

Farmakoterapie nealzheimerovských typů demencí

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D., MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Přehledový článek je zaměřen na farmakoterapii vybraných nealzheimerovských typů demencí – frontotemporální demence, demenci s Lewyho tělísky, demenci u Parkinsonovy nemoci a vaskulární demenci. Inhibitory acetylcholinesterázy a memantin se mezi sebou liší stupněm evidence pro účinnost u jednotlivých typů demencí, dávkováním, farmakodynamikou a nežádoucími účinky. Vedle farmakoterapie je důležité zařadit nefarmakologické přístupy v léčbě demencí, včas nasadit vhodné léky, adekvátně je dávkovat a vyvíjet nové molekuly pro léčbu těchto nemocí. To vše představuje pro výzkumníky nové výzvy v jejich dalším výzkumu v oblasti vývoje nových léků a terapeutických strategií.

Klíčová slova: demence, vaskulární demence, demence s Lewyho tělísky, frontotemporální demence, demence Parkinsonovy nemoci.

Pharmacotherapy of non-Alzheimer's types of dementia

The review deals with pharmacotherapy for less common dementia – frontotemporal dementia, dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia, and vascular dementia. Cholinesterase inhibitors and memantine and their pharmacodynamics and side effects are mentioned. They differ among themselves in the degree of evidence for efficacy in individual types of dementia, dosage, pharmacodynamics, and adverse effects. In addition to pharmacotherapy, it is important to include non-pharmacological approaches in the treatment of dementia, to deploy suitable drugs in time, to adequately dose and develop new molecules for the treatment of these diseases. All this presents new challenges for researchers in their further research on the development of new drugs and therapeutic strategies.

Key words: dementia, vascular dementia, dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia, Parkinson's disease dementia.

Úvod

V současné době žije na světě zhruba 47 milionů lidí s různými typy demence a do roku 2030 by mělo toto číslo dosáhnout 75 milionů. Každý rok přibývá přibližně 7,7 milionů nových případů demence (WHO, 2017). V 65 letech trpí demencí až 5 % obyvatel. Demence je syndrom, který je způsobený různými druhy onemocnění, které vznikají v důsledku poškození mozkových neuronů. Dysfunkce nebo smrt těchto neuronů ovlivňují paměť, myšlení a chování člověka (Shivanand, 2009). Demence je definována jako postižení dvou a více kognitivních funkcí (z nichž jedna je většinou paměť), které je natolik výraz-

né, že narušuje soběstačnost. Výskyt demence stoupá s věkem, nicméně mohou být postiženi i mladší lidé. Kromě toho, tento syndrom s sebou přináší velké společenské a ekonomické dopady, a to jak na pacienty samotné, tak i na jejich rodinné příslušníky. Včasná diagnóza a následná farmakoterapie může však postup nemoci zpomalit. Příznaky demence se liší v závislosti na onemocnění, které ji způsobuje (Shivanand, 2009).

Nejčastějším typem demence je demence při Alzheimerově nemoci (AD), která představuje 60–80 % všech případů. Druhým nejčastějším typem je vaskulární demence (17 % všech případů demence) a třetí je demence s Lewyho

tělísky (10–25 % všech případů demence). Další typy demence zahrnují demenci u Parkinsonovy nemoci (PDD), frontotemporální demenci (FTD) a smíšenou demenci (Alzheimer's Association, 2015).

Publikace je zaměřena na problematiku léčby „non-AD typů demencí“ – konkrétně na frontotemporální demence, demenci s Lewyho tělísky, demenci u Parkinsonovy nemoci a vaskulární demence.

Frontotemporální demence

Frontotemporální lobární degenerace (FTLD) se vyznačují progresivní degenerací frontálních



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., valismar@seznam.cz
Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(1): 41–45
Článek přijat redakcí: 12. 3. 2019
Článek přijat k publikaci: 11. 6. 2019

a temporálních oblastí mozku. Často je postižena i parietální kůra a bazální ganglia. Na rozdíl od AD nebyl u FTLD prokázán cholinergní deficit. Naopak se vyskytuje nedostatek serotoninu se sníženou denzitou serotoninových receptorů frontálně. FTLD se dělí na frontotemporální demenci (FTD), progresivní supranukleární paralýzu (PSP) a kortikobazální degeneraci (CBD). Frontotemporální demence se dále klasifikuje na behaviorální variantu a primární progresivní afázii (PPA). PPA zahrnuje sémantickou a non-fluentní/agramatickou variantu. Behaviorální varianta FTD se projevuje postižením frontálních funkcí s poruchami chování, perseveracemi, stereotypy, kompulzivními příznaky, apatií, změnami osobnosti a exekutivní dysfunkcí. U PPA se vedle řečových poruch mohou v průběhu onemocnění objevit poruchy chování podobně jako u behaviorální varianty FTD (Rusina et Matěj, 2014; Bang et al., 2015).

Možnosti léčby FTD jsou v současné době nadále nedostatečné. Běžně používané léky u AD, jako jsou inhibitory acetylcholinesterázy a memantin, nemají prokázaný efekt na kognitivní dysfunkci. Může dojít i ke zhoršení symptomů FTD po podání inhibitorů acetylcholinesterázy, zejména agitovanosti. Podávání inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu v běžných dávkách (SSRI) může příznivě ovlivnit symptomy, jako agresivita, zvýšená iritabilita, agitovanost, poruchy příjmu potravy či projevy nutkavého chování. Omezené důkazy existují pro užití trazodonu 300 mg denně rozdělené do tří dávek. Při těžších poruchách chování lze použít antipsychotika druhé generace (quetiapin, olanzapin, risperidon) v nižších dávkách. Pozornost je třeba věnovat zvýšenému riziku mortality z důvodu cerebrovaskulárních a respiračních komplikací při podávání antipsychotik starším nemocným s demencí (Masopust et al., 2018).

Využití lze psychoterapii, nutností jsou sociální opatření včetně edukace a podpory pečujících osob. Nezbytná je léčba interkurentních somatických onemocnění a korekce smyslových vad. Ke zpomalení poklesu kognitivního výkonu napomáhá pravidelná fyzická aktivita (Cheng et al., 2014). To platí u všech typů demencí popísaných v textu. Logopedická péče je vhodná pro nemocné s PPA.

Klinické studie se zabývají řadou léčiv, která cílí na patogenезi onemocnění. Klinická hodnocení probíhají na úrovni ovlivnění patologické

agregace tau-proteinu, stabilizace mikrotubulů tau proteiny a ovlivnění protilátek proti tau-proteinu, jiné klinické studie se zaměřují na haploinsuficienci genu GRN pomocí zvýšení progranulinu (Tsai et Boxer, 2016).

Demence s Lewyho tělísky

U demence s Lewyho tělísky (DLB) dochází k degeneraci neuronálního proteinu alfa-synukleinu. Zároveň se často v různé míře vyskytují alzheimerovské změny, degenerace neuronálního tau-proteinu a tvorba amyloidových plaků. DLB je charakterizována zejména značnou fluktuací stavu v krátkém časovém horizontu. Z kognitivních funkcí je nápadně postižena pozornost. Jsou častá přidružená deliria. Vyskytují se zrakové komplexní halucinace, později se může objevit produkce paranoidních bludů. Typický parkinsonský syndrom, hlavně rigidita s pády, se vyskytuje u části nemocných mezi prvními příznaky, u většiny ale vznikne až v průběhu nemoci. Toto můžeme využít k odlišení demence u Parkinsonovy nemoci, kde se vyskytuje vždy jako první extrapyramidová symptomatika. Charakteristickým projevem DLB jsou výrazné nežádoucí účinky antipsychotik, respektive přecitlivělost na antipsychotika (Rusina et Matěj, 2014; Walker et al., 2015; McKeith et al., 2017).

Lékem volby jsou cholinergní kognitiva, která zlepšují kognitivní i behaviorální příznaky. Rivastigmin prokázal zlepšení kognice a neuropsychiatrických příznaků (apatie, deprese, zrakové halucinace), příznivě ovlivnil běžné denní aktivity. Podobně příznivých výsledků dosáhl i donepezil (Dubois et al., 2012). Memantin je v této indikaci také používán, ale k dispozici je méně důkazů o jeho účinnosti než u inhibitorů acetylcholinesterázy (Walker et al., 2015). Z praktického hlediska je třeba zmínit, že v MKN-10 není kód pro DLB. Je možné použít kód G 30.8 „Lewy body varianta AD“, aby bylo možné podat kognitivum.

Lékem volby k ovlivnění parkinsonské symptomatiky je levodopa, jejíž podávání se neliší od léčby Parkinsonovy nemoci. Nasazení levodopy musí být opatrné, dávky by se měly zvyšovat postupně od 25–50 mg 3x denně k obvyklé cílové dávce 300–600 mg denně (Walker et al., 2015). Dopaminergní antiparkinsonská medikace však může zhoršit zrakové halucinace.

Při výskytu poruch chování a výrazných psychotických příznacích je někdy nutné podat

antipsychotika, to však pouze v případě těžkých, nevladatelných poruch. Kontraindikována jsou antipsychotika první generace, která výrazně zhoršují extrapyramidové příznaky. Jako lék první volby se používá quetiapin obvykle v dávce 12,5–75 mg denně, který nemá významný vliv na extrapyramidové příznaky. Pokud quetiapin není účinný nebo je hůře snášen (zejména sedace či ortostatická hypotenze), volíme klopazapin v nízkých dávkách. Při použití antipsychotik se musí postupovat opatrně – začít malou dávkou a dávku pomalu navyšovat, používat antipsychotika jen po nezbytně nutnou dobu (Walker et al., 2015).

Pro léčbu deprese u DLB jsou farmaky první volby antidepressiva SSRI – především citalopram, escitalopram a sertralin, dále venlafaxin a mirtazapin (McKeith et al., 2017). Tricyklická antidepressiva jsou pro své anticholinergní účinky kontraindikována.

Projevem DLB je i RBD (porucha chování v REM spánku – REM sleep behavior disorder). Lékem první volby při RBD je klonazepam v dávce 0,5–4 mg na noc. Dávka se titruje do vymizení klinických příznaků nebo do jejich dostatečného potlačení. Někdy je nutné v průběhu nemoci dávku zvyšovat. Klonazepam může zhoršit eventuelně přítomnou poruchu dýchání ve spánku a může působit sedativně následující den (Šonka, 2008). Alternativou je melatonin, který tlumí jak snovou, tak motorickou produkci v REM spánku. Může se podávat s klonazepamem.

Výzkum je zaměřen na ovlivnění α -synucleinové toxicity pomocí heat shock proteinů (Jones et al., 2014). Jiné možnosti spočívají v podávání potenciálně neuroprotektivních léků, jako jsou blokátory adenosinových receptorů, antioxidanty nebo inhibitory monoaminoxidázy (Youdim et Oh, 2013).

Demence u Parkinsonovy nemoci

Výskyt demence při Parkinsonově nemoci (PDD) stoupá s věkem a se stupněm motorického postižení. Projevuje se exekutivní dysfunkcí, narušením pozornosti, zrakově-prostorových a paměťových funkcí. Kognitivní deficit nedosahující kritérií demence se vyskytuje až u poloviny nemocných s Parkinsonovou nemocí. Narušena je více výbavnost než vstřípivost a pracovní paměť. Většinou se nevyskytují fatické, praktické a gnostické poruchy. Častý je výskyt halucinací,

INZERCE

zejména zrakových, které jsou významným prediktorem rozvoje demence. Bez souvislosti s demencí můžeme u parkinsoniků pozorovat výskyt deprese, apatie či úzkosti (Seppi et al., 2019).

Předpokladem léčby PDD je kompenzace somatických onemocnění, správná výživa a dostatečná hydratace. V prvním kroku je nutné minimalizovat podávání anticholinergik a léků s částečným anticholinergním účinkem, jako jsou tricyklická antidepresiva. Zcela nevhodné je podávání benzodiazepinů v anxiolytické i hypnotické indikaci.

Inhibitory acetylcholinesterázy mají u PDD vliv na kognici, poruchy chování a aktivity denního života. Lékem volby je rivastigmin, jehož dlouhodobá účinnost a bezpečnost byla potvrzena v randomizované klinické studii (Emre et al., 2014). Rivastigmin se podává ve stejných dávkách jako u AD. Dostupný je v perorální a náplastové formě, která je lépe snášena s ohledem na časté gastrointestinální nežádoucí účinky. Donepezil a galantamin jsou považovány za pravděpodobně účinné. Omezená data existují pro efekt memantinu v pokročilých stádiích PDD. Levodopa může mít příznivý vliv na mentální flexibilitu a pracovní paměť (Seppi et al., 2019).

Pokud při výskytu halucinací nepostačují výše popsaná opatření a úprava antiparkinsonské medikace (vysazení dopaminergních agonistů, případně snížení dávky levodopy dle tolerance), použijeme quetiapin v nízkých dávkách 12,5–75 mg na noc. Při nedostatečném efektu klopazinu 12,5–50 mg na noc. Všechna ostatní antipsychotika zhoršují motorické symptomy. Antipsychotika první generace jsou absolutně kontraindikována pro extrapyramidové nežádoucí účinky. V USA je v této indikaci dostupný inverzní agonista a antagonist serotoninových 5-HT_{2A} receptorů pimavanserin, který u nás není zatím k dispozici. Při léčbě deprese nebo úzkosti preferujeme serotonergní antidepresiva (SSRI a venlafaxin), případně nové látky jako vortioxetin nebo agomelatin (Taylor et al., 2018; Seppi et al., 2019).

Vaskulární demence

Vaskulární demence je důsledek ischemického nebo hemoragického poškození mozkové tkáně, která se projevuje poškozením kognitivních funkcí. Jedná se o velmi heterogenní skupinu různých klinických syndromů.

VD znamená takovou tíži kognitivní dysfunkce, která je provázána zhoršenou autonomií pacienta. Protože neexistuje kauzální terapie rozvinuté VD, je nezbytné věnovat pozornost primární a sekundární prevenci cerebrovaskulárních onemocnění (Rusina et Matěj, 2014; O'Brien et Thomas, 2015).

Primární prevence iktů zahrnuje širokou škálu možností, od úpravy životosprávy přes léčbu hypertenze, diabetu a dyslipidemie. Metaanalýza studií HYVET a Syst-Eur obecně prokázala, že antihypertenziva snižují riziko vaskulární demence v rámci prevence cerebrálního infarktu. V rámci sekundární prevence cévní mozkové příhody se používá v indikovaných případech antiagregační nebo antikoagulační léčba. Rozsáhlá studie SPS3 neprokázala efekt antiagregační léčby v prevenci kognitivní dysfunkce (Pearce et al., 2014). Není dostatek důkazů, že léčba dyslipidemie statiny nebo abnormalit krevního srážení kyselinou acetylsalicylovou má vliv na incidence nebo progresi VD. Podobně efekt statinů v léčbě VD neprokázala ani analýza z Cochranovy databáze (McGuinness et al., 2016).

V posledních letech proběhly větší randomizované studie sledující efekt podávání inhibitorů acetylcholinesterázy u pacientů s vaskulární nebo smíšenou demencí. U pacientů s VD se předpokládá cholinergní deficit v souvislosti s poškozením cholinergních drah v podkoří a lézí cholinergních jader ve frontobazální krajině na jedné straně a glutamátové navožené neurotoxicity ischemických ložisek na straně druhé (Rusina et Matěj, 2014). Výsledky klinických studií ve vztahu k celkovému benefitu, ovlivnění běžných denních aktivit či neuropsychiatrických symptomů však byly rozporuplné. Nejvíce dat je pro donepezil, který měl mírný efekt na kognitivní funkce a aktivity denního života u pacientů s VD (Malouf et Birks, 2004). Dvě velké studie byly provedeny rovněž s memantinem, ani tento lék ale neprokázal významný efekt. Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií ukázala, že kognitiva v léčbě VD mají nejistou klinickou účinnost a nejsou dostatečné podklady pro jejich podávání (Kavirajan et al., 2007). Vliv na výsledky studií efektu kognitiv u VD pravděpodobně má nejistá diagnóza zařazených pacientů, resp. i rozlišení mezi AD, VD a smíšenými stavy. Pro praxi je důležité, že řada pacientů s VD má

současné přítomnu alzheimerovskou patologii. Navíc je často kognitivní deficit následující po iktu chybně diagnostikován jako VD, přičemž se může jednat o demaskování incipientní AD s cévní příhodou jako spouštěčem. Pokud tedy dochází k postupné progresi demence s odstupem po iktu, je nepoměr mezi mírou postižení kognice a velikostí či lokalizací ischemie nebo je přítomna atrofie hipokampů, je na místě zvážit koincidence s AD a nasadit inhibitor acetylcholinesterázy.

Určitý pozitivní efekt v léčbě vykazuje cerebrolysin (Guekht et al., 2010). Data z Cochranovy databáze týkající se šesti studií s cerebrolysinem potvrdily jeho příznivý efekt na kognici u vaskulárních onemocnění, nicméně jeho běžné použití není z důvodu malého množství metodologicky heterogenních studií doporučeno (Chen et al., 2013).

Při výskytu emoční lability a deprese využijeme serotonergní antidepresiva v běžných dávkách. Nutné je dbát zvýšeného rizika krvácení při jejich podávání. Toto riziko narůstá při jejich kombinaci s antikoagulancii nebo nesteroidními antirevmatiky 2–3násobně. Myslet je třeba i na riziko indukce hyponatremie antidepresivy, zejména u starších pacientů, kuřáků a užívajících diuretika (Taylor et al., 2018).

Závěr

Pro terapii různých uvedených forem demencí máme stále k dispozici pouze čtyři kognitiva. Ta se mezi sebou liší stupněm evidence pro účinnost u jednotlivých typů demencí, dávkováním, farmakodynamikou a nežádoucími účinky. Vedle farmakoterapie je důležité zařadit nefarmakologické přístupy v léčbě demencí, včas nasadit další léky, adekvátně je dávkovat a vyvíjet nové molekuly pro léčbu těchto nemocí. To vše představuje pro výzkumníky nové výzvy v jejich dalším výzkumu v oblasti vývoje nových léků a terapeutických strategií.

Supported by MH CZ – DRO (UHHK, 00179906) – by the grant projects of the Ministry of Health of the Czech Republic (FN HK 00179906) and of the Charles University in Prague, Czech Republic (PROGRES Q40). This paper was supported by SPEV project (2104/2019) run at the Faculty of Informatics and Management of the University of Hradec Kralove; by the project IT4Neuro (degeneration), reg. nr. CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/001/0054.

LITERATURA

1. Alzheimer's Association. Alzheimer's Association Report 2015. Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia 2015; 11: 332–384.
2. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. Lancet 2015; 386(10004): 1672–1682.
3. Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, Pourcher E, Gray J, Thomas G, Swartz J, Hsu T, Moline ML. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. Mov Disord 2012; 27: 1230–1238.
4. Emre M, Poewe W, De Deyn PP, Barone P, Kulisevsky J, Pourcher E, van Laar T, Storch A, Micheli F, Burn D, Durif F, Pahwa R, Callegari F, Tenenbaum N, Strohmaier C. Long-term safety of rivastigmine in Parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. Clin Neuropharmacol 2014; 37: 9–16. doi: 10.1097/WNF.000000000000010.
5. Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. J Stroke Cerebrovasc Dis 2010; 20: 310–318.
6. Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev 2013; 1: CD008900.
7. Cheng ST, Chow PK, Song YQ, Yu EC, Chan AC, Lee TM, Lam JH. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2014; 22(1): 63–74.
8. Jones DR, Moussaud S, McLean P. Targeting heat shock proteins to modulate α -synuclein toxicity. Ther Adv Neurol Disord 2014; 7: 33–51.
9. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Neurol 2007; 6(9): 782–792.
10. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2004; (1): CD004395.
11. Masopust J, Protapopová D, Vališ M, Pavelek Z, Klímová B. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018; 14: 1211–1220.
12. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2016; (1): CD003160.
13. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology 2017; 89(1): 88–100.
14. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. Lancet 2015; 386(10004): 1698–706.
15. Pearce LA, McClure LA, Anderson DC, Jacova C, Sharma M, Hart RG, Benavente OR, SPS3 Investigators. Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke: a secondary analysis from the SPS3 randomised trial. Lancet Neurol 2014; 13: 1177–1185.
16. Rusina R, Matěj R, et al. Neurodegenerativní onemocnění. Praha: Mladá fronta 2014; 351.
17. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, Weintraub D, Sampaio C; and the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. Mov Disord 2019; 34(2): 180–198.
18. Shivanand P. Review on Alzheimer's disease: its cause, symptoms, and treatment at worldwide. International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology 2009; 1(1): 112–120.
19. Šonka K. Porucha chování v REM spánku. Neurol. praxi, 2008; 9(5): 297–299.
20. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 13th ed. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons 2018; 854.
21. Tsai RM, Boxer AL. Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. J Neurochem. 2016; 138(Suppl 1): 211–221.
22. Youdim MB, Oh YJ. Promise of neurorestoration and mitochondrial biogenesis in Parkinson's disease with multi target drugs: an alternative to stem cell therapy. Exp Neurol 2013; 22: 167–72.
23. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. Lancet 2015; 386(10004): 1683–1697.
24. WHO 2017. <http://www.who.int/features/factfiles/dementia/en/>.

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



SUPPLEMENTUM

Celonárodní screening Pompeho nemoci u pacientů s nespecifikovanou svalovou slabostí, hyperCKémií a respirační insuficiencí: průběžné výsledky

MUDr. Olesja Parmová, MUDr. Lívie Menšová,
MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA, MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.