

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav fyzioterapie

Pavla Soldánová

**Benefit kanabidiolu CBD v léčbě sclerosis multiplex aspektem
fyzioterapie**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Naděžda Calabová, DiS.

Olomouc 2018

Prohlášení o původnosti

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2018

podpis

Poděkování

Děkuji Mgr. Naděždě Calabové, DiS., za její cenné rady, připomínky a trpělivost při vedení této bakalářské práce.

Anotace

Typ závěrečné práce: bakalářská práce

Název práce: Benefit kanabidiolu CBD v léčbě sclerosis multiplex aspektem fyzioterapie.

Název práce v AJ: Benefit of cannabidiol CBD in the treatment of sclerosis multiplex by aspect of physiotherapy.

Datum zadání: 2018-01-31

Datum odevzdání: 2018-30-04

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav fyzioterapie

Autor práce: Pavla Soldánová

Vedoucí práce: Mgr. Naděžda Calabová, DiS.

Oponent práce: Mgr. Iveta Lerchová

Abstrakt v ČJ: Tato bakalářská práce je souhrnem faktů o roztroušené skleróze (dále jen RS) mozkomíšní, která je v našich geografických podmínkách poměrně častým onemocněním a kterou zatím lékaři nedokáží vyléčit. V posledních letech se ovšem rozmohl výzkum zabývající se efektivitou léčby symptomů RS prostřednictvím konopných látek. Cílem této bakalářské práce je sumarizovat stávající evidenci efektivity kanabidiolu (dále jen CBD) a zjistit, jaké benefity může mít užívání CBD při rehabilitaci pacientů s RS. Pro tvorbu bylo použito 22 anglických článků, které byly vyhledány v datábasech Pubmed a Medline na základě anglických ekvivalentů klíčových slov: roztroušená skleróza a kanabidiol, fyzioterapie u roztroušené sklerózy, kanabidiol a rehabilitace. Z výsledků studií vyplynulo, že CBD má neuroprotektivní, imunomodulační a protizánětlivé účinky zpomalující progresi RS a ve fyzioterapii se uplatňuje spolu s delta-9-tetrahydrokanabinolem (dále jen THC) ve formě spreje Sativex při léčbě bolesti a spasticity.

Abstrakt v AJ: This bachelor thesis is a summary of facts about sclerosis multiplex (MS) cerebrosinalis, relatively frequent disease in our geographical conditions but doctors cannot cure it yet. However, research dealing with effectiveness of treatment of MS symptoms by cannabis has grown in recent years. The aim of this bachelor thesis is to summarize the existing evidence of cannabidiol (CBD) effectiveness and to find out what benefits the use of CBD may have in the rehabilitation of MS patients. 20 English articles were searched for in the Pubmed and Medline datasets based on English keyword equivalents: multiple sclerosis and cannabidiol, physiotherapy and multiple sclerosis, cannabidiol, and rehabilitation. The results of studies have shown that CBD has neuroprotective, immunomodulatory and anti-inflammatory effects that slow the progression of RS. CBD is used in physiotherapy with delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the form of Sativex oromucosal spray for pain and spasticity treatment.

Klíčová slova v ČJ: roztroušená skleróza, kanabidiol, fyzioterapie

Klíčová slova v AJ: multiple sclerosis, cannabidiol, physiotherapy

Rozsah práce: 48 stran

Obsah

Prohlášení o původnosti.....	2
Poděkování	3
Anotace	4
Úvod.....	8
1 Přehled poznatků	10
1.1 Roztroušená sklerózamozkomíšní	10
1.1.1 Etiologie	10
1.1.2 Výskyt onemocnění, prevalence	10
1.1.3 Průběh onemocnění	11
1.1.4 Patofyziologie	12
1.1.5 Manifestace onemocnění.....	14
1.1.6 Nejčastější komplikace u RS.....	16
1.1.7 Diagnostika	17
1.1.8 Standardní farmakologická léčba.....	18
1.1.9 Symptomatická léčba.....	19
1.2 Cannabidiol.....	20
1.2.1 Historický vývoj výzkumu kanabidiolu	21
1.2.2 Možnosti farmakologického použití CBD.....	21
1.2.3 Konopí a jeho užívání v České republice	27
1.3 Rehabilitace	28
1.3.1 Základní rehabilitační program	29
1.3.2 Vybrané metody fyzioterapie	30
1.3.3 THC: CBD Sativex oromucosal spray a jeho benefit ve fyzioterapii	35
Závěr	38
Referenční seznam	40
Seznam zkratk	45

Seznam tabulek	46
Seznam obrázků	47

Úvod

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (dále jen CNS), u kterého není jasný původ ani patofyziologický mechanismus. Předpokládá se, že spouštěčem onemocnění je nákaza některými druhy virů, avšak roli hrají také faktory genetické, imunitní a životní styl nemocného. V našich zeměpisných podmínkách onemocní přibližně 100/100 000 obyvatel, ale projevy jsou velmi individuální. Pacient může mít jednu ze čtyř forem nemoci: relaps-remitentní, chronicko-progresivní, primárně progresivní nebo relabující-progredující.

Počátečními příznaky pacienta bývá náhlé zhoršení zraku, brnění končetin či závratě s vegetativními projevy. Ataka neboli vzplanutí nemoci je způsobeno demyelinizací různých oblastí v CNS, které se na magnetické rezonanci (dále jen MR) objevují jako plaky, a kvůli kterým vzniká funkční deficit. Léčba nemoci se neustále vyvíjí, její základ tvoří kortikosteroidy působící protizánětlivě, imunosupresiva a další léky v závislosti na symptomatice, např. léky proti bolesti, spasticitě, potížím s močením nebo antidepresiva.

Fyzioterapie hraje v léčbě RS důležitou roli. Jejím cílem je vrátit narušenou funkci do původního stavu, v rámci prevence dlouhodobě udržovat fyzickou a psychickou kondici, v pozdějších stádiích zmírňovat obtíže související s onemocněním a pomoci pacientovi postarat se sám o sebe. Podle stávajících obtíží pacienta se vybírají vhodné terapeutické metody, např. na neurofyziologickém podkladě nebo manuální terapie. Nejčastějšími terapeuticky ovlivnitelnými potížemi jsou bolest, spasticita, poruchy pohybu při parézách nervů, ataxie nebo poruchy rovnováhy.

Vzhledem k povaze onemocnění se v posledních letech zkoumal potenciální účinek CBD na léčbu. Zejména jeho protizánětlivé a neuroprotektivní účinky by mohly zmírnit progresi RS. Konopí je známé hlavně svými psychotropními účinky, kvůli kterým je někdy zneužíváno. Tyto účinky má však na svědomí THC, nikoliv CBD. Bylo však vyvinuto léčivo, které obsahuje obě tyto složky a jeho výsledky v léčbě spasticity a bolesti jsou velmi dobré, bez významnějších vedlejších účinků. Tento lék, Sativex oromucosal spray, však prozatím není dostupný na českém trhu.

Cílem této bakalářské práce je sumarizovat stávající evidenci efektivity kanabidiolu a zjistit, jaké benefity může mít užívání CBD při rehabilitaci pacientů s RS. K vyhledávání odborných článků s ohledem na cíle byly využity online databáze PubMed a Medline. Byly vyhledávány články publikované v letech 2005 až 2018. Použitá klíčová slova

pro vyhledávání byla: roztroušená skleróza, kanabidiol, rehabilitace, kanabinoidy, spasticita, hipoterapie, arteterapie, robotická rehabilitace, resp. jejich ekvivalenty v anglickém jazyce: multiple sclerosis, cannabidiol, rehabilitation, cannabinoids, spasticity, hippotherapy, art therapy, robotic rehabilitation.

Celkem je v práci použito 11 knižních publikací, dva internetové zdroje a 22 anglických odborných článků v plnotextové podobě, z nichž byly 4 přehledové. Pro základní orientaci v problematice roztroušené sklerózy a kanabidiolu byly použity následující odborné publikace:

AMBLER, Z. 2006. *Základy neurologie* (6., přepracované a doplněné vydání). Praha: Galén. ISBN 80-7262-433-4.

HAVRDOVÁ, E. 2009. *Roztroušená skleróza: průvodce ošetřujícího lékaře* (2., rozš. vyd.). Praha: Maxdorf. Farmakoterapie pro praxi. ISBN 978-80-7345-187-5.

JEDLIČKA, P., KELLER O. 2005. *Speciální neurologie*. Praha: Galén. ISBN 80-7262-312-5.

KOLÁŘ, P. 2009. *Rehabilitace v klinické praxi*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-657-1.

LINKER, R. 2017. What's new in multiple sclerosis spasticity research? Poster session highlights. *Neurodegenerative Disease Management* [online]. 7 (6), 51-53 [cit. 2018-04-16]. Dostupné z: DOI 10.2217/nmt-2017-0043. ISSN 1758-2024.

PFEIFFER, J. 2007. *Neurologie v rehabilitaci: pro studium a praxi*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-1135-5.

ŘASOVÁ, K. 2008. *Možnosti fyzioterapie v léčbě roztroušené sklerózy mozkomíšni* (2. vydání). Praha: Unie Roska - Česká MS společnost. ISBN 978-80-254-3704-9.

ZUARDI, A. W. 2008. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista Brasileira de Psiquiatria* [online]. 30 (3), 271–280 [cit. 2018-03-05]. Dostupné z: DOI 10.1590/S1516-44462008000300015. ISSN 1809-452X.

1 Přehled poznatků

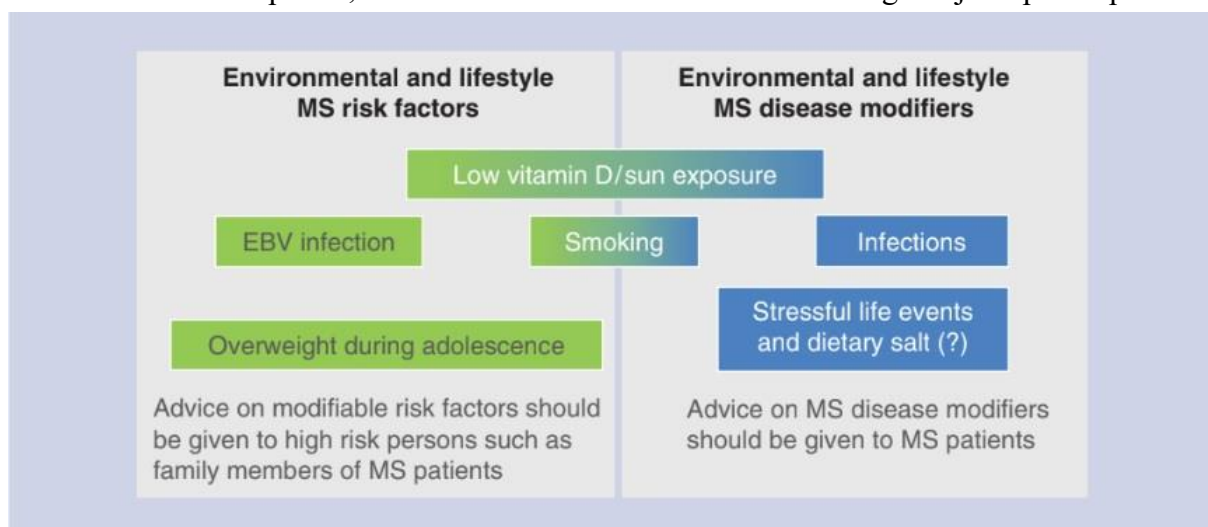
1.1 Roztroušená skleróza mozkomíšní

Sclerosis multiplex cerebrosppinalis neboli roztroušená skleróza mozkomíšní se řadí mezi demyelinizační choroby. „V současné době se RS považuje za chronickou zánětlivou imunitní poruchu, která je zprostředkována poruchou buněčné imunity“ (Ambler, 2007, s. 221).

1.1.1 Etiologie

Etiologie RS zůstává neznámá, ačkoli se předpokládá, že je zahrnuto několik faktorů včetně genetické predispozice, virové infekce a autoimunity (Mecha M., Feliú A., Iñigo a spol., 2013, s. 141). Jedlička uvádí, že předpokládaným etiologickým faktorem je zřejmě virus (paramixovirus, virus influenzy, parainfluenzy, pertuse apod.) (Jedlička a Keller, 2005, s. 204).

Rigorózní epidemiologické vyšetření identifikovalo infekci virem Epstein-Barrové, nadváhu během dospívání, nízkou hladinu vitamínu D a kouření cigaret jako pravděpodobně



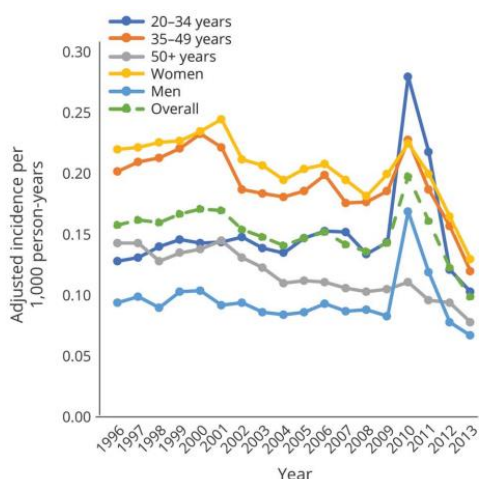
Obrázek 1 Rizikové faktory a modifikátory RS (Myhr et al., 2017, s. 46).

přispívající faktory pro vývoj RS, viz obrázek 1. Vzhledem k tomu, že jsou tyto faktory modifikovatelné, zvýšení hladiny vitamínu D prostřednictvím suplementace, trávení volného času na slunci, očkování (proti chřipce) a vyhýbání se kouření (vč. expozice pasivnímu kouření) mají potenciál snížit riziko onemocnění RS. Stres a vysoký příjem soli jsou spojeny s exacerbací onemocnění u RS, ale důkazy jsou příliš omezené, aby bylo možné vyvodit definitivní závěry (Myhr et al., 2017, s. 45).

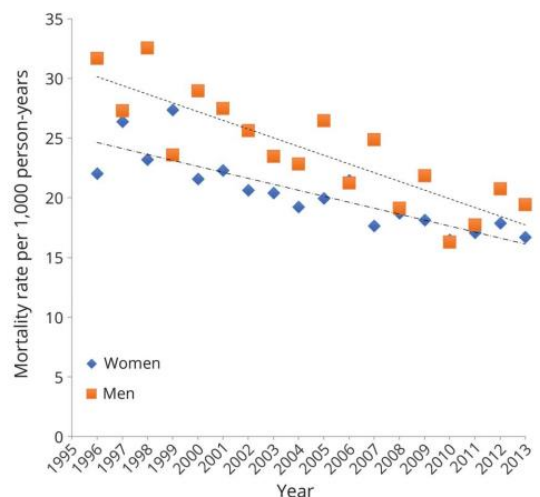
1.1.2 Výskyt onemocnění, prevalence

Onemocnění je poměrně časté, udává se prevalence 60-100/100 000 obyvatel

(v ČR 70/100 000 -Jedlička a Keller, 2005, s. 202; 100-130/100 000 dle Havrdové, 2009, s. 8) a postihuje častěji ženy (až o 20 %), což Rotstein vysvětluje delším přežitím než u mužů, viz obrázek 2 a 3 (Rotstein et al., 2018, s. 5). Vyšší výskyt je zaznamenán ve středním a severním pásmu Evropy a Ameriky oproti pásmu tropickému, s čímž souvisí vyšší výskyt u bílé rasy (Pfeiffer, 2007, s. 263).



Obrázek 2 Incidence RS v Ontariu 1996-2013 (Rotstein et al., 2018, s. 3).



Obrázek 3 Mortalita na RS v Ontariu 1995-2013 (Rotstein et al., 2018, s. 4).

Onemocnění se vyskytuje nejvíce v mírném zeměpisném pásmu a týká se především indoevropské rasy, pro niž je charakteristický vysoký výskyt antigenu HLA D2, DR 4 a DQ. Vnímavost je zvýšena současnou produkcí antigenů B7 a A3. Jedlička uvádí, že i přes množství nashromážděných dat o rozložení výskytu nemoci nebyla prokázána souvislost s etiologií, přesto však tato data potvrdila genetickou závislost na manifestaci (Jedlička a Keller, 2005, s. 203).

Nemoc začíná obvykle mezi 20. a 30. rokem života. Čím později vzniká, tím je její průběh mírnější (Pfeiffer, 2007, s. 263).

1.1.3 Průběh onemocnění

Počátek onemocnění charakterizuje vznik ataky, nejčastěji s příznaky poškození očního nervu, se záchvaty závratí nebo celkové fyzické únavy, které mohou zcela spontánně odeznít (Jedlička a Keller, 2005, s. 208). Po atace následuje remise (zlepšení stavu) i několik let, nemusí však vždy dojít ke kompletní úpravě do předchozího stavu (Pfeiffer, 2007, s. 263). Relaps neboli zhoršení stavu může být způsobeno obnovením předchozích neurologických postižení nebo vznikem nových a interval mezi atakami může být v délce týdne až několika

let (Jedlička a Keller, 2005, s. 208).

Existují různé formy nemoci – mezi ty příznivé se řadí případy, kdy onemocnění po určité době zcela vyhasne, naopak častější jsou případy, kdy dochází k trvalé progresi bez výraznějších remisí, tzv. relabující průběh (Pfeiffer, 2007, s. 263).

Relaps-remitentní a chronicko-progresivní průběh

Přes 80 % pacientů má zpočátku průběh relaps-remitentní, kdy se střídají znovuvzplanutí ataky a návraty k normálnímu fungování pacienta. Po delší době se objevuje chronicky progresivní průběh způsobující postupnou invaliditu (Horáček in Kolář, 2009, s. 379). Přejít do chronicko-progresivního stadia vzniká postupně a je dán vyčerpáním rezerv CNS. Snižuje se zánětlivá aktivita a převažují degenerativní procesy. Přejít odpovídá stupni 4-5 na Kurtzkeho škále (Havrdová, 2009, s. 20).

Primárně progresivní průběh

U 15 % případů je průběh primárně progresivní, jde tedy o pozvolna narůstající neurologický deficit již od prvního propuknutí nemoci (Horáček in Kolář, 2009, s. 379). U tohoto typu RS se invalidita rozvíjí pozvolna, většinou v podobě paraparézy dolních končetin (dále jen DKK), ataky pro ni nejsou charakteristické. Patogeneticky je trochu odlišná a projevuje se degenerativními změnami nervových struktur a oligodendrocytů (Havrdová, 2009, s. 20).

Průběh relabující-progredující

Typické pro tento průběh je neúplné uzdravení z ataky, ba naopak spíše zhoršení mezi jednotlivými atakami. Zánětlivá i degenerativní aktivita jsou velmi rychlé a pacient je invalidizován do několika let (Havrdová, 2009, s. 20).

1.1.4 Patofyziologie

Patogeneze onemocnění je zčásti neznámá, avšak vychází se z faktu, že u RS jsou přítomny stejné patogenetické mechanismy jako u experimentální alergické encefalitidy (EAE), díky které jsou známy další části patogenetického řetězce (Jedlička a Keller, 2005, s. 204).

V počátečních stádiích onemocnění dochází k náboru aktivovaných imunitních buněk, které podporují adhezi a transmigraci leukocytů přes hematoencefalickou bariéru (BBB; blood–brain barrier) (Archelos et al., 1999, Lee a Benveniste, 1999, Ransohoff, 1999 in Mecha et al., 2013, s. 141). T-lymfocyty, které produkují prozánětlivé interleukiny (IL; zvláště IL-1, IL-2, jejich receptory a interferon IFN- γ) a adhezní molekuly, následně aktivují glii a makrofágy a na stěnách kapilár i venul připravují masivní průnik T i B-lymfocytů. Je přítomen i tumor nekrotizující faktor (TNF) a protilátky protiantigenům bílé hmoty

(Jedlička a Keller, 2005, s. 204).

Astrocyty slouží jako primární místo pro ukládání glykogenu v CNS a provádí čištění metabolitů. Spolu s endotelovými buňkami cév tvoří BBB poskytující selektivní ochranu mozku (Kozela, Junknat a Vogel, 2017, s. 1). Jsou to hlavní buňky, které se podílejí na odklizení pozůstatku myelinu a neuronů a odstraňují nadměrné množství glutamátu a kyslíkových radikálů, čímž snižují lokální poškození buněk (Kozela, Junknat a Vogel, 2017, s. 5).

Astrocyty regulují vrozenou a adaptivní imunitní odpověď v CNS. Po rozpoznání a aktivaci antigenů vylučují chemokiny, cytokiny, neurotoxické faktory, adhezni molekuly ovlivňující průměr krevních cév (tedy modulaci průtoku krve), jako je oxid dusnatý a prostaglandiny, a tím ovlivňují permeabilitu hematoencefalické bariéry (Kozela, Junknat a Vogel, 2017, s. 2).

Bazický protein tvořící myelinovou pochvu je pro centrální a periferní nervový systém imunologicky specifický, a proto dochází k demyelinizaci jen v bílé hmotě mozku a míchy, kde vznikají vícečetná, nepravidelně rozložená ložiska, tzv. plaky. (Ambler, 2007, s. 221). Histologicky se jedná o rozptýlená ložiska ztráty myelinu s relativně nepoškozenými axony, v akutní fázi s perivaskulárním infiltrátem a v chronické fázi nahrazená astrogliální jizvou (Jedlička a Keller, 2005, s. 203).

Astrocyty společně s mikroglíí jsou primárními mediátory reaktivní gliózy, definované jako reakce gliových buněk na poškození CNS, např. při infekci, traumatu, ischemii a neurodegenerativním onemocnění. Reaktivní glióza zahrnuje fenotypové a molekulární změny astrocytů a mikroglie. Často vede k tvorbě jizev, které mohou mít ochrannou funkci tím, že omezují šíření neurodegenerace a infekce. Závažnější hrozby, jako je autoimunitní zánět a infiltrace T buněk/monocytů, mohou vést k vyššímu stupni astrogliózy, čímž se mění struktura tkáně a dochází k poškození konektivity neuronů (Kozela, Junknat a Vogel, 2017, s. 1).

Následně jsou poškozeny také axony a dle míry jejich poškození je hodnocena závažnost klinického stavu. V pozdních stádiích dochází i k atrofii CNS (Horáček in Kolář, 2009, s. 379). Při poruše funkce axonu dojde k porušení sodíkových a zmnožení draslíkových kanálů, což způsobí depolarizaci axonu a přerušení vedení, to ale může být reversibilní. V místě ataky může proběhnout i remyelinizace z oligodendroglie, avšak při jejím zániku vzniká astrogliální jizva (Jedlička a Keller, 2005, s. 204).

1.1.5 Manifestace onemocnění

RS je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění CNS, které je charakterizováno patologickou přítomností ohniskových oblastí zánětlivě zprostředkované demyelinizace v bílé hmotě mozku a míchy (Trapp a Nave in Mecha et al., 2013, s. 141). Pro ataky, trvající cca několik týdnů, jsou zpočátku typické poruchy zraku, dále i poruchy rovnováhy, cílených pohybů a celkově hybnosti v důsledku centrálních paréz (Hromádková, 1999, s. 211).

Ložiska demyelinizace v míše představují větší nebezpečí než v mozku, neboť je zde velké množství nervových drah uloženo velmi těsně vedle sebe bez možnosti substituce. Mozková tkáň má větší vůli – plasticitu, má tedy i větší možnost kompenzace. Pozdější stadia progredujícího onemocnění jsou doprovázena poruchami intelektu, řeči nebo i těžkou kachexií. Samotné onemocnění není smrtící, ale při těžkém průběhu vzniká marasmus, který končí pneumonií, dekubity a někdy i celkovou sepsí organismu (Pfeiffer, 2007, s. 264).

Klinická symptomatika je různorodá a závisí především na převažující lokalizaci plaků. Způsobuje ji především:

a) postižení zrakové dráhy

Nejčastěji se projevuje jako optická (retrobulbární) neuritida. Jde o jednostrannou poruchu vizu, často se úplně upraví a někdy zůstává centrální skotom, tzn. výpad zorného pole různého rozsahu (Ambler, 2006, s. 222). Postižení zrakové dráhy až do oblasti chiazmatu je u většiny pacientů popisováno zešednutím zorného pole, neostrým vnímáním a také bolestí při pohybu bulbů. V akutním stadiu nelze zjistit žádný nálezn na očním pozadí, což je pro RS charakteristické. Tyto poruchy se mohou spontánně upravit do týdne až měsíce, avšak při úplné ztrátě zraku zůstává určitý trvalý defekt. Nicméně po ústupu může retrobulbární neuritida velmi rychle recidivovat (Jedlička a Keller, 2005, s. 205).

b) kmenová symptomatika

Typickým projevem je vestibulární syndrom – závrať doprovázená vegetativními projevy, nystagmem různého charakteru, často bývá i diplopie a internukleární oftalmoplegie (Ambler, 2006, s. 222). Dle Jedličky se většinou vyskytuje horizontální oboustranný nystagmus, titubace a úchylka při chůzi ke straně s více vyjádřeným nystagmem. V nejpokročilejších stádiích nemoci je často pozorována bulbární symptomatika s dysartrií, dysfagií a obtížným dechem, často ji však předstihne skandovaná řeč v rámci mozečkového syndromu (Jedlička a Keller, 2005, s. 205-206).

c) mozečková symptomatika

Příznaky mohou být od lehké ataxie jedné končetiny až po poruchu rovnováhy, na níž se většinou podílí také spinální ataxie. Často bývají spojené s intenčním tremorem a skandovanou řečí (Ambler, 2006, s. 222). Pro mozečkovou ataxii je charakteristické postižení převážně horních nebo stejnostranných končetin (Jedlička a Keller, 2005, s. 206).

d) senzitivní projevy

Typické jsou parestézie a dysestézie končetin. Pacient popisuje brnění, dřevěnění nebo slabost, pocit stažení kolem trupu či končetin, u mladších může být sekundární neuralgie trigeminu (Ambler, 2006, s. 222). Poruchy citlivosti nejčastěji začínají od aker DKK při paraparéze/paraplegii, jsou však i případy, kdy při takovém motorickém postižení není senzitivní deficit. Porucha aferentace pak může způsobit ataxii zejména DKK při chůzi (Jedlička a Keller, 2005, s. 206).

Bolest je častým příznakem RS, který postihuje až 70 % pacientů. Léčba bolesti je často neuspokojivá, i když vznikající léky (včetně kanabinoidů) poskytují povzbudivé výsledky (Russo et al., 2016, s. 1145). U pacientů s RS se může vyskytnout mnoho bolestivých syndromů, včetně centrální neuropatické bolesti, muskuloskeletární nebo smíšené bolesti. Nejčastějším typem je centrální neuropatická bolest, která může být definována jako bolest způsobená primární lézí nebo dysfunkcí CNS (Russo et al., 2016, s. 1145). Mezi nejčastější příčiny patří cévní mozková příhoda (dále jen CMP) – 8 % pacientů, RS u 28 % a traumatické poškození míchy u 30 %. V případě RS se bolest většinou manifestuje oboustranně na DKK a doprovází ji poruchy cití, především vnímání tepla a bolesti. Centrální bolest často doprovází nemocného až do konce života (Hakl, 2013, s. 181-182). Neuropatická bolest vzniká v důsledku poškození nervů (Mücke et al., 2018, s. 3).

e) postižení pyramidové dráhy

Na počátku výraznější parézy ani spasticita nebývají, pacienti udávají spíše častou únavu, nejistotu při chůzi a neobratnost či slabost ruky. Vyšetřením se zjistí hyperreflexie se spastickými (iritačními) pyramidovými jevy a často vyhaslé břišní reflexy (Ambler, 2006, s. 222). V důsledku parézy se může vyvinout omezení pohybu s poklesem v zánikových polohách. Během vývoje se parézy společně s ostatními lézemi pyramidové dráhy stávají dominantním rysem nemoci. Nejprve jsou zpravidla postiženy DKK a postupně i horní končetiny, až do vzniku kvadruplegie (Jedlička a Keller, 2005, s. 206).

Při dlouhodobém onemocnění vznikají atrofie interoseálních svalů ruky, v některých

případech proporcionálně na celé paretické končetině. Pro svalové atrofie u RS je typický normální nálezn na elektromyografii (EMG) (Jedlička a Keller, 2005, s. 206).

f) poruchy sfinkterů

Nejčastěji jde o imperativní močení neboli náhlé nucení na mikci při suprapontinním postižení, kdy vzniká tzv. hyperreflektorický měchýř, a dochází k časné kontrakci musculus detrussor vesicae urinae, který není inhibován vyššími mozgovými centry. Později může přejít v retenci nebo inkontinenci (Ambler, 2006, s. 222). Retence moči je závažnější, protože při neúplném vyprázdnění může být reziduum zdrojem infekce. Obě pohlaví mohou mít poruchy i v sexuální oblasti (Jedlička a Keller, 2005, s. 207).

g) psychické poruchy

Dle Amblera bývají psychické změny doprovázející RS zejména depresivního rázu, vyskytují se změny afektivity, např. střídání smíchu a pláče, někdy i euforie. Častým příznakem bývá únava, intelekt zpravidla porušen nebývá a hemisféralní příznaky se syndromy mozkových laloků se nevyskytují (Ambler, 2006, s. 222).

h) únava

Patologickou únavou trpí až 80 % pacientů. Podílí se na ní mnoho faktorů, zejména přenos nervového vzruchu menším počtem nervových vláken, protože jsou některá demyelinizována. Vliv mají také cytokiny a další zánětlivé látky difuzně v CNS a jejich působení na normální transmisi (Havrdová, 2009, s. 15).

1.1.6 Nejčastější komplikace u RS

Infekce

V důsledku imunosupresivních léčebných procesů je imunita jedince oslabená vůči infekčnímu onemocnění. Pokud vznikne, mechanismy, kterými tělo proti infekci bojuje, mohou opět vést k aktivaci RS. U chronického zánětu pak dochází k udržování aktivity nemoci a díky tomu také k rychlejší invalidizaci. Infekce je jedna z nejčastějších příčin úmrtí pacienta s RS, zejm. na chronickou pyelonefritidu, pneumonii nebo dekubitální sepsi (Havrdová, 2009, s. 18).

Spasticita

Celková prevalence spasticity u pacientů s RS je přibližně 60 %, což se u pacientů s délkou trvání onemocnění nad 15 let zvyšuje na 75 %. Nejčastějšími příznaky spojenými se spasticitou jsou svalová ztuhlost, křeče a omezení pohybu, které se podle odhadu lékařů

vyskytují přibližně u tří čtvrtin pacientů (Izquierdo, 2017, s. 7). Dalšími doprovázejícími příznaky jsou svalová slabost, ztráta obratnosti, ataxie, bolest, únava a poškození močového měchýře a střev. Důsledky spasticity jsou uvedeny v tabulce 1 (s. 12-13) (Myhr et al., 2017, s. 46-47).

Spasticita je důležitým příznakem progredující RS, který je často podceňován. Může být zhoršena jinými příznaky RS, souběžným onemocněním a/nebo vnějšími faktory (viz tabulka 1), které by měly být minimalizovány. Míru spasticity lze určit pomocí Ashworthovy stupnice nebo pacientovým ohodnocením na stupnici od 0 do 10, která poskytuje zjednodušení a podrobnější hodnocení závažnosti příznaků (Myhr et al., 2017, s. 46).

Tabulka 1 Faktory zhoršující spasticitu a důsledky spasticity (Myhr et al., 2017, s. 47-48).

Faktory zhoršující spasticitu:	Důsledky spasticity:
Zácpa	bolest a nepohodlí
infekce močového ústrojí	kontraktury
Bolest	zvětšené nároky na spotřebu energie při pohybu
proleženiny	rozpad pokožky
psychický stres	obtíže při dýchání
těhotenství	problémy s chůzí
Chřipka	potíže s hygienou
cirkadiánní rytmus	nespavost
menstruace	špatné držení těla
těsné oblečení	sexuální obtíže

1.1.7 Diagnostika

Pro určení onemocnění je nejdůležitější klinický obraz a průběh nemoci. Vyžadují se alespoň dvě ataky a dvě různě lokalizovaná ložiska, jinak je diagnóza jen pravděpodobná. Vyšetřením mozku na nukleární MR se prokáží vícečetné asymetricky lokalizované demyelinizační plaky a vyšetřením likvoru pak zvýšené množství bílkovin, pleocytóza lymfocytů a zvýšení gama-globulinů, zvláště frakce imunoglobulinu G (IgG) (Ambler, 2006, s. 222).

Vyšetřují se také evokované potenciályzrakové, sluchové, somatosenzorické a motorické, protože mohou odhalit i klinicky němá místa postižení bílé hmoty (Jedlička a Keller, 2005, s. 209).

Závažnost postižení pacienta s RS je hodnocena pomocí Kurtzkeho škály zvané EDSS (expanded disability status scale). Na základě stupňůporuchy hybnosti vyjádřených čísly od 0 do 10 se posuzuje, jak velkou péči bude pacient potřebovat (Horáček in Kolář, 2009, s. 379). Hodnocení pomáhá popisovat vývoj onemocnění či účinnost léčby. Vyhodnocuje se schopnost vykonávat běžné denní činnosti (ADL; activities of daily living), vzdálenost, kterou je pacient schopen ujít a také nutnost používat např. invalidní vozík (Jedlička a Keller, 2005, s. 210).

1.1.8 Standardní farmakologická léčba

Základem farmakologické léčby RS jsou kortikosteroidy omezující vznik a působení prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-2, IFN- γ a TNF, imunosupresiva omezující proliferaci a expanzi lymfocytů a imunomodulační léky, které omezují tvorbu prozánětlivých cytokinů a stimulují tvorbu protizánětlivých látek. Terapie je zaměřena hlavně na ovlivnění patofyziologických dějů a je přizpůsobena aktuálnímu stavu nemocného. Cílem je návrat zdravotního stavu do původní úrovně (Jedlička a Keller, 2005, s. 210).

Ve fázi propuknutí onemocnění, kdy se projeví první příznaky méně závažného charakteru, je léčba pouze podpůrná prostřednictvím vitaminů. V případě, že příznaky zanechaly významnější reziduum nebo došlo k relapsu, podáváme kortikoidy – Prednison 20 mg 1-2× denně při lehčím nálezu, při větších atakách 3× denně, společně s zvýšeným přísunem kalia. Dávka se velice pomalu snižuje podle klinického stavu (Jedlička a Keller, 2005, s. 210).

Léčba kortikosteroidy má mnoho nežádoucích účinků, zvláště z dlouhodobého hlediska, např. způsobení steroidního diabetu, zhoršení diabetes mellitus nebo vředové choroby žaludku, osteoporózu, změny cyklu u žen či amenoreu (Jedlička a Keller, 2005, s. 210).

U ataky, která výrazněji omezuje hybnost, je podána série infuzí metylprednizolonu – 3× 1000 mg první den a každý další den se sníží dávka léku na polovinu. Po této nárazové léčbě musí přijít léčba udržovací (Prednison). Terapii ještě závažnějších projevů ataky, pokud jsou např. v pozdějším stádiu, je nutno navíc doplnit o cytostatika, resp. imunosupresiva. Podle závažnosti a množství leukocytů, zvl. lymfocytů v krvi, se podává infuze cyklofosfamidu 1-2× denně v dávkách 1000 mg i více (Jedlička a Keller, 2005, s. 210).

V chronické fázi při trvalém zhoršování hybnosti je podávána série infuzí Solumedrolu a cyklofosfamidu, po kterých se v měsíčních intervalech podává nárazově

Metylprednizolon a cyklofosfamid, podobně jako u výraznějších atak. Následná udržovací léčba na Prednizonu je kombinována s 50 mg azathioprinu (Imuran) 1× denně, což pomůže stabilizovat pacientův stav a snížit dávky obou léků (Jedlička a Keller, 2005, s. 210-211).

Léčba interferonem bje zatím nejúčinnější v bránění vzniku dalších relapsů, a kromě toho má i méně vedlejších účinků než léčba kombinací steroidů a imunosupresiv, avšak nezlepšuje akutní stav. Po podání této látky může vzniknout zarudnutí až nekróza místa vpichu, poškození tkáně jater a tvorba protilátek proti štítné žláze, a tak je nutné navyšovat dávku pozvolna (Jedlička a Keller, 2005, s. 211).

Podává se proto pacientům v relativně dobré kondici, u kterých je prokázána přítomnost autoimunitního zánětu. U preparátu Betaferon se obden subkutánně aplikuje 8 milionů mezinárodních jednotek (IU) a u Rebifu 3× týdně 6 milionů IU. Další látkou uplatňující se při léčbě RS je glatirameracetát, který supresivně působí na prozánětlivé cytokiny a neuroprotektivně na nervovou tkáň (Jedlička a Keller, 2005, s. 211).

Pro gravidní ženy jsou kontraindikovány IFN- β a imunosupresiva. Pokud již nemocná žena touží otěhotnět, lze to povolit nejméně po ročním období bez atak (Jedlička a Keller, 2005, s. 211).

1.1.9 Symptomatická léčba

Léčba symptomů zahrnuje anticholinergika proti urgentnímu močení a cholinergika proti retenci se současně prováděnou katetrizací, dále Baclofen nebo Sirdalud proti spasticitě. Ta je ve většině případů pouze snížena, aby nedocházelo k úplné ochablosti končetin, tudíž ke ztrátě opory při chůzi (Jedlička a Keller, 2005, s. 211).

Systematický přehled farmakologické léčby spasticity u pacientů s RS vedený skupinou španělské neurologické společnosti dospěl k závěru, že současné důkazy podporují použití Baclofenu, tizanidinu a gabapentinu jako možnost první volby (Linker, 2017, s. 2).

U lokalizované spasticity lze použít injekce botulotoxinu, např. u adduktorů kyčle při nemožnosti dostatečné hygieny, u drobných svalů horních končetin nebo na musculus gastrocnemius narušující normální krokový cyklus (Havrdová, 2009, s. 62).

Pro léčbu bolesti a spasticity u RS byly v některých státech také schváleny léky na bázi konopí obsahující THC a CBD. Slibný terapeutický potenciál kanabinoidů by mohl být omezen kvůli centrálním psychotropním účinkům zprostředkovaným CB1 receptory (Pertwee, 2012 in Mecha et al., 2013, s. 141). CBD je však hlavní non-CB1/CB2 ligand odvozený z konopí, který nemá psychotropní účinky, a dokonce zabraňuje mnoha centrálním účinkům THC (Zuardi, 2008 in Mecha et al., 2013, s. 141). THC: CBD sprej má pozitivní

účinek jako přídatná léčba u pacientů, kteří mají špatnou odezvu nebo toleranci k původní léčbě (Linker, 2017, s. 2).

Při určování terapeutického přístupu je třeba myslet na to, že spasticita může mít určité výhody, a to udržování svalového tonu a podpůrné oběhové funkce. U některých pacientů může pomoci při ADLa při posturální kontrole. Cílem léčby je zlepšit funkci a minimalizovat komplikace, nikoli pouze snížit spasticitu (Myhr et al., 2017, s. 47).

Fyzická intervence začíná identifikací a odstraněním spouštěcích faktorů. Farmakologické přístupy musí být testovány na individuální úrovni s odpovídající titrací, dokud nebude dosaženo požadovaného účinku nebo dokud se neobjeví vedlejší účinky (Myhr et al., 2017, s. 48).

U léčby bolesti je nejdůležitější rozpoznat její příčinu. Neuralgii trigeminu způsobenou abnormální elektrickou vodivostí poškozených neuronů, bolestivé tonické spasmy nebo neurogenní bolest vyvolanou poškozením spinothalamické dráhy lze léčit podáváním antiepileptik, např. gabapentinu nebo karbamazepinu. Klasická analgetika nebo opioidy používáme jen v případě, že se nedaří kontrolovat bolest jiným způsobem (Havrdová, 2009, s. 66).

Centrální neuropatická bolest je zatím méně objasněna, proto jsou její terapeutické možnosti omezeny na antiepileptika, tricyklická antidepresiva, nesteroidní protizánětlivé léky a analgetika (Russo et al., 2016, s. 1145). Současné možnosti farmakologické léčby neuropatické bolesti pomáhají jen malému počtu nemocných, často s nepříznivými účinky, které převažují nad přínosy. Je třeba prozkoumat další možnosti léčby s různými mechanismy účinku při léčbě onemocnění s chronickými neuropatickými bolestmi. Konopí se ke snížení bolesti užívá už po tisíciletí (Mücke et al., 2018, s. 2).

Asi 50 % pacientů s RS trpí depresí, která se na rozdíl od ostatních depresivních pacientů projevuje zvýšenou iritabilitou. Uplatňují se antidepresiva typu SSRI (antidepresiva inhibující zpětné vychytávání serotoninu), která mají zároveň neuroprotektivní účinky (Havrdová, 2009, s. 64).

1.2 Cannabidiol

CBD není psychoaktivní, protože na rozdíl od THC nepůsobí přes kanabinoidní receptory CB1 a CB2, ale má sedativní, analgetické a antibiotické vlastnosti. Kanabinoidy prostupují převážně do jater, srdce, plic, sleziny atd., ale do mozkové tkáně prostupuje méně než 1 % podaného množství. 95 % THC je metabolizováno v játrech (Jahodář, 2010, s. 65).

Přípravky s obsahem drogy jsou kontraindikovány v těhotenství, v době kojení,

u kardiaků, protože zvyšují krevní tlak a srdeční frekvenci, při poruchách spermatogeneze a imunity, u leukemie, psychických onemocnění a při poruchách dýchání (Jahodář, 2010, s. 66).

1.2.1 Historický vývoj výzkumu kanabidiolu

Ačkoliv byl kanabidiol izolován z extraktu marihuany v roce 1940 (Adams, Hunt a Clark), téměř 25 let poté o něm nebylo s výjimkou několika raných prací o jeho izolaci publikováno. Roku 1963 objasnil Mechoulam a Shvo jeho přesnou chemickou strukturu a v následujících několika letech strukturu několika hlavních kanabinoidů, které otevřely nové oblasti výzkumu farmakologické aktivity konopných složek. Některé studie (Mechoulam et al., 1970) poukázaly na odlišnou aktivitu CBD oproti konopí (Zuardi, 2008, s. 272).

V 70. letech počet publikací na kanabidiol v interakci s delta-9-THC a jeho antiepilepticky-sedativních účinků dosáhl prvního vrcholu. Po roce 2000 zájem o CBD vzrostl v souvislosti s objevem jeho protizánětlivých, antioxidačních a neuroprotektivních účinků. Tyto studie naznačily širokou škálu možných terapeutických účinků, a to na Parkinsonovu nemoc, Alzheimerovu chorobu, cerebrální ischemii, diabetes mellitus, revmatoidní artritidu, další zánětlivá onemocnění, nevolnost a rakovinu. Během tohoto vývoje bylo možné prokázat, že CBD má širokou škálu farmakologických účinků, z nichž o mnohé je velký terapeutický zájem, ale stále čekají na potvrzení klinickými studiemi (Zuardi, 2008, s. 271).

1.2.2 Možnosti farmakologického použití CBD

1. Antiepileptický účinek

Carlini et al. ve své studii z roku 1973 popisuje účinek CBD na redukci svalových křečí na pokusných zvířatech, což o rok později potvrdila i jiná skupina vědců (Turkamys et al., 1974). Koncem 70. let tato brazilská skupina provedla testování v léčbě epilepsie u 16 pacientů po dobu čtyř a půl měsíce, kdy byl podáván kanabidiol nebo placebo současně s již předepsanými léky a výsledek byl velmi úspěšný, avšak v jiné studii u 12 pacientů nedošlo k významnějšímu poklesu záchvatů při podání stejného množství účinné látky (Ames a Cridland, 1986 in Zuardi, 2008, s. 273). Žádné další studie nebyly publikovány, a proto je klinická účinnost CBD na epilepsii stále neurčitá (Zuardi, 2008, s. 273).

2. Sedativní účinek

Počátkem 70. let se objevily sugestivní důkazy o sedativním účinku CBD, kdy se po podání této látky potkanům snížila frekvence „chození tam a zpátky“ (abulance), u vyšší dávky bylo potlačeno podmíněné chování u potkanů a holubů a o několik let později Monti et al. (1977)

prokázal prodloužení fáze hlubokého spánku (slow-wave sleep) a tím i celkové doby spánku (Zuardi, 2008, s. 273).

Ve studii Zuardi, Guimaraes et Moreira z roku 1993 bylo u lidí s nespavostí prokazatelné působení cannabidiolu při podání 160 mg, kdežto u zdravých až v množství 600 mg. Malé dávky CBD (15 mg) mohou zvýšit bdělost během spánku a neutralizovat zbytkovou sedativní aktivitu. Podání této látky zdravým jedincům v množství 1 mg/kg ukázalo nárůst pocitů „jasně a rychle smýšlející“ v kontrastu s THC vyvolávajícím pocit „nanicovatosti“ (Zuardi, 2008, s. 273).

V souladu s těmito výsledky i další studie (Murillo-Rodriguez, 2006) poukazuje na fakt, že podání CBD potkanům během doby osvětlení způsobilo zvýšení bdělosti a snížení REM spánku (rapid eye movement), pravděpodobně díky zvýšenému uvolňování dopaminu (Zuardi, 2008, s. 273).

3. Anxiolytický účinek

Za účelem vyhodnocení možného anxiolytického účinku CBD u lidí Zuardi et al. (1993) provedl studii na zdravých dobrovolnících na simulaci testu veřejného mluvení. CBD (300 mg, per os) bylo porovnáváno s ipsapironem (5 mg), diazepamem (10 mg) nebo placebem. Výsledky ukázaly, že jak CBD, tak i další dvě látky oslabují úzkost vyvolanou testem. Další studie z roku 2008 (Fusar-Poli et al.) zkoumala pomocí funkčního zobrazování na MR neurofyziologický základ účinků konopí na úzkost. Ukázalo se, že CBD potlačila v amygdale a v gyru cinguli reakce na silně obávané podněty (Zuardi, 2008, s. 273).

Manoela et al. ve své studii tvrdí, že injekce CBD u akutních případů účinkuje anxiolyticky a u chronických působí jako antidepresivum a redukuje panické reakce, ale úzkost nepotlačí (Manoela et al., 2018, s. 16).

4. Antipsychotický účinek

Ačkoliv již v roce 1982 vedl Zuardi et al. výzkum antipsychotického účinku CBD, terapeutické použití u psychiatrických pacientů bylo testováno poprvé v roce 1995 na pacientovi se schizofrenií, který po léčbě konvenčními antipsychotiky vykazoval závažné vedlejší účinky. Užívání kanabidiolu příznaky zmírnilo, po vysazení se však opět vrátily. Z dalších třech pacientů se schizofrenií rezistentních na běžná léčiva se po podání CBD zlepšil stav pouze jednomu z nich, takže se předpokládá, že CBD má malý účinek u pacientů rezistentních na typická antipsychotika (Zuardi, 2008, s. 273).

Jiná studie (Leweke et al., 2007) poukázala na fakt, že se CBD neliší od amisulpridu používaného v léčbě schizofrenie s výjimkou nižšího výskytu nežádoucích účinků. Proto je

CBD považován za účinnou, bezpečnou a dobře tolerovanou alternativní léčbu schizofrenních pacientů (Zuardi, 2008, s. 273-274).

Stres způsobuje významné změny v hipokampální funkci a předpokládá se, že počet a intenzita stresových životních událostí jsou klíčovým faktorem přispívajícím ke vzniku symptomů souvisejících s psychiatrickými stavy (Mundt et al., 2000; Slopen et al., 2011 in Manoela et al., 2018, s. 1). Specifický mechanismus účinku stresu, který podporuje poškozenou funkci hipokampu, je stále neznámý. Byl ale přisuzován mimo jiné maladaptivním změnám plasticity souvisejících s neuronální atrofií nebo menší složitostí a délkou dendritů, které byly hlášeny u modelů hlodavců vystavených chronickému stresu nebo glukokortikoidům (Manoela et al., 2018, s. 1).

Antidepressiva/anxiolytika mohou obnovit dendritickou synaptiku (Duman a Duman, 2015), ale vliv CBD nebyl dříve zkoumán. Výsledky současné studie ukazují, že CBD zabránil snížení celkové dendritické délky, počtu větví a hustoty neuronů umístěných v hipokampu způsobeném chronickým stresem (Manoela et al., 2018, s. 21).

5. Účinky na pohybové poruchy

Možný terapeutický účinek CBD na pohybové poruchy pocházel z poloviny 80. let. Consroe, Sandryk a Snider v otevřené studii roku 1986 potvrdili, že CBD (100 až 600 mg/den) mělo antidystonické účinky při podávání spolu se standardním lékem pěti pacientům se svalovou dystonií. U Huntingtonovy nemoci byla účinnost CBD zkoumána s malým počtem pacientů, avšak nebyla potvrzena ve srovnání s placebem. Tato oblast výzkumu byla opuštěna zřejmě v době, kdy se začaly objevovat neuroprotektivní účinky CBD na Parkinsonovu nemoc (Zuardi, 2008, s. 274).

Zájem o výzkum konopí byl obnoven v 90. letech ve spojitosti s popisem a klonováním specifických receptorů pro kanabinoidy (CB1 a CB2) v nervovém systému a následnou izolací anandamidu, endogenního kanabinoidu. V posledním desetiletí jsou studie o CBD zaměřeny zvláště na jeho protizánětlivý, antioxidační a neuroprotektivní účinek (Zuardi, 2008, s. 274).

6. Antioxidační a neuroprotektivní účinky

Koncem 90. let Hampson et al. prokázal, že CBD snižuje glutamátovou toxicitu zprostředkovanou některými receptory. Předchozí studie ukázaly, že toxicitě glutamátu lze předejít pomocí antioxidantů a že CBD může snížit oxidační poškození způsobené hydroperoxydy stejně jako jiné antioxidanty nebo i lépe. CBD chrání proti glutamátové neurotoxicitě lépe než askorbát nebo α -tokoferol (vitamin D), což naznačuje, že toto léčivo

je silným antioxidantem (Zuardi, 2008, s. 274).

Tato hypotéza se uplatňuje v léčbě Parkinsonovy choroby, kdy CBD poskytuje protekci před progresivní degenerací dopaminergních neuronů v substantia nigra a zároveň redukuje striatální atrofii (Garcia-Anrencibia, 2007 in Zuardi, 2008, s. 275).

Neuroprotektivní účinek v lidských bazálních gangliích byl naznačen silnou pozitivní korelací poměru N-acetylaspartát/ celkový kreatin a CBD v putamen / globus pallidum nalezené u rekreačních uživatelů konopí. To by mohlo posílit integritu neuronů a axonů v těchto oblastech. Antioxidační, neuroprotektivní a protizánětlivé účinky CBD se dle dalších studií mohou uplatňovat i na léčbě Alzheimerovy choroby (Zuardi, 2008, s. 275).

CBD má imunoregulační účinky, které snižují migraci leukocytů na nervový parenchym a aktivaci mikrogliaálních buněk v časných stádiích onemocnění. Imunoglobulin VCAM-1 se uvolňuje z endotelových buněk zvířat nakažených Theilerovým virem myši encefalomyelitidy (TMEV) a selektivně se váže na monocyty a lymfocyty, což způsobuje jejich větší adhezi k těmto endotelovým buňkám. Tento výzkum prokázal, že při léčbě CBD bylo zcela blokováno uvolňování VCAM-1 a tím i snižená adheze monocytů a lymfocytů. Imunosupresivní účinek CBD byl doprovázen poklesem exprese IL-1, což naznačuje, že způsob působení CBD zahrnuje omezení transmigrace imunitních buněk na CNS, stejně jako omezení zánětlivých procesů, ke kterým dochází po infekci TMEV (Mecha et al., 2013, s. 148-149).

Mechanismu neuroprotektce CBD nebylo dosud úplně porozuměno, ačkoli je zřejmé, že účinky léku nejsou omezeny na přímou modulaci neuronů, ale jsou rozšířeny na mikroglie a astrocyty. Snižování zánětlivých odpovědí mikroglie a astrocytů se ukázalo jako stěžejní složka neuroprotektivního procesu. CBD je silným regulátorem oxidativního stresu, hlavní příčiny neurodegenerace, protože odklízí kyslíkové radikály a snižuje peroxidaci lipidů (Kozela, Junknat a Vogel, 2017, s. 1).

Díky rozhodujícímu zapojení astrocytů do mozkové funkce o ně vzrostl zájem jako potenciální cíl pro neuroterapii. Bylo prokázáno, že jejich aktivita se účastní akutního zranění, neurodegenerace (mohou ovlivnit neuroplasticitu, učení a paměť), a doprovází neuropsychiatrické poruchy, např. drogovou závislost. Zjistilo se, že akumulace oxidativního stresu a chronického zánětu nervové tkáně v důsledku nedostatečné funkce astrocytů významně přispívá k degeneraci neuronů, k progresi kognitivních ztrát a motorického postižení. Farmakologická modulace reaktivních astrocytů byla proto navržena jako nástroj

pro tupé neuronální poškození a pro zpomalení průběhu onemocnění mozku (Kozela, Junknat a Vogel, 2017, s. 1).

7. Protizánětlivý účinek

Důkazy ukazují, že CBD působí jako imunomodulátor (Mechoulam et al., 2007) a vykazuje širokou škálu protizánětlivých vlastností, včetně inhibice IL-6 a protizánětlivých pochodů v mikrogliaálních buňkách (Kozela et al., 2010). Navíc CBD zlepšuje symptomatiku EAE tím, že snižuje zánět, mikrogliaální aktivitu a infiltraci leukocytů v míše (Kozela et al., 2011 in Mecha et al., 2013, s. 141-142).

Kolem roku 2000 některé studie ukázaly, že CBD může *in vitro* regulovat uvolňování TNF a potlačit produkci chemokinu lidskými β -buňkami (Formukong et al., 1998; Watzl et al., 1991; Srivastava et al., 1998), což dále vedlo ke studování jeho vlivu na revmatoidní artritidu. Údaje z této studie naznačují, že antiartritický účinek CBD je důsledkem kombinace imunosupresivního a protizánětlivého působení. Prokázala se i účinnost při chronických neuropatických bolestech snížením hyperalgezie na mechanický stimul sedacího nervu u potkanů. V těchto modelech zánětu se snížily plazmatické hladiny prostaglandinu E2, aktivita tkáňové cyklooxygenázy a tvorba oxidu dusnatého. Účinky potlačující buněčnou imunitní odpověď a produkci antiflogistických mediátorů mohou naznačovat užitečnost CBD u několika zánětlivých onemocnění (Zuardi, 2008, s. 275).

8. Léčba ischemie

U CBD byl také zkoumán účinek na ischemické srdeční onemocnění u potkanů, jimž byla přechodně na 30 minut blokována koronární arterie. Echokardiografie (EKG) ukázala konzervaci zkrácené frakce po sedmi denní léčbě CBD. Velikost infarktu byla snížena o 66 %, což je spojováno se snížením zánětu myokardu a snížením hladin IL-6. Tato studie však potvrdila kardioprotektivní účinek pouze *in vivo*, v izolovaných srdcích nebyl zjištěn žádný významný rozdíl (Zuardi, 2008, s. 275).

Podle Francouzské asociace regionálního zneužívání a závislosti na konopí existuje zvýšené riziko ischemické cévní mozkové příhody (CMP) související s kouřením marihuany a syntetických kanabinoidů. Ischemická mrtvice po konopí zasahuje častěji bazální ganglia a cerebellum, kde receptory CB1 a CB2 vykazují vyšší expresi. Na druhou stranu kanabinoidem zprostředkovaná aktivace receptorů CB1 a CB2 snižuje zánět a neuronální poranění při akutní ischemické CMP. Aktivace CB2 receptorů vykazuje ochranné účinky po ischemickém poškození a inhibuje progresi aterosklerotických plaků. Mezi hemoragickou mrtvicí a příjmem kanabinoidů nebyly zatím hlášeny žádné korelace (Marinelli et al., 2017,

s. 2).

Jiný způsob ochrany popisuje Mecha, podle něhož k účinkům CBD patří i inhibice rovnovážného nukleosidového přenašeče, která následně vedla ke zvýšení extracelulárního adenosinu (Carrier et al., 2006). Prostřednictvím adenosinových A2 receptorů se snížil zánět u modelů akutního zranění (Ribeiro et al., 2012) a zmírnily se následky při hypoxicko-ischemickém poškození mozku (Castillo et al., 2010 in Mecha et al., 2013, s. 142).

9. Léčba diabetes mellitus

Silný protizánětlivý účinek CBD, snižování tvorby cytokinů (IFN- γ a TNF- α) a inhibice proliferace T-buněk pozorované u experimentální artritidy vedlo k vyšetření možných účinků CBD na jiná autoimunitní onemocnění (Zuardi, 2008, s. 275).

Mechoulam et al. provedl studii, ve které léčba myši prostřednictvím CBD snížila incidenci onemocnění diabetem 1. typu. Z původních 86 % u neošetřených kontrolních myši se výskyt snížil na 30 %. Významně poklesla plazmatická hladina prozánětlivých cytokinů, IFN- γ a TNF- α a histologické vyšetření pankreatických ostrůvků ošetřených myši odhalilo významné snížení zánětu (Zuardi, 2008, s. 275).

CBD se v další studii z roku 2006 (El-Romessy et al.) ukázal jako užitečný pro možné komplikace diabetu. Většina z nich je spojena s patofyziologickými změnami vaskulatury. Mikrovaskulární komplikace zahrnují retinopatii a nefropatii, zatímco ateroskleróza je nejčastější makrovaskulární komplikace. Ochranné účinky CBD zabránily smrti sítnicových buněk a vaskulární hyperpermeabilitě diabetické sítnice. Navíc byl výrazně snížen oxidační stres a hladiny TNF- α , vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a intercelulární adhezní molekuly (Zuardi, 2008, s. 276).

10. Antiemetické působení

Léčba nauzey a zvracení spojená s chemoterapií byla jedním z prvních terapeutických použití konopí a kanabinoidů, které byly hodnoceny klinickými studiemi. V polovině sedmdesátých let Sallan, Zinberg a Frei (1975) ve své studii potvrdili, že delta-9-THC je účinné jako činidlo proti nevolnostem u pacientů po chemoterapii. V roce 1990 průzkum členů Americké společnosti pro klinickou onkologii zjistil, že více než 44 % respondentů již doporučilo užívání marihuany k potlačení zvracení alespoň jednomu onkologickému pacientovi léčeného chemoterapií (Zuardi, 2008, s. 276).

11. Protinádorové působení

Studie vlivu různých kanabinoidů na osm nádorových buněčných linií in vitro z roku 2006

(Ligresti et al.) jednoznačně ukázala, že z pěti testovaných přírodních sloučenin byl CBD nejsilnějším inhibitorem růstu rakovinných buněk. V této studii byly myším transplantované dvě odlišné nádorové buněčné linie, buňky rakoviny prsu a plic, injekčně aplikované do tlapky, které po léčbě metastazovaly přibližně třikrát méně (Zuardi, 2008, s. 276).

Jiná studie (Massi et al., 2004) prokázala, že CBD in vitro způsobuje inhibici z hlediska životaschopnosti gliomů, která byla zřejmá již 24 hodin po expozici CBD, a významně tlumil růst subkutánně implantovaných buněk lidského gliomu u nahých myší. Autoři také poprvé ukázali, že antiproliferativní účinek CBD koreluje s aktivací apoptózy, kterou mimo jiné vyvolal i u lidských myeloblastických leukemických buněk. Přesné mechanismy vlivu CBD na apoptózu rakovinných buněk však zatím nejsou jasné (Zuardi, 2008, s. 276).

1.2.3 Konopí a jeho užívání v České republice

Konopí pro léčebné použití je indikováno jako podpůrná léčba symptomů vznikajících v důsledku některých závažných onemocnění. Sušené samičí květy rostliny *Cannabis sativa* L. nebo *Cannabis indica* L. obsahují velké množství účinných složek, včetně THC a CBD. Legálně ho lze v ČR získat dovozem ze zahraničí, který kontroluje Ministerstvo zahraničí ČR – Inspektorát omamných a psychotropních látek, nebo vypěstované na území ČR, které spadá pod Státní ústav pro kontrolu léčiv (resp. pod Státní agenturu pro konopí pro léčebné použití) (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2010).

„Konopí je regulováno zejména zákonem o návykových látkách (167/1998 Sb.) a vyhláškou o stanovení podmínek pro předepisování, přípravu, distribuci, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití (236/2015 Sb.)“ (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2010). Dle aktuálně platné legislativy může být konopí předepsáno pouze lékařem-specialistou, a to na indikace uvedené v tabulce 2.

Tabulka 2 Indikace konopí v ČR (*Státní ústav pro kontrolu léčiv*, 2010).

Indikace	Specializovaná způsobilost lékaře
chronická neutišitelná bolest (zejména bolest v souvislosti s onkologickým onemocněním, bolest spojená s degenerativním onemocněním pohybového systému, systémovým onemocněním pojiva a imunopatologickými stavy, neuropatická bolest, bolest při glaukomu)	klinická onkologie radiační onkologie neurologie paliativní medicína léčba bolesti revmatologie ortopedie infekční lékařství vnitřní lékařství oftalmologie dermatovenerologie geriatrie
spasticita a s ní spojená bolest u roztroušené sklerózy nebo při poranění míchy, nebolestivá úporná spasticita zásadním způsobem omezující pohyb a mobilitu, nebo dýchání pacienta, mimovolné kinézy způsobené neurologickým onemocněním a další zdravotní komplikace, mající původ v neurologickém onemocnění, nebo úrazu páteře s poškozením míchy, či úrazu mozku, neurologický třes způsobený Parkinsonovou chorobou a další neurologické potíže dle zvážení ošetřujícího lékaře	neurologie geriatrie
nauzea, zvracení, stimulace apetitu v souvislosti s léčbou onkologického onemocnění nebo s léčbou onemocnění HIV	klinická onkologie radiační onkologie infekční lékařství dermatovenerologie geriatrie
Gilles de la Tourette syndrom	psychiatrie
povrchová léčba dermatóz a slizničních lézí	infekční lékařství dermatovenerologie geriatrie

1.3 Rehabilitace

U RS je rehabilitace velmi individuální a nelze ji provádět jako jednotný rehabilitační program. Dle převažujících obtíží se nejčastěji zaměřuje na spasticitu, svalovou sílu, porušenou svalovou koordinaci a důsledky ataxie. Rehabilitační program je sestaven s ohledem na fázi onemocnění, v níž se pacient momentálně nachází – tj. fáze stabilizace nebo náhlého zhoršení stavu (Horáček in Kolář, 2009, s. 380).

V případě, že je stav pacienta stabilizován, je doporučováno absolvování fyzioterapie alespoň jednou ročně a náležitá edukace. Je-li stav pacienta náhle zhoršen, je třeba se zaměřit na aktuálně vzniklé potíže a jejich prevenci. V této fázi jde především o polohování, respirační fyzioterapii a pasivní cvičení (Horáček in Kolář, 2009, s. 380).

1.3.1 Základní rehabilitační program

Lehký stupeň postižení

Hlavním problémem pacienta s lehkým neurologickým deficitem je snížení celkové výkonnosti a únavnost, ale ještě se neobjevuje motorická porucha, spasticita nebo ataxie. Terapie je proto zaměřena na zlepšení fyzické kondice pomocí aerobního cvičení, které vede ke zlepšení plicních funkcí, zvýšení koncentrace myoglobinu, zvýšení počtu mitochondrií a kapilarizace svalů, přispívá k efektivní srdeční činnosti a rychlejší regeneraci po fyzickém výkonu (Horáček in Kolář, 2009, s. 380).

Začíná se rozcvičkou, tzv. „zahřívací fází“, v délce asi 5-15 minut, kdy se aktivují a protahují svaly celého těla, aby byly připraveny na vyšší zátěž během dalších fází. Vlastní aerobní fáze zahrnuje aktivity dynamického a vytrvalostního rázu, jako je plavání, běh, jízda na kole či rotopedu ad., přičemž je nutné dodržovat danou intenzitu. Ta se stanoví pomocí spiroergometrického vyšetření, kde se z maximální spotřeby kyslíku při maximální zátěži určí 60 % srdeční frekvence a svalového výkonu (Horáček in Kolář, 2009, s. 380).

Je nezbytné, aby pacient cvičil pravidelně alespoň třikrát týdně a aby se s narůstající adaptabilitou také prodlužovala doba cvičení, např. na počátku zvládne pacient cvičit pouze 10 min, avšak tréninkem selepší jeho výdrž a může cvičit i 30 min. Adaptační změny přicházejí cca po 6 týdnech. Pro lepší toleranci zvýšené tělesné teploty po cvičení se osvědčil 10-15 min dlouhý pobyt v chladnější místnosti (Horáček in Kolář, 2009, s. 380).

Střední stupeň postižení

Obvykle se sem řadí pacienti s poruchami hybnosti, které narušují ADL a kvalitu lokomoce. Může jít o projevy slabosti, spasticity či ataxie, které se při terapii snažíme ovlivnit. Vhodnou terapii tvoří kombinace metod na neurofyzilogickém podkladě a metod analytických, popř. i manuálních technik (Horáček in Kolář, 2009, s. 380).

Snižování spasticity však nemusí být vždy žádoucí. Pokud paretické DKK nemají dostatečnou oporu, terapie může mít negativní dopad na kvalitu chůze a může dojít k podklesávání v kolenou (Horáček in Kolář, 2009, s. 380). Pro zlepšení pohybových možností, sebeobsluhy a usnadnění praktického života je někdy třeba zajistit pacientům ortopedické či protetické pomůcky. Výběr je v dnešní době velký, pacient však může být limitován cenou nebo částečným hrazením zdravotní pojišťovnou (Kaňovský, Bareš a Dufek, 2004, s. 345).

Těžký stupeň postižení

Obvykle se jedná o pacienty na invalidním vozíku s postižením stupně 7 a výše podle EDSS. Při stanovení terapeutického plánu je třeba vyhodnotit, který problém je dominantní a jakým způsobem lze dosáhnout jeho zmírnění. Někdy se podaří dosáhnout snížení spasticity a zlepšení pohyblivosti i u ireversibilního neurologického postižení, i když ne trvalého. Přesto má terapie velký význam psychologický. Ergoterapie pak pomáhá pacientům s nácvičkou sebeobsluhy na invalidním vozíku nebo na lůžku. Pokud je pacient imobilní, tak je cílem terapie prevence svalových a kloubních kontraktur (Horáček in Kolář, 2009, s. 380-381).

Lázeňská léčba

Indikace pro lázeňskou léčbu je dle doporučení neurologa nejčastěji po první atace RS a opakuje se každé 2 roky. Komplexní lázeňský program zahrnuje vodoléčebné procedury a pohybové aktivity, jejichž význam spočívá ve zlepšení motoriky pacienta a celkové fyzické i psychické kondice. Lázeňská léčba není možná v období ataky, u pacientů s relabujícími atakami do jednoho roku nebo při těžké ataxii či plegii (Horáček in Kolář, 2009, s. 380).

1.3.2 Vybrané metody fyzioterapie

Metody na neurofyziologickém podkladě

Základ pro rehabilitaci pacientů s RS tvoří metody na neurofyziologickém podkladě, které využívají jevu plasticity nervové tkáně a do jisté míry umožňují u lehkého a středně těžkého postižení funkční kompenzaci poškozených mozkových struktur. Dochází k adaptačním změnám a reorganizaci funkce CNS, tzn. ztracenou funkci lze nahradit i z jiné mozkové oblasti, která se na ní původně nepodílela (Horáček in Kolář, 2009, s. 380).

Terapie na neurofyziologickém podkladě vychází z poznatků o senzomotorice a je nutné, aby pacient pochopil fyziologické procesy, které se využívají k ovlivnění příznaků onemocnění. Taková terapie zahrnuje prvky motorického učení zaměřené na obratnost, optimalizaci provedení, správný timing svalové aktivace, adaptaci pohybu a využívá prvky habituace a senzitivace na opakující se podněty facilitačních technik (Horáček in Kolář, 2009, s. 380).

Existuje mnoho metod na neurofyziologickém podkladě, např. Bobath koncept, propioceptivní neuromuskulární facilitace (PNF) nebo senzomotorická stimulace, nejvíce se ale osvědčila Vojtova reflexní lokomoce (VRL). Stimulací určitých zón na těle lze při reflexním plazení či otáčení snížit spasticitu a následně aktivovat paretické svaly. K léčbě ataxie se často využívá Frenkelova metoda, kdy se pacient za zrakové kontroly učí

jednotlivé složky pohybu, které pak spojí do složitějšího úkonu. Cvičení probíhá nejprve vleže, pak v sedě a na konec ve stoje a se zavřenýma očima, to znamená od nejjednoduššího k nejtěžšímu. V závislosti na projevech onemocnění je vhodné metody kombinovat a přizpůsobit stavu pacienta (Horáček in Kolář, 2009, s. 380).

Analytické metody

Roztroušenou sklerózu provází již od počátku onemocnění nadměrná únava, která výrazně omezuje vykonávání aktivit doma i v zaměstnání. Zánět, demyelinizace a snížený metabolismus v CNS ovlivňují svalovou souhru a vedou ke zhoršení koordinace, k nerovnováze, slabosti či zvýšenému napětí svalů, a tím i ke zvýšení únavy. Kromě degenerativních procesů v CNS se na únavě podílí také snížená fyzická kondice, slabost respiračních svalů, bolest, deprese, poruchy spánku, nežádoucí účinky některých léků, přítomnost jiného onemocnění či zvýšená okolní teplota (Řasová, 2008, s. 6).

V takovém případě je vhodné k terapii využít analytické postupy, které jsou pro organismus méně energeticky náročné. K těm se řadí např. cvičení dle svalového testu a prvky metody dle Kenny, u nichž lze cvičit jednotlivé skupiny svalů bez zapojení synergistů (Horáček in Kolář, 2009, s. 380).

Hipoterapie a canisterapie

Hipoterapie je definována jako použití pohybu koně jako léčebné strategie fyzioterapeutů a logopedů k oslovení struktury a funkce těla, pohybových limitů a neúčasti pacientů. Tato strategie je začleněna do plánu péče za účelem dosažení funkčních výsledků. (Americká asociace hipoterapie, 2013 in Lindroth, Sullivan a Silkwood-Sherer, 2015, s. 575).

Poruchy rovnováhy a chůze u jedinců s RS mohou být následkem sníženého rozsahu pohybu, slabosti svalů trupu a DKK, potíží s koordinací, následkem spasticity, zmenšené vitální kapacity plic, poruchy senzorických funkcí nebo nedostatečné posturální kontroly z důvodu neschopnosti zpracovat senzorickou informaci (Cameron a Wagner, 2011; Cattaneo a Jonsdottir, 2009; Nelson, DiFabio a Anderson, 1995; Silkwood-Sherer a Warmbier, 2007 in Lindroth, Sullivan a Silkwood-Sherer, 2015, s. 575).

Jackson a kolektiv toto tvrzení o špatné posturální kontrole zkoumal pomocí senzorického organizačního testu (SOT) a zjistilo se, že většina pacientů s RS měla potíže s udržením rovnováhy při vyřazení zrakové kontroly, tzn. využitím pouze vestibulárního nebo somatosenzorického vstupu. Potíže pacientů se zvyšovaly v závislosti na slabém osvětlení nebo rušném prostředí, kde dochází ke konfliktu smyslových vjemů (Jackson et al., 2007 in Lindroth, Sullivan a Silkwood-Sherer, 2015, s. 575).

Hipoterapie vyžaduje neustálou reaktivitu nervosvalového systému na rytmický pohyb koně při chůzi. Nervový systém se navíc musí přizpůsobit vizuálním, vestibulárním a somatosenzorickým vstupům (Silkwood-Sherer, Killian, Long a Martin, 2012; Silkwood-Sherer a Warmbier, 2007 in Lindroth, Sullivan a Silkwood-Sherer, 2015, s. 575).

Lindroth, Sullivan a Silkwood-Sherer v roce 2015 účinnost hipoterapie potvrdili na třech pacientech s RS, jejichž EDSS skóre bylo v rozmezí 3-5,5. Každý z nich měl dvakrát týdně čtyřicetiminutovou terapii po dobu šesti týdnů. Testovány byly účinky terapie na zpracování vizuálních, somatosenzorických a vestibulárních vjemů, zejména na závislost vizuální kontroly při pohybu. Po absolvování bylo u všech účastníků pozorováno zlepšení rovnováhy, posturální stability a chůze (Lindroth, Sullivan a Silkwood-Sherer, 2015, s. 576-578).

Limity hipoterapie spočívají v tom, že pacient může na koni jezdit jen v období remise a nesmí dojít kprochladnutí ani k přehřátí. Nesmí se ani příliš přetěžovat, neboť takový stres by mohl vést ke zhoršení zdravotního stavu. Většina pacientů s RS má sklon k pasivitě a depresím, proto je potřeba výrazné povzbuzování a chválení od trenéra (Nerandžič, 2006, s. 102).

U pacientů s RS je možné i léčebné využití psů, jak z hlediska asistence při větší disabilitě, tak jako psychoterapeutický prostředek. Pes může být dobrým společníkem nemocného při jeho aktivitách, může hlídat a chránit svého pána. Svým způsobem života nutí člověka k procházkám při venčení, čímž lze udržovat fyzickou aktivitu a navazovat sociální kontakt s okolím. Pozitivním přínosem jsou také antidepresivní a antistresové účinky (Nerandžič, 2006, s. 34).

Robotická rehabilitace chůze

Robotická rehabilitační zařízení jsou obvykle založena na takzvaném fenoménu motorického učení, který je výsledkem intenzivních, opakujících se motorických činností zaměřených na úkoly, které vyžadují úsilí a pozornost pacienta. Dosavadní robotická rehabilitace se intenzivně podílí na získání schopnosti chodit nejen u pacientů s traumatickým poraněním mozku, míchy a CMP, ale také u těch s mozkovou obrnou, Parkinsonovou chorobou a RS. Jedním z hlavních cílů neurologických pacientů je zlepšení schopnosti chůze a díky těmto přístrojům jim je umožněno, aby trénovali aktivaci lokomočních center CNS a současně posílili posturální kontrolu (Calabro et al., 2016, s. 503).

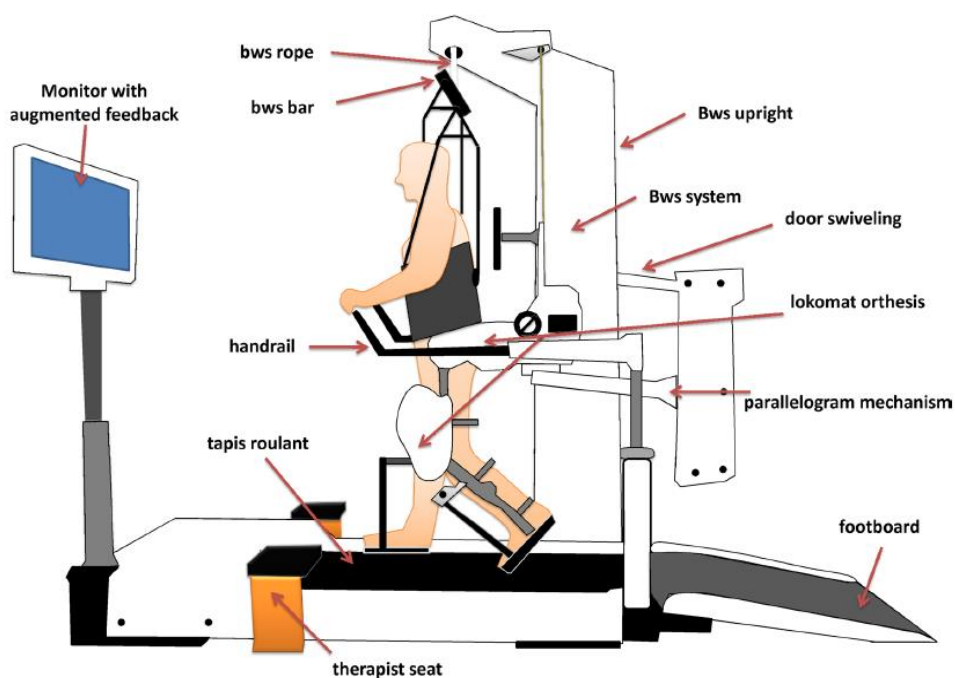
Za poslední dvě desetiletí došlo k pozoruhodnému posunu terapeutického přístupu neurorehabilitace, která považuje neuroplasticitu za základní vlastnost lidského mozku.

Zejména robotická rehabilitace chůze (gait robotic rehabilitation; RAGT), s nebo bez podpory tělesné hmotnosti (BWS; body weight support), umožňuje výhody nad rámec nadzemního tréninku, pokud jde o bezpečnost pacientů, menší strach z pádů, opakovatelnost a méně únavný motorický trénink. Současné údaje v literatuře o účinnosti neurorobotického výcviku u RS jsou však protichůdné, přestože se předpokládalo, že virtuální realita může pomoci zlepšovat motorické učení a plánování díky zapojení různých oblastí mozku (Russo et al., 2017, s. 2). RAGT v porovnání s konvenční terapií umožňuje imitovat téměř normální vzor chůze při vyšší rychlosti, větší překonané vzdálenosti a větší síle kolenních extenzorů (Straudi et al., 2018, s. 2).

Lokomat

Neurorobotická léčba se provádí pomocí přístroje Lokomat (viz obrázek 4), který sestává z pohyblivého chodníku a ortéz s integrovanými počítačově ovládanými lineárními pohony na každém kyčelním a kolenním kloubu, BWS a běžeckém pásu (Calabro et al., 2016, s. 49).

Lokomat optimalizuje senzory vstupů, které jsou důležité pro nácvik kroků, opakované cvičení a neuroplasticitu. Vodicí síla, rychlost a podpůrné mechanismy jsou nastaveny podle individuálních potřeb pacienta, aby optimalizovaly funkční trénink ve všech rovinách (Russo et al., 2017, s. 3). Cílem terapie je navození automatismu krokového cyklu u pacientů s vysokým stupněm motorického postižení. Vertikalizaci umožňuje závěsný aparát s vestou upevněnou kolem hrudníku a pánve (Kolářová et al., 2014, s. 122).



Obrázek 4 Lokomat (Calabro et al., 2016, s. 50).

Chodící pás Zebris

Chodící pás se zabudovanou silovou plošinou umožňuje jak analýzu krokového stereotypu, tak i jeho terapii. Nejprve pacient chodí po pohyblivém páse a jeho úkolem je zacílit stopy promítané na obrazovce před ním nebo přímo na chodícím páse. Informace o charakteristice chůze slouží jako výchozí parametry pro terapii, která využívá prvky virtuální reality. Pacient se např. snaží při chůzi vyhnout překážkám, které má před sebou na obrazovce (Kolářová et al., 2014, s. 49-50).

Armeo

Slouží k robotické rehabilitaci při poruše funkce horních končetin způsobené cerebrálními, spinálními, neurogenními nebo muskuloskeletárními onemocněními. Cílem terapie je především zlepšení motorické funkce, koordinace pohybu, prevence spasticity, kontraktur a úbytku svalové hmoty (Kolářová et al., 2014, s. 131).

Virtuální realita

Virtuální realita (VR) nabízí z hlediska motorického učení možnost vysoké intenzity tréninku, orientaci na plnění úkolů a multisenzorický feedback. Výzkum zaměřený na efektivitu virtuální reality v terapii chůze a rovnováhy u lidí s RS zkoumal několik aspektů: posturální kontrolu, funkční rovnováhu a rychlost chůze. Robinson et al. (2015), Prosperini et al. (2013) a Eftekharsadat et al. (2015) potvrdili zlepšení posturální kontroly, kdy však nebylo srovnání s jinou terapeutickou intervencí. Brichetto et al. (2013) a Thomas et al. (2017) udávají lepší výsledky VR ve srovnání s konvenčním výcvikem, ve třech jiných studiích se však tyto výsledky nepotvrdily (Casuso-Holgado et al., 2018, s. 4).

Výzkum funkční rovnováhy ve dvou případech účinnost VR oproti konvenční terapii rovnováhy nepotvrdil, avšak jiné studie (Brichetto et al., 2013; Kalron et al., 2016) zaznamenaly velké zlepšení. Souhrnná analýza nezaznamenala signifikantní účinek a výsledky vyšly ve prospěch standartní terapie. Z hlediska rychlosti chůze nebylo souhrnnou analýzou u VR zaznamenáno významné zlepšení ve srovnání se standartní terapií, vedle skupiny bez jakékoli intervence byly rozdíly u dvou studií ze třech (Casuso-Holgado et al., 2018, s. 4).

Signifikantní výsledky virtuální reality u pacientů s RS nezaznamenal ani Cano Porras et al. Někteří autoři navrhli, že VR by měla doplňovat konvenční terapii (Kalron et al., 2016; Nilsagard et al., 2013), jiní doporučovali použití VR jako její alternativu. Pouze Brichetto et al. (2013) uvádí vyšší efektivitu VR než konvenční terapie (Cano Porras, 2018, s. 4).

Arteterapie

Umění je přirozeně léčivé a vždy mělo úspěch v oblasti zdravotní péče (Lane, 2005 in Fraser a Keating, 2014, s. 330). Potenciální přínosy tvůrčí činnosti zahrnují růst sebevědomí, určitou kontrolu nad negativními myšlenkami, pocity stresu a rozvoj fyzických a kognitivních dovedností (Griffiths, 2008 in Fraser a Keating, 2014, s. 330).

Roku 2010 Fraser a Mahoney zjistili, že u žen s RS dochází k významnému vztahu mezi úrovní postižení a sebeúctou, soběstačností a nadějí. Strategie pro posílení sebeúcty zahrnují podporu účasti a zapojení jednotlivců s RS do programů a aktivit. Jejich efekt spočívá v posílení pozitivního chování, pochválení a pomoci při dosahování cílů. Pocit sounáležitosti s ostatními a podpora obnoveného duchovního já prostřednictvím umění, hudby a poezie dává pacientům s RS pocit naděje (Fraser a Mahoney, 2010 in Fraser a Keating, 2014, s. 331).

Studie Reynoldse a Piora (2003) zkoumající význam textilního umění u žen s chronickým onemocněním uvedl, že činnost pacientkám poskytla rozptýlení myšlenek na nemoc, možnost vyjádřit smutek, vyplnění pracovního místa, pocit výběru a kontroly a zvýšení soustředěnosti (Reynolds a Prior, 2003 in Fraser a Keating, 2014, s. 331).

Skupina pacientů s RS účastníci se programu výtvarného umění odpověděla, že se jim líbilo trávit čas spolu s ostatními, mít příležitost být tvůrčí, učit se nové dovednosti, uvolnit se a užívat si, sdílet pocity a zkušenosti, moci pracovat v pohodlném tempu a zlepšit budování sebeúcty. Po dokončení studie chtěli účastníci pokračovat jako skupina (Fraser a Keating, 2014, s. 334).

1.3.3 THC: CBD Sativex oromucosal spray a jeho benefit ve fyzioterapii

Sativex oromucosal spray je k dostání pouze na předpis lékaře. Dostupný je zatím jen v zahraničí, do ČR není podle Státního ústavu pro kontrolu léčiv v rámci souběžné distribuce dovážen (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2010).

THC: CBD orální sprej je indikován jako léčba pro zlepšení symptomů u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou spasticitou, kteří nereagovali adekvátně na jiné léky proti spasticitě a kteří prokázali klinicky významné zlepšení symptomů souvisejících se spasticitou během počáteční studie léčby (Izquierdo, 2017, s. 8).

a) Antispastické účinky

Nabiximol (obchodní název Sativex) je orální sprej obsahující 1:1 THC: CBD odvozené z klonované rostliny *Cannabis sativa*. Hlavní účinná látka-THC, působí jako částečný agonista na lidských kanabinoidních receptorech (CB1 a CB2) a může modulovat účinky

excitačních glutamátových a inhibičních GABA (gamma-aminobutyric acid) neurotransmitterů, což vede k svalové relaxaci, která je zodpovědná za zmírnění spasticity (Russo et al., 2017, s. 2).

THC a CBD mají komplementární účinky závislé na dávce. THC může být svalový relaxant, antiemetikum a stimulant chuti k jídlu, zatímco CBD může být analgetický, anxiolytický a antikonvulzivní. Při vysokých dávkách je THC psychoaktivní a CBD neuroprotektivní. Kombinace v nízkých dávkách využívá těchto synergických interakcí, což vede ke snížení psychoaktivních účinků a zlepšení antispastických účinků. THC: CBD sprej je standardizován tak, aby byla zajištěna čistota a stabilita, a minimalizuje psychoaktivní účinky spojené s vysokými plazmatickými hladinami THC a dalšími riziky vyskytujícími se při kouření konopí (Izquierdo, 2017, s. 8).

Podle Linkera, který ve svém článku z roku 2017 srovnává výzkumy z Německa, Velké Británie, Švýcarska a Itálie, se ukázala účinnost THC: CBD spreje už během prvních čtyř týdnů užívání, kdy se spasticita zlepšila o více než 20 % u skupiny pacientů, z nichž asi polovina byla vůči předchozí léčbě spasticity rezistentní. Po 3 měsících bylo dosaženo zlepšení o $\geq 30\%$ u skupiny, kterou ze 74 % tvořili jedinci původně odpovídající na léčbu spasticity. Následující vývoj v podmínkách klinické praxe ukázal počáteční míru odpovědi na THC: CBD sprej u pacientů s RS se spasticitou $\geq 70\%$, ve 3 měsících asi 55 % a po 6 měsících 60,5 % (Linker, 2017, s. 1).

U 20 pacientů s RS se středně závažnou až závažnou spasticitou byla provedena trojrozměrná analýza chůze. V průběhu 1 měsíce užívání THC: CBD spreje bylo zjištěno signifikantní zlepšení rychlosti chůze, délky kroku a kadence oproti výchozím hodnotám. Byla zlepšena rotace v kyčelních kloubech a větší rozsah pohybu v kolenních kloubech, což zřejmě souvisí se zlepšením pružnosti kosterních svalů potvrzené na elastografii (Linker, 2017, s. 2).

Existuje rostoucí důkaz, že souvislost mezi RAGT a specifickou antispastickou terapií (jako tizanidin) je účinná při zlepšování rychlosti cvičení u lidí s poraněním míchy ve srovnání se samotným Lokomatem. Vzhledem k účinkům Sativexu na modulaci kortikální plasticity se předpokládá, že jeho současné užívánílepší funkční výsledek a posílí RAGT efektivním zlepšením chůze a rovnováhy (Russo et al., 2017, s. 4).

Zatím nebyl zjištěn přesný mechanismus antispastického účinku související s kanabinoidy. Roli hraje pravděpodobně aktivita receptorů CB1 a CB2, které se nacházejí

ve vysokých koncentracích v cerebellu a substantia nigra. Jiné hypotézy zahrnují sníženou percepci svalové křeče, euforie a placebo efekt (Yuan et al., 2017, s. 439).

b) Analgetické účinky

Studie z roku 2016 podporuje účinnost přípravku Sativex při bolestech u RS, protože podle hodnocení pacientů 1 měsíc užívání léku úspěšně snížil bolesti a zlepšil kvalitu jejich života. Úloha přípravku Sativex při úlevě od bolesti není překvapivá, protože receptory CB1 se nacházejí ve strukturách modifikujících nocicepci. Navíc bylo prokázáno, že Sativex může působit na $\alpha 3$ -podjednotku glycinového receptoru (non-CB-receptoru), o němž se předpokládá, že hraje důležitou roli při anti-nociceptivním procesu (Russo et al., 2016, s. 1151).

U pacientů trpících centrální neuropatickou bolestí, kteří přestali užívat THC: CBD sprej, nebyl prokázán abstinenční syndrom, i přes prodloužené období léčby. Zjistilo se, že u pacientů rezistentních na běžnou analgetickou léčbu vykazoval THC: CBD sprej vysokou účinnost. Randomizované ukončení užívání THC: CBD spreje uspíšilo zhoršení bolesti u skupiny s placebem, u ostatních přetrvál efekt léku mnohem déle (Langford et al., 2012, s. 997).

c) Rizika spojená s užíváním léčiv obsahujících kanabinoidy

Modifikace krevního tlaku je jedním z nejdůležitějších kanabinoidních účinků, který by měl být vzat v úvahu u pacientů s předchozí hemoragickou mrtvicí nebo u pacientů disponovaných k intrakraniálnímu krvácení. Kanabinoidy jsou skutečně schopny vyvolat kolísání krevního tlaku, které je potenciálně škodlivé pro pacienty s rizikem krvácení. Ischemická choroba není zahrnuta mezi kontraindikacemi orálního spreje (Marinelli, 2017, s. 2).

Pokud jde o nežádoucí účinky léčiva Sativex, byl hlášen velmi nízký výskyt psychiatrických poruch s klinickým významem (6 %). Nebyla hlášena závislost nebo zneužití. Při zjišťování, zda má tento lék vliv na řízení automobilu, se u 2 % pacientů schopnosti zhoršily a u 7 % naopak zlepšily (Linker, 2017, s. 1).

Po jednom měsíci užívání přípravku byly nejčastěji hlášenými vedlejšími účinky závratě, sucho v ústech, nevolnost a slabost. Nebyly pozorovány žádné významné změny krevního tlaku, hmotnosti, teploty a krevních testů (Russo et al., 2016, s. 1150).

Závěr

Tato práce je sumarizací zjištěných informací o vzniku a průběhu RS, o možnostech rehabilitace pacientů s RS a o kanabidiolu a jeho působení na organismus. V první kapitole byla shrnuta dosud zjištěná fakta o etiologii RS, jejím výskytu, mechanismu patofyziologie, byly popsány dosud známé druhy onemocnění a jeho diagnostika a léčba. Z této kapitoly jsou podle mého názoru nejvýznamnější informace o patofyziologii, protože díky nim lze pochopit mechanismus léčby a účinku kanabinoidů, které jsou vypsány v následující kapitole.

Konkrétně kanabidiol, CBD, byl dříve zkoumán pro své antipsychotické, antiepileptické, sedativní a anxiolytické účinky, avšak nyní je středem zájmu jeho protizánětlivý, imunomodulační a neuroprotektivní účinek. Ukázalo se, že při roztroušené skleróze a dalších neurodegenerativních onemocněních snižuje průnik lymfocytů a monocytů přes hematoencefalickou bariéru a současně snižuje zánětlivou odpověď mikroglíí a astrocytů na antigen. Kromě toho má jeho preventivní užívání neuroprotektivní účinek na bazální ganglia, protože odstraňuje kyslíkové radikály a snižuje glutamátovou toxicitu. Uplatňuje se proto i v léčbě Parkinsonovy nebo Alzheimerovy choroby.

CBD však momentálně nepatří k současné standardní léčbě RS. Lékaři z České republiky mohou pacientům předepsat pouze sušené květy z rostliny *cannabis sativa*, které jim však pomáhají hlavně proti bolestem a depresím. Ve světě existuje lék, který obsahuje kombinaci CBD a THC, s názvem „Sativex oromucosal spray“, není však do ČR distribuován. Přesto je mnoha studii vyzdvižen jeho blahodárny efekt na tlumení spasticity a bolesti. Tyto poruchy mají velký vliv na hybnost a psychiku, tedy i na rehabilitaci. Proto je poslední část práce věnována nejen možnostem fyzioterapie v léčbě RS, ale také souhrnu studií o Sativexu a jeho vlivu na rehabilitaci.

Cílem této bakalářské práce bylo zjistit benefit CBD při rehabilitaci pacientů s RS. Podle informací vyplývajících z výzkumů je těchto benefitů více. Jedním z nich je neuroprotektce, a i když jejímu principu nebylo zcela porozuměno, byly tyto účinky u CBD potvrzeny studii a vysvětleny několika mechanismy. CBD reguluje oxidativní stres v nervovém parenchymu a tím i zlepšuje podmínky pro neuroplasticitu, současným protizánětlivým působením snižuje infiltraci zánětlivých leukocytů do míchy, snižuje prostupnost hematoencefalickou bariérou a tlumí zánětlivou odpověď astrocytů a mikroglíí. CBD také podporuje produkci antiflogistických mediátorů, takže účinkuje jako imunosupresivum, a tím se uplatňuje i v léčbě dalších autoimunitních onemocnění,

např. revmatoidní artritidy.

Ve fyzioterapii se uplatňuje i THC, protože se váže na receptory některých mozkových struktur. Jako agonista CB1 receptorů, které se nacházejí ve strukturách modifikujících nocicepci, snižuje neuropatickou bolest. Prostřednictvím vazby na CB2 receptory moduluje účinky excitačního glutamátového a inhibičního GABA neurotransmiteru, což vede ke svalové relaxaci, která je zodpovědná za zmírnění spasticity. Zmírnění spasticity a zlepšení pružnosti svalů se tak promítá i např. v robotické rehabilitaci chůze, zvětšují se rozsahy pohybu zejména v DKK a může se urychlit i proces automatizace krokového cyklu, protože CBD má pozitivní vliv na neuroplasticitu mozkové tkáně.

Pro rehabilitaci je tedy významné zpomalení progresu onemocnění, snížení bolesti, spasticity, v důsledku toho i snížení únavy a zlepšení psychické kondice. Pacient, který se cítí lépe po fyzické i psychické stránce, pak bude mít mnohem větší chuť spolupracovat a rehabilitační léčba bude probíhat rychleji a efektivněji.

Referenční seznam

- AMBLER, Z. 2006. *Základy neurologie* (6., přepracované a doplněné vydání). Praha: Galén. ISBN 80-7262-433-4.
- CALABRÒ, R. S., CACCIOLA, A., BERTÈ, F., MANULI, A., LEO, A., BRAMANTI, A., NARO, A., MILARDI, D., BRAMANTI, P. 2016. Robotic gait rehabilitation and substitution devices in neurological disorders: where are we now? *Neurological Sciences* [online]. 37(4), 503-514 [cit. 2018-04-26]. Dostupné z: DOI 10.1007/s10072-016-2474-4. ISSN 1590-1874.
- CANO PORRAS, D., SIEMONSMA, P., INZELBERG, R., ZEILIG, G., PLOTNIK, M. 2018. Advantages of virtual reality in the rehabilitation of balance and gait. *Neurology* [online]. 1-10 [cit. 2018-05-02]. Dostupné z: DOI 10.1212/WNL.0000000000005603. ISSN 0028-3878.
- CASUSO-HOLGADO, M. J., MARTÍN-VALERO, R., CARAZO, A. F., MEDRANO-SÁNCHEZ, E. M., CORTÉS-VEGA, M. D., MONTERO-BANCALERO, F. J. 2018. Effectiveness of virtual reality training for balance and gait rehabilitation in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation* [online]. 026921551876808, 1-15 [cit. 2018-04-29]. Dostupné z: DOI 10.1177/0269215518768084. ISSN 0269-2155.
- FOGAÇA, M. V., CAMPOS, A. C., COELHO, L. D., DUMAN, R. S., GUIMARÃES, F. S. 2018. The anxiolytic effects of cannabidiol in chronically stressed mice are mediated by the endocannabinoid system: Role of neurogenesis and dendritic remodeling. *Neuropharmacology* [online]. 135:22-33.[cit. 2018-03-18]. Dostupné z: DOI 10.1016/j.neuropharm.2018.03.001. ISSN 00283908.
- FRASER, C., KEATING, M. 2014. The Effect of a Creative Art Program on Self-Esteem, Hope, Perceived Social Support, and Self-Efficacy in Individuals With Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*[online]., 46 (6), 330-336 [cit. 2018-04-27]. Dostupné z: DOI 10.1097/JNN.0000000000000094. ISSN 0888-0395.
- HAKL, M. 2013. *Léčba bolesti: současné přístupy k léčbě bolesti a bolestivých syndromů* (2., dopl. vyd.). Praha: Mladá fronta. ISBN 978-80-204-2902-5.

- HAVRDOVÁ, E. 2009. *Roztroušená skleróza: průvodce ošetřujícího lékaře* (2., rozš. vyd.). Praha: Maxdorf. Farmakoterapie pro praxi. ISBN 978-80-7345-187-5.
- HROMÁDKOVÁ, J. 1999. *Fyzioterapie*. Praha: H & H. ISBN 80-86022-45-5.
- IZQUIERDO, G. 2017. Multiple sclerosis symptoms and spasticity management: new data. *Neurodegenerative Disease Management* [online]. 7 (6), 7-11 [cit. 2018-03-26]. Dostupné z: DOI 10.2217/nmt-2017-0034. ISSN 1758-2024.
- JEDLIČKA, P., KELLER, O. 2005. *Speciální neurologie*. Praha: Galén. ISBN 80-7262-312-5.
- KAŇOVSKÝ, P., BAREŠ, M., DUFEK, J. 2004. *Spasticita: mechanismy, diagnostika, léčba*. Praha: MAXDORF. Jessenius. ISBN 80-7345-042-9.
- KOLÁŘ, P. 2009. *Rehabilitace v klinické praxi*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-657-1.
- KOLÁŘOVÁ, B., MARKOVÁ, M., STACHO, J., SZMEKOVÁ, L. 2014. *Počítačové a robotické technologie v klinické rehabilitaci - možnosti vyšetření a terapie*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4266-2.
- KOZELA, E., JUKNAT, A., VOGEL, Z. 2017. Modulation of Astrocyte Activity by Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 18 (8), 1669 [cit. 2018-04-07]. Dostupné z: DOI 10.3390/ijms18081669. ISSN 1422-0067.
- LANGFORD, R. M., MARES, J., NOVOTNA, A., VACHOVA, M., NOVAKOVA, I., NOTCUTT, W., RATCLIFFE, S. 2013. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology* [online]. 260 (4), 984-997 [cit. 2018-04-16]. Dostupné z: DOI 10.1007/s00415-012-6739-4. ISSN 0340-5354.
- LINKER, R. 2017. What's new in multiple sclerosis spasticity research? Poster session highlights. *Neurodegenerative Disease Management* [online]. 7 (6), 51-53 [cit. 2018-04-16]. Dostupné z: DOI 10.2217/nmt-2017-0043. ISSN 1758-2024.

- LINDROTH, J. L., SULLIVAN, J. L. a SILKWOOD-SHERER, D. 2015. Does hippotherapy effect use of sensory information for balance in people with multiple sclerosis? *Physiotherapy Theory and Practice*[online]. 31(8), 575-581 [cit. 2018-04-26]. Dostupné z: DOI 10.3109/09593985.2015.1067266. ISSN 0959-3985.
- MANISCALCO, G. T., APONTE, R., BRUZZESE, D., GUARCELLO, G., MANZO, V., NAPOLITANO, M., MOREGGIA, O., CHIARIELLO, F., FLORIO, C. 2018. THC/CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis overactive bladder: a pilot prospective study. *Neurological Sciences* [online]. 39 (1), 97-102 [cit. 2018-04-16]. Dostupné z: DOI 10.1007/s10072-017-3148-6. ISSN 1590-1874.
- MARINELLI, L., BALESTRINO, M., MORI, L., PUCE, L., ROSA, G. M., GIORELLO, L., CURRA, A., FATTAPPOSTA, F., SERRATI, C., GANDOLFO, C., ABBRUZZESE, G. TROMPETTO, C. 2017. A randomised controlled cross-over double-blind pilot study protocol on THC: CBD oromucosal spray efficacy as an add-on therapy for post-stroke spasticity. *BMJ Open* [online]. 7, 1-6 [cit. 2018-03-15]. Dostupné z: DOI 10.1136/bmjopen-2017-016843. ISSN 2044-6055.
- MECHA, M., FELIÚ, A., IÑIGO, P. M., MESTRE, L., CARRILLO-SALINAS, F. J., GUAZA, C. 2013. Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A_{2A} receptors. *Neurobiology of Disease* [online]. 59, 141-150 [cit. 2018-03-16]. Dostupné z: DOI 10.1016/j.nbd.2013.06.016. ISSN 09699961.
- MORSCH, M., PROTTI, D. A., CHENG, D., BRAET, F., CHUNG, R. S., REDDEL, S. W., PHILLIPS, W. D. 2018. Cannabinoid-induced increase of quantal size and enhanced neuromuscular transmission. *Scientific Reports* [online]. 8, 1-8 [cit. 2018-03-20]. Dostupné z: DOI 10.1038/s41598-018-22888-4. ISSN 2045-2322.
- MYHR, K. M., MÄURER, M., GINÉS, M., ESPOSITO, F., LINKER, R. 2017. Break-out session highlights. *Neurodegenerative Disease Management* [online]. 7 (6), 45-49 [cit. 2018-04-18]. Dostupné z: DOI 10.2217/nmt-2017-0042. ISSN 1758-2024.
- MÜCKE, M., PHILLIPS, T., RADBRUCH, L., PETZKE, F., HÄUSER, W. 2018. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic*

- Reviews* [online]. 3, 1-102 [cit. 2018-04-22]. Dostupné z: DOI 10.1002/14651858.CD012182.pub2. ISSN 14651858.
- NERANDŽIČ, Z. 2006. *Animoterapie, aneb, Jak nás zvířata umí léčit: praktický průvodce pro veřejnost, pedagogy i pracovníky zdravotnických zařízení a sociálních ústavů*. Praha: Albatros, Albatros Plus. ISBN 80-00-01809-8.
- PFEIFFER, J. 2007. *Neurologie v rehabilitaci: pro studium a praxi*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-1135-5.
- ROTSTEIN, D. L., CHEN, H., WILTON, A. S., KWONG, J. C., MARRIE, R. A., GOZDYRA, P., KRYSKO, K., M., KOPP, A., COPEL, R., TU, K. 2018. Temporal trends in multiple sclerosis prevalence and incidence in a large population. *Neurology* [online]. 90 (16), e1435-e1441 [cit. 2018-04-26]. Dostupné z: DOI 10.1212/WNL.0000000000005331. ISSN 0028-3878.
- RUSSO, M., DATTOLA, V., LOGIUDICE, A. L., CIURLEO, R., SESSA, E., DE LUCA, R., BRAMANTI, P., BRAMANTI, A., NARO, A., CALABRO, R. S. 2017. The role of Sativex in robotic rehabilitation in individuals with multiple sclerosis. *Medicine* [online]. 96 (46), 1-5 [cit. 2018-04-19]. Dostupné z: DOI 10.1097/MD.00000000000008826. ISSN 0025-7974.
- RUSSO, M., NARO, A., LEO, A., SESSA, E., D'ALEO, G., BRAMANTI, P., CALABRÒ, R. S. 2016. Evaluating Sativex® in Neuropathic Pain Management: A Clinical and Neurophysiological Assessment in Multiple Sclerosis. *Pain Medicine* [online]. 17 (6), 1145-1154 [cit. 2018-04-11]. Dostupné z: DOI 10.1093/pm/pnv080. ISSN 1526-2375.
- ŘASOVÁ, K. 2008. *Možnosti fyzioterapie v léčbě roztroušené sklerózy mozkomíšní* (2. vydání). Praha: Unie Roska - Česká MS společnost. ISBN 978-80-254-3704-9.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. 2010. *Konopí pro léčebné použití*[online]. [cit. 2018-04-27]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/konopi-pro-lecebne-pouziti>.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. 2010. SATIVEX OROMUCOSAL SPRAY, SPR SOL 2X10ML [online]. [cit. 2018-27-04].

Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0177554&tab=charges>.

STRAUDI, S., MANFREDINI, F., LAMBERTI, N., ZAMBONI, P., BERNARDI, F., MARCHETTI, G., PINTON, P., BONORA, M., SECCHIERO, P., TISATO, V., VOLPATO, S., BASAGLIA, N. 2017. The effectiveness of Robot-Assisted Gait Training versus conventional therapy on mobility in severely disabled progressive Multiple sclerosis patients (RAGTIME): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [online]. 18 (1), [cit. 2018-04-26]. Dostupné z: DOI 10.1186/s13063-017-1838-2. ISSN 1745-6215.

YUAN, J. T., TELLO, T. L., HULTMAN, C., BARKER, C. A., ARRON, S. T., YOM, S. S. 2017. Medical marijuana for the treatment of vismodegib-related muscle spasm. *JAAD Case Reports* [online]. 3 (5), 438-440 [cit. 2018-04-17]. Dostupné z: DOI 10.1016/j.jdc.2017.06.012. ISSN 23525126.

ZUARDI, A. W. 2008. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista Brasileira de Psiquiatria* [online]. 30 (3), 271–280 [cit. 2018-03-05]. Dostupné z: DOI 10.1590/S1516-44462008000300015. ISSN 1809-452X.

Seznam zkratek

ADL	activities of daily living; běžné denní aktivity
BBB	blood-brain barrier; hematoencefalická bariéra
BWS	body weight support, podpora tělesné hmotnosti
CBD	cannabidiol
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervový systém
DKK	dolní končetiny
EAE	experimentální alergická encefalitida
EDSS	expanded disability status scale; Kurtzkeho škála míry disability
IFN	interferon
IL	interleukin
IU	mezinárodní jednotka
MR	magnetická rezonance
RAGT	gait robotic rehabilitation; robotická rehabilitace chůze
RS	roztoušená skleróza
THC	delta-9-tetrahydrocannabinol
TMEV	Theilerův vir myši encefalitidy
TNF	tumor nekrotizující faktor
VR	virtuální realita

Seznam tabulek

Tabulka 1 Faktory zhoršující spasticitu a důsledky spasticity (Myhr et al., 2017, s. 47-48)...	17
Tabulka 2 Indikace konopí v ČR (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2010).	28

Seznam obrázků

Obrázek 1 Rizikové faktory a modifikátory RS (Myhr et al., 2017, s. 46).....	10
Obrázek 2 Incidence RS v Ontariu 1996-2013 (Rotstein et al., 2018, s. 3).....	11
Obrázek 3 Mortalita na RS v Ontariu 1995-2013 (Rotstein et al., 2018, s. 4).	11
Obrázek 4 Lokomat (Calabro et al., 2016, s. 50).....	33