ProQuest, PEDro). V iskalniku so bile uporabljene besede: »*neuromuscular diseases*« OR »*neuromuscular disorders*«) AND (»*rehabilitation*« OR »*physical therapy*« OR »*exercise therapy*«). Vključili smo randomizirane kontrolirane raziskave (RCT), metaanalize in sistematične preglede, ki so ugotavljali učinkovitost rehabilitacije živčno-mišičnih obolenj.

REZULTATI

Primarni pregled podatkovne baze je zajel objave od avgusta 2015 do avgusta 2025. V pregled so bili vključeni sistematični pregledni članki randomiziranih kontroliranih poskusov, objavljeni v angleškem jeziku z metaanalizo ali brez nje, ki so ugotavljali učinkovitost rehabilitacije živčno-mišičnih obolenj. V pregled je bilo vključenih 1243 rezultatov. Po pregledu povzetkov je bilo v pregled literature vključenih 25 prispevkov, ki so podali želene informacije glede učinkovitosti ciljno usmerjene rehabilitacije živčno-mišičnih obolenj.

RESPIRATORNI TRENING

Respiratorna disfunkcija je eden najpomembnejših zapletov pri številnih ŽMB, vključno z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS), Duchennovo mišično distrofijo (DMD) in miastenijo gravis, kjer oslabele dihalnih mišic vodi v hipoventilacijo, pogoste okužbe dihal in respiratorno odpoved (9). Inspiratorni mišični trening (IMT) in ekspiratorni mišični trening (EMT) sta bila v več RCT in dveh metaanalizah potrjena kot učinkovita pri izboljšanju respiratorne funkcije (9-11).

Silva in sod. (9) so izvedli metaanalizo, ki je zajela enajst RCT z 250 udeleženci. Raziskava je pokazala, da respiratorni mišični trening (IMT, EMT ali kombinacije) lahko poveča inspiratorno/ekspiratorno mišično moč, vendar so učinki na pljučne kapacitete (FVC, TLC) med diagnozami heterogeni. Pri ALS ni bilo zanesljivih izboljšav funkcionalnega stanja ali kakovosti življenja. Zaradi klinične heterogenosti in pomanjkanja konsistentnih rezultatov avtorji priporočajo individualizirano uporabo RMT z rednim spremljanjem učinkov in varnosti (9).

Nazadnje objavljena metaanaliza je pokazala, da RMT zanesljivo izboljša inspiratorno in ekspiratorno mišično moč, medtem ko so učinki na pljučne volumne neskladni (10).

Plowman in sod. (11) so izvedli multicentrično, dvojno slepo RCT pri bolnikih z zgodnjimi stadiji ALS, kjer je 12-tedenski kombinirani protokol IMT/EMT (30 % maksimalnega tlaka, 5 dni na teden) povzročil pomembno povečanje MEP ($p < 0,01$) ter klinično pomembno upočasnil upad bulbarnih funkcij (11).

Chang in sod. (12) so pokazali, da kombinacija IMT (30–45 % MIP) in submaksimalnega aerobnega treninga pri bolnikih z miastenijo gravis povzroči statistično pomembno izboljšanje FVC, povečanje prehojene razdalje, merjene s 6-minutnim testom hoje ter zmanjšanje dispneje, merjene z Borgovo lestvico (12).

Nobena raziskava ni poročala o resnih neželenih učinkih. Ti podatki potrjujejo, da je zgodnje vključevanje respiratornega treninga ključno za ohranjanje ventilacijske funkcije, zmanjševanje zapletov in podaljšanje funkcionalne neodvisnosti pri bolnikih z NMB.

VADBA ZA RAVNOTEŽJE

Pri številnih ŽMB, kot so Charcot-Marie-Tooth (CMT) in CIDP, pride do senzorično-motoričnih motenj, ki pomembno vplivajo na ravnotežje in povečujejo tveganje za padce (13,14). Multimodalni programi ravnotežja, ki vključujejo proprioceptivne vaje, funkcionalne naloge, hojo na tekalni stezi ter treninge z uporabo navidezne resničnosti, so v več RCT dokazano izboljšali posturalno stabilnost in zmanjšali tveganje za padce.

Mori in sod. so 2019 izvedli multicentrično RCT pri 53 odraslih bolnikih s CMT. Po 12-tedenskem programu hoje po tekalni stezi, kombiniranem z vajami za propriocepcijo, so ugotovili pomembno izboljšanje Bergove lestvice ravnotežja (BBS; +4,1 točke; $p < 0,01$), zmanjšanje časa pri časovno merjenem testu »vstani in pojdi« (TUG; -1,8 s; $p < 0,05$) ter povečanje razdalje v 6-minutnem testu hoje (+39 m; $p < 0,05$) (13).

Burns in sod. (14) so v RCT pri otrocih s CMT pokazali, da 6-mesečni progresivni program vadbe za distalno mišično moč, vključno z ekscentričnimi vajami za dorzifleksorje, pomembno upočasni napredovanje šibkosti in ne povzroči preobremenitvenih poškodb (14).

Ti rezultati podpirajo uvedbo individualiziranih programov ravnotežja kot obveznega dela rehabilitacijskih načrtov pri ŽMB. Zmanjšanje pogostosti padcev ima ključno vlogo pri zmanjševanju hospitalizacij, sekundarnih posledic ter izboljšanju kakovosti življenja pacientov.

TELESNA VADBA

V nedavnih raziskavah so ugotavljali učinke aerobne vadbe (hoja, kolesarjenje), progresivne vadbe moči, visoko intenzivnega intervalnega treninga ter kombiniranih programov. Voet in sod. (15) so v Cochranovem sistematičnem pregledu analizirali 14 RCT in ugotovili, da so učinki odvisni od vrste vadbe. Izoliran trening moči praviloma nima pomembnega učinka na maksimalno moč; aerobna vadba pa nekoliko izboljša aerobno kapaciteto, 6-minutno hojo (zlasti pri bolnikih s facioskapulohumeralno mišično distrofijo, FSHD), brez jasnega učinka na maksimalno mišično moč. Kombinirani programi vadbe, ki združujejo aerobne elemente, in trening moči prinašajo heterogene, večinoma skromne izboljšave. Izoliran trening moči praviloma nima pomembnega učinka na maksimalno moč (15).

Bankolé in sod. so leta 2016 v 24-tedenskem RCT pri bolnikih s FSHD pokazali, da domači program kolesarjenja 3-krat na teden povzroči povečanje VO_2 vrha za +19 % ($p < 0,01$) in povečanje maksimalne sile kvadričepsov za +15 % (16).

Andersen in sod. (17) so ugotovili, da osemtedenski visoko intenzivni intervalni trening (HIIT) poveča VO_2 maks. za +14 % brez povišanja plazemskega CK, kar potrjuje varnost visoko intenzivnih intervalnih protokolov (17).

Metaanaliza Gianola in sod. (18) je pokazala, da vadba pri bolnikih z mišičnimi distrofijami (predvsem FSHD in miotonična distrofija) statistično, a ne klinično pomembno izboljša vzdržljivost pri hoji ($\sim +17$ m v 6MWT), ne izboljša pa mišične moči in ne zmanjša utrujenosti (18).

ZAKLJUČEK

Rehabilitacija pri ŽMB je ključna za ohranjanje funkcijske neodvisnosti, izboljšanje kakovosti življenja in zmanjšanje zapletov, povezanih z mišično oslabeledostjo, motnjami ravnotežja in respiratorno insuficienco. Na podlagi pregleda najnovejših dokazov ugotavljamo, da ciljno usmerjene intervencije, kot so respiratorni trening, trening ravnotežja in telesna vadba, dokazano izboljšajo funkcionalne izide pri številnih oblikah ŽMB.

Ciljno usmerjena, zgodnja in multidisciplinarna rehabilitacija je temelj celostne obravnave pacientov z ŽMB. Le z integracijo dokazov v klinično prakso in s sodelovanjem različnih strokovnjakov lahko izboljšamo funkcionalne izide, zmanjšamo zaplete in povečamo pacientovo kakovost življenja.

LITERATURA

1. McDonald CM. Clinical approach to the diagnostic evaluation of progressive neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23(3):495–563.
2. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM, et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):30.
3. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth hereditary neuropathy overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1998 Sep 28 (citirano 2025 Sep 3). Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1358/>
4. Oaklander AL, Nolano M. Scientific advances in and clinical approaches to small-fiber polyneuropathy: a review. *JAMA Neurol*. 2019;76(10):1240–1251.
5. Voulgaris A, Antoniadou M, Agrafiotis M, Steiropoulos P. Respiratory involvement in patients with neuromuscular diseases: a narrative review. *Pulm Med*. 2019:2734054.
6. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, et al. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(13):200–231.
7. Goljar N, Burger H. Določanje ciljev s pomočjo Mednarodne klasifikacije funkcioniranja zmanjšane zmožnosti in zdravja (MKF), In: Goljar N, Burger H, eds., Določanje ciljev v rehabilitaciji. Rehabilitacija 2018. Zbornik predavanj, 29. dnevi rehabilitacijske medicine. Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut, 2018; suppl 1: 33-37.
8. Bovend'Eerd TJH, Botell RE, Wade DT. Writing SMART rehabilitation goals and achieving goal attainment scaling: a practical guide. *Clin Rehabil*. 2009;23(4):352–361.
9. Silva IS, Pedrosa R, Azevedo IG, Forbes AM, Fregonezi GAF, Dourado Jr ME, et al. Respiratory muscle training in children and adults with neuromuscular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD011711.
10. Ortiz-García NY, Rueda-Capistran DE, Kumar A, Herrera DA, Alonso-Ramírez AC, Othón-Martínez D, et al. The impact of respiratory muscle training on respiratory function in patients with neuromuscular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2025;17(1):168.
11. Plowman EK, Gray LT, Chapin J, Anderson A, Vasilopoulos T, Gooch C, et al. Respiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind, randomized, multicenter, sham-controlled trial. *Neurology*. 2023;100(15):e1634–e1642.
12. Chang C-L, Fang T-P, Tsai H-M, Chen H-C, Liu S-F, Lin H-L, et al. Inspiratory muscle training and aerobic exercise for respiratory muscle strength in myasthenia gravis post-hospitalisation: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2025;25(1):266.
13. Mori L, Signori A, Prada V, Pareyson D, Piscoquito G, Padua L, et al. Treadmill training in patients affected by Charcot–Marie–Tooth neuropathy: results of a multicenter, prospective, randomised, single-blind, controlled study. *Eur J Neurol*. 2020;27(2):280–287.
14. Burns J, Sman AD, Cornett KMD, Wojciechowski E, Walker T, Menezes MP, et al.; FAST Study Group. Safety and efficacy of progressive resistance exercise for Charcot-Marie-Tooth disease in children: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(2):106–113.
15. Voet NBM, van der Kooi EL, van Engelen BGM, Geurts ACH. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(12):CD003907.
16. Bankolé LC, Millet GY, Temesi J, Bachasson D, Ravelojaona M, Wuyam B, et al. Safety and efficacy of a 6-month home-based exercise program in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy: a randomised controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4497.
17. Andersen G, Heje K, Buch AE, Vissing J. High-intensity interval training in facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017;264(6):1099–1106.
18. Gianola S, Castellini G, Pecoraro V, Monticone M, Banfi G, Moja L. Effect of muscular exercise on patients with muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Front Neurol*. 2020;11:958.

