



**HRVATSKI LIJEČNIKI ZBOR  
HRVATSKO DRUŠTVO ZA NEUROMUSKULARNE BOLESTI  
I KLINIČKU ELEKTROMIONEUROGRAFIJU HLZ-a**

E-mail HD: [hdnrmb@mef.hr](mailto:hdnrmb@mef.hr)

Web stranica: [hdnrmb.mef.hr](http://hdnrmb.mef.hr)

E-mail: [ervina.bilic@mef.hr](mailto:ervina.bilic@mef.hr)  
[dubravka@mef.hr](mailto:dubravka@mef.hr)

**Predmet: prijedlog dijagnostičkih i terapijskih smjernica u liječenju amiotrofične lateralne skleroze (ALS)**

Pripremili: Ervina Bilić, Dubravka Jurenić, Marija Žagar, Davorka Vranješ

Na sastanku Hrvatskog društva za neuromuskularne bolesti i kliničku elektromioneurografiju Hrvatskog liječničkog zbora održanom 14. veljače 2012. a temeljem smjernica objavljenih od strane EFNS (Europska federacija neuroloških društava): *The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: PM Andersen, GD Borasio, R Dengler, O Hardiman, K Kollewe, PN Leigh, PF Pradat, V Silani, B Tomik. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosis and clinical care of patients and relatives. Eur J Neurol 2005; 12: 921-938*, predlažu se sljedeće dijagnostičke i terapijske smjernice za oboljele od ALS (članak je u cijelosti dostupan na službenim stranicama EFNS):

## **1. Dijagnostičke smjernice:**

Za ALS još uvijek nemamo u širokoj primjeni dostupan biokemijski ili neki drugi biljeg bolesti. Dijagnoza ALS se još uvijek postavlja isključivo temeljem progresivne kliničke slike i isključivanjem drugih bolesti koje mogu uzrokovati slične ili iste simptome. Ovdje skrećemo pozornost na neke od tih bolesti pri čemu su neke lječive ili izlječive (npr. manjak vitamina B12) i to je razlog što s dijagnozom ALS ne treba žuriti.

### **a) Diferencijalna dijagnoza ALS:**

- **Moždano deblo i kralježnična moždina:** hereditarna spastička parapareza, virusne bolesti (mijelitis, rombencefalitis), manjak vitamina B12, kompresivna mijelopatija, mijelopatija drugog uzroka

- **Stanice prednjih rogova:** spinalna mišićna atrofija, Kennedy sy, deficit heksozaminidaze A, polio, postpolio sindrom
- **Bolesti korjenova, pleksusa, živaca:** multifokalna motorna neuropatija, manjak vitamina B12
- **Mozak:** Parkinsonova bolest, Huntingtonova bolest, infarkt mozga, prionska bolest, multisistemska atrofija, spinocerebelarna ataksija
- **Neuromuskularna spojnica:** miastenija gravis
- **Mišić:** inclusion body miozitis, okulofaringealna mišićna distrofija, miotona distrofija, metaboličke miopatije, kongenitalne miopatije
- **Sustavne bolesti:** hipertireoza, hipoparatiroidizam, benigne fascikulacije

## b) Kliničke značajke ALS:

Bolest se češće javlja nakon pedesete godine života ali nerijetko se bolest može javiti i ranije. Prosječno trajanje bolesti od prvih simptoma do kliničke slike koja svojom težinom zadovoljava kriterije za sigurnu dijagnozu ALS je 13-18 mjeseci. Progresija simptoma i znakova oštećenja gornjih i/ili donjih motornih neurona jedna je od najvažnijih značajki bolesti. ALS je progresivna bolest i svaki izostanak pogoršanja i progresije kliničke slike dovodi u pitanje dijagnozu ALS. Sama progresija bolesti može biti vrlo spora, posebice kada su oboljeli mlađi muškarci i kada bolest počinje motoričkim deficitom na rukama.

Dijagnostički kriteriji za ALS:

Prisutnost znakova (pozitivni kriteriji):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinički i EMG znakovi oštećenja donjih motornih neurona (DMN)</li> <li>• Znakovi oštećenja gornjih motornih neurona (GMN)</li> <li>• Progresija simptoma i znakova</li> </ul>
Odsutnost sljedećih simptoma:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osjetni simptomi</li> <li>• Poremećaji kontrole sfinktera</li> <li>• Poremećaji vida</li> <li>• Autonomna disfunkcija</li> <li>• Znakovi poremećaja bazalnih ganglija</li> <li>• Demencija tipa Alzheimer</li> </ul>
Simptomi koji podržavaju dijagnozu ALS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fascikulacija u jednoj ili više regija</li> <li>• Neurogene promjene u EMG</li> <li>• Uredne brzine provođenja osjetnih i motornih vlakana</li> <li>• Odsustvo bloka provođenja</li> </ul>

*\*ALS je neurodegenerativna bolest i u oboljelih od ALS mogu se u kasnijoj fazi bolesti naći naći pokazatelji kognitivnih promjena, afekcije ekstrapiramidnog dijela živčanog sustava ili osjetni deficit detektibilan kliničkim i EMNG pregledom*

Provjera dijagnoze je potrebna u svakog bolesnika kod kojeg izostane progresija bolesti ili dođe do razvoja atipičnih simptoma.

### c) Preporučena dijagnostička obrada

	<b>Obvezno</b>	<b>U nekim slučajevima</b>
<b>Krv i serum</b>	Hematološka i biokemijska obrada (uključujući vitamin B12, folnu kiselinu, elektroforezu i imuno elektroforezu proteina seruma, TSH, FT4, FT3, PTH, elektroliti: Na, K, Cl, Ca, P	ACE, laktat, heksozaminidaza A i B, antigangliozidna protutijela, anti Hu i MAG, imunološka obrada, anti NACHR i MuSK, serologija na B burgdorferi, viruse (uključujući HIV)
<b>Likvor</b>		Stanice, citologija, proteini, glukoza, laktat, elektroforeza, serologija na neurotropne viruse i B burgdorferi
<b>Urin</b>		Kalcij, olovo u 24-satnom urinu, živa, mangan
<b>Neurofiziološka dijagnostika</b>	Elektromiografija Elektroneurografija	
<b>Radiološka dijagnostika</b>	MR (mozak/vratni dio kralježnice, prsni i slabinski dio kralježnice) Rtg srca i pluća	

### d) Revidirani El Escorial kriteriji za ALS

Nakon neurološkog pregleda, anamneze, učinjene dijagnostičke obrade i praćenja bolesnika dijagnozu ALS možemo postaviti s različitim stupnjem sigurnosti i ona se treba temeljiti na prihvaćenim kriterijima:

Klinički sigurna ALS	Znakovi oštećenja GMN i DMN u tri regije
Klinički definitivna ALS-laboratorijski podržana	GMN i/ili DMN znakovi u jednoj regiji i nalaz genetske obrade da je bolesnik nositelj patološkog gena
Klinički vjerojatna ALS	GMN i DMN znakovi u dvije regije s UMN znakovima rostralno od DMN znakova
Klinički vjerojatna ALS-laboratorijski podržana	GMN znakovi u jednoj ili više regija i DMN znakovi u EMG nalazu u najmanje dvije regije
Klinički moguća ALS	GMN i DMN znakovi u jednoj regiji ili GMN znakovi u dvije regije ili GMN i DMN znakovi u dvije regije bez GMN znakova rostralno od DMN znakova

## 2. Priopćavanje dijagnoze i organizacija skrbi za bolesnika i rodbinu

**Priopćavanje dijagnoze ALS** bolesniku i rodbini teško je i neugodno iskustvo za svakog uključenog u taj proces, pa i za liječnika. To je samo jedan od brojnih razloga da skrb za oboljelog i njegovu obitelj bude utemeljena na multidisciplinarnom pristupu i poštujući sva pravila dobre kliničke prakse i palijativne skrbi.

U svakom razgovoru važno je saznati što bolesnik već zna o bolesti, koju količinu informacija želi i može primiti u jednom razgovoru i da li je razumio ono što mu je rečeno. Taj prvi i niti jedan drugi razgovor ne smije biti monolog liječnika, vrlo često razgovori budu na zamolbu bolesnika ponovljeni. Razgovor se treba voditi u sjedećem položaju, bez ometanja sa strane, nikada telefonom, toplo i s razumijevanjem, suosjećajno i profesionalno i za razgovor treba osigurati potrebno vrijeme (preporučeno 45-60 minuta). Korisno je pripremiti pisane materijale, preporučiti web stranice za dodatne informacije (npr. [www.patientslikeme.com](http://www.patientslikeme.com)) i preporuke za pripremu hrane. U razgovoru je važno pružiti bolesniku i obitelji dokaze da u ovoj bolesti neće biti napušteni i da se mogu uvijek javiti radi razgovora. U svakom razgovoru važno je podržati nadu, naglasiti da su mnoge komplikacije ALS lječive, da neki bolesnici žive s ovom bolesti 10 i više godina i da je ovo jedna od bolesti s najviše istraživanja od kojih neka pružaju ohrabrujuće rezultate.

**Multidisciplinarni pristup** je iznimno važan za oboljelog od ALS i za sve osobe uključene u skrb oboljelog od ALS. S obzirom da u Hrvatskoj ne postoje specijalizirane klinike za ALS važno je ohrabriti i uputiti bolesnika da u lokalnoj zajednici i mjestu stanovanja potraži pomoć različitih stručnjaka, kojima treba omogućiti trajnu izobrazbu o ALS. Stručne osobe koje mogu pomoći oboljelom od ALS su: fizioterapeut, dijetetičar, psiholog, radni terapeut, duhovnik, logoped, medicinska sestra sa iskustvom i izobrazbom o palijativnoj skrbi, socijalni radnik i drugi stručnjaci (stručne osobe za masažu, aromaterapiju i sl).

## 3. Terapijske smjernice:

### a) Riluzol

Jedini lijek koji se do sada pokazao učinkovit u smislu usporavanja bolesti je riluzol u dozi 2x50 mg peroralno i sastavni je dio svih smjernica za liječenje ove bolesti.

S obzirom na upite bolesnika ovdje je važno napomenuti da do sada **nema dokaza o učinkovitosti sljedećih preparata:**

- Vitamina
- Testosterona
- Koenzima Q10
- Ekstrakta ginko bilobe
- Ciklosporina
- Intravenske primjene imunoglobulina
- Interferona
- Kopaksona
- Minociklina
- VEGF
- Transplantacije matičnih stanica

**b) Farmakoterapija nekih simptoma** i komplikacija ALS (preuzeto iz Oliver D, Borasio GD, Walsh D. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. From diagnosis to bereavement. Sec edit. Oxford Univ Press 2006.):

Simptom	terapija
Bolni grčevi	Karbamazepin 200 mg Magnezij ,Vitamin E
Spasticitet	Baklofen 10-80 mg Tizanidin 6-24 mg Memantin 10-60 mg
Patološki plač i smijeh	Amitriptilin 10-150 mg Litium karbonat 400-800 mg L-dopa 500-600 mg
Salivacija	Amitriptilin 0.1-0.2 mg sc/i.m. Atropin 0.25-0.75 mg Klonidin 0.15-0.3 mg
Nesanica	Diazepam 5-10 mg (opasnost od respiracijske depresije!)
Gusta slina koja ometa disanje	Hidracija, parenteralna Beta blokatori
Bol	Prema ljestvici liječenja boli WHO

### c) Neinvazivna i invazivna ventilacija oboljelog od ALS

Respiratorna insuficijencija u oboljelog od ALS je posljedica slabosti bulbarnih i respiratornih mišića a nerijetko je dodatno pojačana otežanim gutanjem sline i aspiracijom. Vitalni kapacitet (VC) i plinske analize je najšire upotrebljavan parametri za procjenu respiratorne funkcije i oksigenacije. Prvi klinički znak otežane ventilacije noću je dnevna pospanost i pojačan umor.

Najčešći oblici ventilacije u ALS su neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom (NIV) i ventilacija putem traheostome (TV). Nema jasnih smjernica u kojem trenutku treba posegnuti i za kojim oblikom ventilacije i pristup ventilaciji oboljelog od ALS se značajno razlikuje diljem svijeta a ovisi o finacnijskim mogućnostima i načinima financiranja zdravstvene zaštite

Terapiju kisikom treba izbjegavati jer izaziva suhoću usta i pospješuje retenciju CO<sub>2</sub>.

#### Farmakoterapija dispneje

Intermitentna dispneja može se liječiti:

- ako je kraća od 30 minuta primjenom lorazepama 0.5-2.5 mg sublingvalno
- ako je dulja od 30 minuta morfinom

Kronična dispneja: početi s 2.5 mg morfina peroralno 4 do 6 puta dnevno, u težim slučajevima može se dati i i.v. (početi s 0.5 mg/h i titrirati dozu).

#### d) Enteralna prehrana u ALS

Početne smetnje gutanja mogu se ublažiti načinom pripravljanja hrane, razrjeđivanjem guste i blagim ugušćavanjem tekuće hrane. Pri svakom pregledu treba obratiti posebnu pozornost na bulbarne simptome i mogući gubitak tjelesne mase bolesnika.

Bolesnika se može naučiti tehnikama koje olakšavaju gutanje (preuzeto iz Oliver D, Borasio GD, Walsh D. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. From diagnosis to bereavement. Sec edit. Oxford Univ Press 2006):

- **Kompenzatorne tehnike** omogućuju bolesniku lakše gutanje i mogu u blažem stupnju disfagije biti dragocjena pomoć.
- **Supraglotičko gutanje** je tehnika pri kojoj bolesnik udahne, zadrži dah prilikom gutanja i neposredno nakon gutanja naglo izdahne. Ova tehnika je preporučljiva kod slabosti laringealne muskulature i kada je refleks gutanja odođen, što dovodi do povećane vjerojatnosti zagrcavanja.
- **Mendelsohnov manevar** je tehnika koja omogućava produljeno otvaranje gornjeg ezofagealnog sfinktera a ostavlja se produljenjem dijela akta gutanja u kojem larinks putuje u gornji položaj na dvije sekunde.
- **Posturalne promjene** mogu također biti od pomoći, posebice u bolesnika s pseudobulbarnim sindromom i očuvanom faringealnom fazom akta gutanja. Prilikom tog manevra u početku gutanja se glava blago zabaci natrag i time bolus hrane lakše dospijeva u farinks.
- **Vježbe** različitog tipa se preporučuju s ciljem olakšavanja akta gutanja no u do sada raspoloživim studijama nema sigurnog dokaza o njihovoj djelotvornosti. Vježbe se mogu usredotočiti na samu koordinaciju disanja, gutanja i govora koja zbog slabosti mišića uključenih u ove kretnje može biti značajno narušena. U slučaju da se odlučimo za vježbe gutanja one ne smiju trajati predugo i pri početnim znacima zamora treba ih prekinuti te nastaviti tek nakon nekoliko sati ili sljedeći dan

**Dijetetske mjere** u oboljelih od ALS sa smetnjama gutanja su važne zbog prilagodne konzistencije i vlažnosti hrane te zbog potrebe za visoko hranjivim obrocima koji će svesti na minimum gubitak mišićne mase i mogući manjak kalorijskog unosa. Uputno je na tržištu potražiti preparat koji načinom primjene, sastavom i okusom bolesniku najbolje odgovara i pokušati primjenjivati što veći izbor takvih pripravaka da ne dođe do razvoja zasićenja okusom ili gadjivosti na pojedini pripravak.

**Heimlichov manevar** treba biti poznat osobama koje su uključene u brigu o bolesniku i njegovor hranjenje, iako je gušenje hranom izuzetno rijedak slučaj u oboljelih od ALS.

**Nazogastrična sonda i PEG** se primjenjuju u bolesnika u kojih prethodno navedene tehnike više ne dovode do zadovoljavajućih učinaka. Bolesnici nisu skloni niti jednom od ova dva oblika hranjenja i često odgađaju njihovu primjenu. Preporuka je da se PEG postavi kada dođe do pada tjelesne mase za 10%. Nazogastrična sonda se preporučuje za kratkotrajnu primjenu. U slučaju da se bolesnik odluči za postavljanje PEG treba je postaviti u početku bolesti jer se tijekom vremena povećava vjerojatnost komplikacija anestezije, slabe respiratorni i mišići trbušne stijenke i raste broj komplikacija postupka. Preporučuje se profilaktičko davanje antibiotika na dan postavljanja PEG.

#### **4. Skrb o bolesniku pred kraj života (engl. end-of life care)**

Kada je god to moguće stručnjake iz područja palijativne medicine treba uključiti u brigu za oboljelog i članove obitelji, ako je moguće na samom početku bolesti. Sukladno mogućnostima treba potražiti lokalnu organizaciju za palijativnu skrb u kući bolesnika. Bolesnika i rodbinu treba, poštujući i vodeći brigu o njihovim vjerskim i duhovnim opredjeljenjima, ohrabriti da potraže i duhovnu pomoć i potporu u lokalnoj vjerskoj zajednici. Preporuča se bolesnika pitati za njegove želje i stavove u svezi s postupcima u fazi respiratorne insuficijencije. U farmakoterapiji dispneje i boli u terminalnoj fazi bolesti treba davati opioide, same ili u kombinaciji s benzodiazepinima, u adekvatnoj dozi uz postupno povećanje doze lijeka. U farmakoterapiji nemira i konfuzije uzrokovanih hiperkapnijom mogu se davati neuroleptici (npr. klorpromazin 12.5 mg svakih 4-12 sati peroralno ili intravenski).

Zagreb, 14. veljače 2012.