



STANDARD DIAGNOSTIKY A LÉČBY SYNDROMU CHRONICKÉ ÚNAVY (CFS)

Pro klinickou praxi

Návrh předložil Ministerstvu zdravotnictví
Petiční výbor ME/CFS – ČR ve složení:
Ing. Jana Outratová CSc.
Mgr. Alena Kostrejšová Dis.
Ing. Danuše Nedělová
Lenka Králová

-Podepsána pověřená zástupkyně Petičního
výboru ME/CFS – ČR
Lenka Králová v.r.
autoriz. elektron. podpis

30.7.2008



STANDARD DIAGNOSTIKY A LÉČBY SYNDROMU CHRONICKÉ ÚNAVY (CFS)

čl. 1 Obecná ustanovení

Únava:

Únava bývá popisována jako fyzická - svalová únava vnímaná jako tíha, slabost, případně bolest nebo tuhnutí kosterních svalů, zejm. končetin. Projevuje se poklesem svalové síly, ztrátou výdrže, vyčerpané svaly mají sklon k třesu a křečím. Duševní únavu charakterizuje pocit vyčerpání, ztráta koncentrace, zhoršení paměti, ospalost, zvýšená špavost. Nejběžnější je kombinovaná únava zahrnující obojí - duševní i fyzickou složku. Únavu lze považovat za normální, je-li výsledkem plné denní zátěže, ať již duševní nebo tělesné, tedy je-li adekvátní překonané zátěži či podanému výkonu.

Přirozená, byť velká, únava by měla po přerušení své vyvolávající příčiny při dostatečném uvolnění, odpočinku a kvalitním vyspání ustoupit během několika hodin až jednoho, dvou dnů. Trvá-li únava déle než několik dnů, neodpovídá-li vynakládané námaze nebo je provázena dalšími příznaky, může jít o signál onemocnění nebo poruchy organismu, a to by mělo vzbudit pozornost (44,45).

Prolongovaná únava, chronická únava a idiopatická chronická únava: Prolongovaná únava je v souladu s Fukudou a spol. definována jako subjektivně vnímaná únava, trvající 1 měsíc a déle. Chronická únava je perzistující nebo opakovaně se vracející stav, který trvá 6 po sobě jdoucích měsíců. Idiopatická chronická únava je charakterizována jako stav provázený klinicky potvrzenou, etiologicky nevysvětlenou chronickou únavou (trvající min. 6 měs.), přičemž pacient nesplňuje kritéria pro CFS (1,45). Pacienti s CFS trpí abnormální chronickou únavou, omezující veškeré jejich dosavadní aktivity o 50 a více %. Tato výrazná chronická únava jako významný klinický projev syndromu chronické únavy musí mít definovaný začátek. U pacientů s CFS je typicky poškozen běžný model únavy a bolesti vztahující se ke kauzální akci, kdy spánkem a odpočinkem nedochází k vyrovnávání biologických rytmů organismu a k regeneraci sil (1). Zvláště těžké stavy chronické únavy provázejí neurologické nemoci. Nejvíce zneschopňující vedle syndromu chronické únavy jsou u roztroušené sklerózy, postpoliomyelitidy, myastenien gravis nebo stavu po mrtvici (3,44).

Syndrom chronické únavy (1,2,4,5):

Syndrom chronické únavy – syndrome fatigue chronic (dále jen CFS) je získané, organické, patofyziologické, multisystémové onemocnění, které se vyskytuje sporadicky i v epidemiích. Chronická únava nesmí být zaměněna s CFS, protože "únava" při CFS reprezentuje patofyziologické vyčerpání a je jen jedním z mnoha symptomů, které mohou pacienta invalidizovat více než tato únava. Přesvědčivý výzkumný důkaz fyziologických a biochemických abnormalit (více než 3.000 výzkumných studií) rozpoznává CFS jako zřetelnou biologickou klinickou nemoc. Nejedná se o formu deprese nebo hypochondrie. U pacientů s CFS byla zjištěna řada biologických abnormalit, avšak zatím není zcela jasné, jak přispívají k onemocnění. Jsou-li příčinou nebo následkem. Pojem „syndrom“ znamená typickou kombinaci symptomů určitého onemocnění. Řecký původ slova syndrom je složen z částí „syn-“, což znamená „spolu“ a „-drom“ s významem "(běžecká) dráha." Odtud rovněž vychází nutnost popsat dráhy symptomů a sledovat symptomové komponenty pacientova syndromu. Pro klinického lékaře je důležité sledovat dynamiku celého klastru symptomů v jejich interakci dodatečných efektech a rozvracující účinky nemoci na život pacienta po delší časové období (1,2,5).

Symptomy CFS jsou založeny převážně na imunitní, neurologické a endokrinní dysfunkci. CFS je tedy oborově multimedicínské onemocnění s mnoha různými zdravotními negativními projevy, jež mohou zasahovat do těchto specializovaných lékařských oborů: imunologie – alergologie – infekčních nemocí – ORL – neurologie – interny – kardiologie – endokrinologie – gastroenterologie – revmatologie (1,2,45,46,47).

CFS může být invalidizující (1,2,5,46).

Klasifikace CFS :

V Mezinárodní klasifikaci nemocí MKN – 10 Světové zdravotnické organizace je CFS od r. 1994 zaříděn v jejím třetím svazku v kapitole VI Nemoci nervové soustavy pod kódem G 93.3. Ekvivalentními diagnózami jsou postvirový únavový syndrom (PVFS), benigní myalgická encefalomyelitida (ME) (2).

Vymezení obsahu standardu:

Standard diagnostiky a léčby syndromu chronické únavy specifikuje statický výčet symptomů, kritéria a objektivní příznaky i kritické dynamické subjektivní znaky tak, jak je prožívají pacienti. Pro usnadnění komplexního a integrovaného přístupu k CFS jsou zde publikovány nejen diagnostické a léčebné postupy, ale i krátký přehled výzkumu a posudková hlediska.

čl. 2

Etiologie, Epidemiologie, Shrnutí výzkumu

Etiologie (1)

I když je etiopatogeneze navržena jako multifaktoriální, významná je hypotéza o spuštění nemoci virovou infekcí. Byla zkoumána celá řada virů a dalších infekčních agens, například Epstein-Barrové virus (8,9,10,11,12), Lidský herpesvirus -6 a 7 (13,14,15,16,17), Enterovirus (18,19), Cytomegalovirus (20,21,22), Lentivirus (23), Chlamydie (24) a Mycoplasmy (25,26). Nálezy jsou smíšené a neexistuje přesvědčivá podpora pro jediný patogen. Protože se zachytávání protilátkových titrů ve standardních laboratorních testech obvykle věnuje neporušeným virům nebo jednotlivému virovému polypeptidu, neúplné nebo mutované patogenní replikace mohou zůstat neodhalené.

Není jasné, zda patogeny hrají hlavní kauzální úlohu, doprovázejí základní infekci, spouštějí reaktivaci/replikaci latentních patogenů, reprezentují reaktivované latentní patogeny, aktivují nervovou odezvu nebo modulují imunitní systém k navození CFS (20). Je možné, že bude identifikován nový mikrob. Zapojení virů je podporováno tím, že nejméně u poloviny pacientů (32) byla iniciačním spouštěčem CFS infekce a potvrzenými nálezy biochemické dysregulace 2-5A syntetase/ribonuclease L (RNase L) protivirové obranné cesty v monocytech (29,30,31,32,33), cesty, která je aktivována u virových chorob (34). Před onemocněním byla většina pacientů zdravá, vedli plnohodnotný a aktivní životní styl. CFS nejčastěji následovalo po různých akutních prodromálních infekcích, od onemocnění horních cest dýchacích, bronchitid, sinusitid nebo gastroenteritid po akutní onemocnění připomínající chřipku. Dalšími prodromálními událostmi, které mohou přivést neuroimunoendokrinní regulační systém do nepříznivého stavu, jsou imunizace, anestezie, vystavení se znečištění životního prostředí (35), chemikáliím a těžkým kovům (36). Spouštěčem CFS může být rovněž fyzické trauma jako autonehoda, úraz nebo chirurgický zákrok. Ve vzácných případech se CFS rozvinul po tranfúzi krve. Během dnů nebo týdnů od iniciační události pacienti vykazují progresivní úpadek zdraví a rozvinutí kaskády symptomů. U podskupiny pacientů, kteří mají postupný začátek nemoci, je méně pravděpodobné, že se podaří rozpoznat jednotlivé spouštěcí události. Výzkumníci amerického Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) publikovali, že existují odlišné profily genové exprese spojené s náhlým nebo pozvolným nástupem CFS. Zjištění vědců z CDC potvrdily i další výzkumné týmy.

Epidemiologie

CFS se vyskytuje endemicky (37,38), ale dochází k oběma formám výskytu, jak sporadickým, tak v epidemiích (9,39). Nemoc ovlivňuje všechny rasové / etnické skupiny, objevuje se ve všech sociálně-ekonomických vrstvách (40,41,32). Vyskytuje se čtyřikrát častěji u žen než u mužů, ale rozvinout se může u obou pohlaví. Onemocnět mohou i děti, nejčastěji v dospívání (5). Prevalence zveřejněná v USA, kde probíhají precizní výzkumy na velkém vzorku populace, poskytuje důkazy, že CFS je významným

problémem veřejného zdraví, který se dotýká miliónů lidí ve Spojených státech. Výzkumníci z amerického Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) dotázali více než 19 000 obyvatel ve státě Georgia a zjistili, že 2.54% lidí ve věku 18-59 splnilo kritéria CDC pro diagnostiku CFS. To je desetkrát vyšší míra, než ta, kterou výzkumníci zjistili v 90. letech, když vyšetřovali obyvatele Wichity, Kansasu, a šestkrát vyšší množství, než počty případů zjištěné v Chicagu, stát Illinois (6). Současné odhady počtů případů v USA, zveřejněné CDC, předpokládají 4 miliony nemocných, přičemž diagnostikováno bylo méně než 20% Američanů s CFS. Nízké procento stanovených diagnóz podporuje potřebu zvýšit informovanost o CFS u veřejnosti i mezi poskytovateli zdravotní péče v celém systému. CFS postihuje více Američanů než roztroušená skleróza, lupus, rakovina plic nebo rakovina vaječníků (5). V České republice zatím není situace uspokojivě zmapovaná, lze pouze odhadnout, že u nás máme až několik desítek tisíc nemocných s CFS (44). Nemoc klade na Spojené státy značnou ekonomickou zátěž. První studie hospodářského dopadu, publikovaná výzkumníky CDC v roce 2004, shledala, že celková hodnota ztracené produktivity činí každoročně 9.1 miliard dolarů. Ztráty způsobené CFS jsou na obdobné úrovni jako důsledky onemocnění zažívacího systému a infekčních onemocnění, a jsou větší např. než u poruch imunity. Současná studie již hovoří o ztrátách až 23.9 miliard dolarů (7).

Podle amerického Centra pro kontrolu a prevenci nemocí dochází u CFS k poškození centrální nervové soustavy a tím je snížena schopnost organismu přizpůsobit se zátěži (43). Pacienti s CFS proto mohou být srovnatelně nemocí omezeni jako např. při roztroušené skleróze mozkomíšní, lupusu, revmatoidní artritidě, srdečních chorobách, konečném stádiu renálních onemocnění, chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a podobných chronických chorobách (5,43).

Shrnutí výsledků výzkumu (4)

CFS je stavem chronicky nízkého stupně imunitní aktivace. Je prokázána aktivace T buněk, aktivace genů odrážející imunitní aktivaci a zvýšená hladina cytokinů. Existují významné doklady o špatně fungujících NK buňkách - leukocytech důležitých pro boj s infekčními nemocemi. Studie se liší v názoru, jestli se u pacientů s CFS vyskytuje zvýšené množství NK buněk.

Vyšetření provedená magnetickou rezonancí našla u pacientů s CFS abnormality v bílé hmotě v mozku. Typicky se jedná o malé oblasti (zlomky centimetru) přímo pod kůrou mozkovou, v nejokrajovější oblasti mozkových hemisfér. Byly rovněž pozorovány změny v objemu šedé hmoty.

Pomocí fotonové emisní tomografie (SPECT) a pozitronové emisní tomografie (PET) byly u lidí s CFS odhaleny abnormality v mozkovém metabolismu. Jiné studie vyslovují hypotézu, že nefunguje správně energetický metabolismus a oxidační elektronový přenosový řetězec v mitochondrii pacientů s CFS.

U nemocných CFS se vyskytují abnormality v mozkovém neuroendokrinním systému, obzvláště stlačení HPA osy, ale také hypotalamicko-prolaktinové osy i osy hypotalamicko - růstového hormonu.

U pacientů s CFS jsou běžné kognitivní poruchy. Nejčastěji dokumentovanými odchylkami jsou problémy se zpracováním informací, pamětí nebo udržením pozornosti. Mnohé nezávislé výzkumy prokázaly odchylky v autonomním nervovém systému. Jedná se o neschopnost těla udržovat krevní tlak, když osoba vstane, abnormální tepovou frekvenci v reakci na vstanutí a neobvyklé proudění krve v žilách v nohou. Některé studie také vykazují snížení krevního objemu.

CFS pacienti mají porušenou genovou expresi, která je důležitá pro energetický metabolismus. Jiné výsledky genomických výzkumů odhalují zapojení genů spojených s aktivitou HPA osy, sympatického nervového systému a imunitních funkcí.

čl. 3 Stanovení diagnózy

Zdá se být zřejmé, že CFS je heterogenní onemocnění. Genomické výzkumy z posledních 5 let odhalují několik molekulárních profilů, skupin lidí, které tvoří celek CFS (43). Přesto existuje společné seskupení příznaků, které umožňuje stanovení klinické diagnózy (1,5,43).

KRITÉRIA PRO STANOVENÍ DIAGNÓZY CFS (1)

Pacient s CFS musí splňovat kritéria pro únavu, malátnost nebo únavu po námaze, spánkovou dysfunkci a bolest; dále musí mít dva nebo více neurologických/kognitivních projevů a jeden nebo více symptomů ze dvou kategorií neurovegetativních, neuroendokrinních a imunitních projevů; za dodržení bodu 7.

1. ÚNAVA
Pacient musí mít výrazný stupeň náhle nově propuknuté, nevysvětlené, persistující nebo opakující se fyzické a duševní únavy, která podstatně snižuje úroveň jeho aktivit.
2. MALÁTNOST NEBO ÚNAVA PO NÁMAZE
Nepřiměřený pokles fyzické a mentální energie, prudké svalové a kognitivní vyčerpání, po námaze malátnost, vyčerpání nebo bolest a tendence ke zhoršování ostatních pacientových symptomů. Patologicky pomalé zotavování (více než 24 hodin).
3. SPÁNKOVÁ DYSFUNKCE
Spánek bez odpočinku nebo špatná kvalita spánku, poruchy rytmu spánku jako obrácený či chaotický denní rytmus spánku.
4. BOLEST
Objevuje se význačná svalová bolest. Bolest může být pociťovaná ve svalech nebo kloubech a často je difuzně rozšířená a migrující. Často dochází k bolestem hlavy nového typu, průběhu nebo prudkosti.
5. PŘÍTOMNOST DVOU NEBO VÍCE NEUROLOGICKÝCH/KOGNITIVNÍCH PROJEVŮ:
Popletenost/zmatenost, zhoršení koncentrace a krátkodobé paměti, dezorientace, obtíže se zpracováním, tříděním informací a s vybavováním slov, percepční a smyslové poruchy, prostorová instabilita a dezorientace, neschopnost zaostřit zrak. Běžné jsou ataxie, svalová slabost, fascikulace.
Mohou se vyskytovat příznaky přetížení: kognitivní a smyslové přetížení - např. světloplachost a hypersenzitivita na hluk nebo emoční přetížení, které může vést k opětovnému zhoršení nemoci, znovuonemocnění nebo úzkosti.
6. PŘÍTOMNOST JEDNOHO A VÍCE PŘÍZNAKŮ ZE DVOU NÁSLEDUJÍCÍCH KATEGORIÍ NEUROVEGETATIVNÍCH A NEUROENDOKRINNÍCH/IMUNITNÍCH PŘÍZNAKŮ:
 - a) *Neurovegetativní projevy*: Ortostatická intolerance/neurálně podmíněná hypotenze (NMH), syndrom posturální ortostatické tachykardie (POTS), zpožděná posturální hypotenze, závratě a točení hlavy, extrémní bledost, nauzea a syndrom dráždivých střev, zvýšená frekvence močení a dysfunkce močového měchýře, palpitace se srdeční arytmií nebo bez ní, námahová dyspnoe.
 - b) *Neuroendokrinní projevy*: ztráta teplotní stability – podprůměrná teplota a značné teplotní kolísání během dne, náhlé epizody pocení, opakované pocity horečnatosti a chladných okrajových částí těla, intolerance extrémního horka a zimy, značné změny váhy - anorexie nebo abnormální chuť k jídlu, snížená přizpůsobivost vůči zátěži, zhoršování symptomů duševní a fyzickou zátěží.
 - c) *Imunitní projevy*: bolestivé mizní uzliny, opakované bolesti v krku, vracející se symptomy jako u chřipky, všeobecná malátnost, získání nových alergií nebo

změny stavu starých alergií a hypersenzitivita vůči medikacím nebo chemikáliím.

7. NEMOC PŘETRVÁVÁ NEJMÉNĚ 6 MĚSÍCŮ (pro děti 3 měsíce), obvykle má zřetelný počátek, ale může být i pozvolný. Předběžnou diagnózu je možné stanovit dříve.

Pro zahrnutí pod diagnózu CFS se symptomy musí objevit nebo významně změnit až po vypuknutí této nemoci. Není pravděpodobné, že pacient bude trpět všemi příznaky uvedenými v kritériích bodu 5 a 6. Poruchy mají tendenci vytvářet skupiny, které mohou kolísat a časem se měnit.

Děti mívají často značné množství symptomů, ale ty inklinují ke změnám závažnosti ze dne na den. Existuje malý počet pacientů, kteří netrpí bolestí nebo spánkovou dysfunkcí, a přitom kromě CFS nesplňují žádnou jinou diagnózu. Diagnóza CFS může být po zvážení přijata, pokud má tato skupina počátek onemocnění infekčního typu. Někteří pacienti byli před vypuknutím CFS nemocní z jiných důvodů a chybí u nich zjiitelný spouštěč CFS při jeho vypuknutí, anebo u nich proběhl pozvolnější či rafinovanější nástup nemoci.

Vyřazení: Vyřadit aktivní chorobné procesy, které objasní většinu hlavních symptomů únavy, poruch spánku, bolesti, a kognitivní dysfunkce. Základem je vyloučit určité nemoci, jež by bylo tragické opomenout: Addisonova choroba, Cushingův syndrom, hypothyreóza, hyperthyreóza, nedostatek železa, další léčitelné formy chudokrevnosti, hemochromatóza, cukrovka a rakovina. Základní je také vyloučit léčitelné spánkové poruchy jako syndrom zvýšeného odporu v HCD (UARS) a obstruktivní nebo centrální spánková apnoe; revmatologické poruchy jako revmatoidní artritida, lupus, polymyositida a polymyalgia rheumatica (PMR); poruchy imunity jako AIDS; neurologické choroby jako skleróza multiplex (MS), Parkinson, myasthenia gravis a deficiencie B12; infekční nemoci jako tuberkulóza, chronická hepatitida, Lymeská borelióza atd.; primární psychiatrické poruchy a zneužití omamných látek.

Vyloučení ostatních diagnóz, které nemohou být rozumně vyloučeny pacientovou anamnézou a fyzikálním vyšetřením, se dosáhne laboratorním testováním a zobrazovacími metodami.

Pokud je matoucí chorobný stav, který potenciálně může objasnit většinu hlavních symptomů, pod kontrolou, a i přesto symptomy přetrvávají, je možné stanovit diagnózu CFS, pokud pacient jinak kritéria splňuje.

Současně se vyskytující (komorbidní) entity: Fibromyalgický syndrom (FMS), bolestivý myofasciální syndrom (MPS), temporomandibulární kloubní syndrom (TMJ), syndrom dráždivých střev (IBS), intersticiální cystitis, syndrom dráždivého močového měchýře, Raynaudův fenomén, prolaps mitrální chlopně, deprese, migréna, alergie, mnohočetná chemická senzitivita (MCS), Hashimotova thyroiditis, sicca syndrom atd. Tyto komorbidní entity se mohou vyskytovat při CFS. Jiné jako IBS mohou o mnoho let předcházet vývoji CFS, ale pak se k němu přidružit. To samé platí pro migrény a deprese. CFS a FMS se často těsně propojují a mohou být považovány za "překrývající se syndromy."

Idiopatická chronická únava: Zařazení pod idiopatickou únavu proběhne tehdy, jestliže má pacient nevysvětlenou prodlouženou únavu (6 měsíců a více), avšak jeho symptomy se s kritérii pro CFS neshodují dostatečně.

KLINICKÉ ZHODNOCENÍ (1)

Kritéria pro stanovení diagnózy CFS slouží pro orientaci v různých aspektech klinických projevů nemoci a tvoří nedílnou součást celého klinického postupu.

Jednoznačná diagnóza má často značný léčebný přínos, protože snižuje nejistotu a nasměřuje na jak specifické, tak nespecifické terapie. Včasné určení diagnózy je důležité a u některých pacientů může pomoci ke zmírnění dopadu CFS.

Klinické hodnocení CFS

I když vyloučení alternativních vysvětlení pro pacientovy příznaky je částí předmětu diferenciální diagnostiky, je také důležité rozpoznat charakteristické znaky CFS. Posoudit celkový dopad nemoci na pacienta, zahrnout celou anamnézu nemoci, tělesná vyšetření a zjištění, jak je uvedeno v kapitole LABORATORNÍ A VYŠETŘOVACÍ PROTOKOL, k potvrzení klinických zjištění a vyloučení působení aktivních procesů jiné nemoci. Toto komplexní hodnocení pacienta se použije ve spojení s kritérii pro stanovení CFS.

1. Anamnéza: Před pokusem o klasifikaci symptomů musí být vzaty: řádná historie, včetně kompletního popisu pacientových příznaků i jejich závažnosti a funkčního dopadu

a. Zaměření na hlavní symptomy CFS: včetně únavy, malátnosti nebo únavy po námaze, spánkové dysfunkce, bolesti, a symptomů neurologických/kognitivních, autonomních, endokrinních a imunitních projevů. Vyšetřete průběh symptomů se zvláštní pozorností ke zhoršení těchto symptomů po námaze, prodloužené době regenerace a proměnlivému průběhu.

b. Současná onemocnění a okolnosti zhoršení/zlepšení stavu

- datum propuknutí
- spouštěč nebo událost při propuknutí nemoci
- symptomy při propuknutí nemoci
- postup (vývoj) symptomů
- trvání/stálost symptomů
- hierarchie vlastností a vážnosti současných symptomů
- symptomy, které se zhoršují po námaze; symptomy vyžadující prodlouženou dobu regenerace
- oddělte sekundární symptomy a příčiny zhoršení stavu; vezměte v úvahu faktory zlepšení stavu
- kvantifikujte vážnost celkového dopadu symptomů, vzájemné působících účinků a současné úrovně fyzického stavu

c. Historie léčby: současné a minulé, předepsané, přírodní a jiné terapie

d. Historie hypersenzitivity a alergií: včetně jakýchkoliv nových projevů hypersenzitivity na jídlo, léky anebo chemikálie, alergie nebo stavů předcházejících alergie

e. Minulost: dřívější nemoci, vystavení toxinům životního prostředí, obydlí a zaměstnání.

f. Rodinná anamnéza

g. Systémové posouzení: mnohé symptomy zahrnují více než jeden systém.

Je třeba vyšetřit klíčové symptomy uvedené v diagnostických kritériích. Pozorné posouzení symptomů je důležité pro vyloučení jiných stavů s podobnou symptomatologií.

- **Myoskeletární systém:** myalgie, svalová slabost, atalgie
- **Centrální nervový systém:** kognitivní únava, únava a zhoršení stavu po námaze, neurokognitivní potíže, bolesti hlavy a poruchy spánku
- **Vegetativní nervový systém a kardiopulmonální systém:** symptomy odpovídající ortostatické intoleranci, nervově zprostředkovaná hypotenze, posturální ortostatický tachykardický syndrom, opožděná posturální hypotenze, bušení srdce, poruchy dýchání, závrať, závrativost, extrémní bledost
- **Vegetativní nervový systém a gastrointestinální a urogenitální systém:** poruchy střev nebo močového měchýře s nebo bez syndromu podrážděného střeva nebo dysfunkce močového měchýře
- **Neuroendokrinní systém:** ztráta termostatické stability, intolerance na teplo/chlad, abnormální chuť k jídlu, nápadná změna váhy, ztráta spánkového režimu, ztráta adaptace a tolerance vůči stresu a pomalá regenerace, emoční labilita

- *Imunitní systém*: bolestivé lymfatické uzliny (ganglie), bolest v krku, opakující se symptomy jako při chřipce, obecná malátnost

2. Tělesná prohlídka: Přiměřená tělesná prohlídka se zaměřením na:

- Myoskeletární systém:** včetně vyšetření FMS citlivých bodů (bolestivé body v oblasti svalových úponů a šlach, ale také v podkoží nebo na kostních výstupcích). Ke splnění diagnózy fibromyalgického syndromu (FMS) musí být bolest na pohmat v 11 nebo více z 18 určených místech citlivých bodů. Určete, jestli jsou v bolestivých kloubech zánětlivé změny. Zdokumentujte svalovou sílu.
- Neurologický systém:** důkladná neurologická prohlídka s důrazem na reflexy, chůze oběma nohama dopředu a dozadu a Rombergův test.
 - *Neurokognitivní symptomy:* zhodnocení kognitivních symptomů včetně schopnosti zapamatovat si otázky, kognitivní únavnost (např. sedm operací odečítání v řadě za sebou) a kognitivní interference (např. sedm operací odečítání v řadě za sebou a zároveň chůze)
- Kardiorespirační systém:** změřte krevní tlak vleže a vestoje. Poznamenejte arytmie.
- Endokrinní systém:** zkontrolujte příznaky dysfunkce štítné žlázy, nadledvinek a hypofýzy.
- Imunitní systém:** nejprokazatelnější zjištění o zapojení imunitního systému jsou při fyzikálním vyšetření obvykle přítomná pouze v akutní fázi a potom se zmenšují nebo se opakovaně vracejí. Hledejte citlivé lymfatické uzliny v oblasti krční, podpažní a ve slabinách. Obzvláště v raných fázích nemoci prověřte zarudlé patrové oblouky a krční mandle a chorobné zvětšení sleziny.
- Gastrointestinální systém:** zkontrolujte zvýšenou střevní peristaltiku, mírné nadmutí břicha a citlivost břicha

LABORATORNÍ A VYŠETŘOVACÍ PROTOKOL (1)

- Rutiní laboratorní testy:** Kompletní krevní obraz, sedimentace erytrocytů, Ca, P, Mg, krevní cukr, sérové elektrolyty, TSH, proteinový elektroforézni obraz, CRP, feritin, kreatinin, revmatoidní faktor, antinukleární protilátky, CPK, jaterní funkce, rutinní rozbor moči.
Dodatečné testy: Kromě rutinních laboratorních testů by měly být zvoleny další testy vybrané na individuálním základě v závislosti na pacientově anamnéze, klinickém posouzení, laboratorních nálezech a rizikových faktorech komorbidity. Kliničtí lékaři by měli u každého pacienta pečlivě zvažovat poměr nákladů/užitku (tj. výtěžnosti) z jakýchkoli vyšetření, vedle toho se vyhýbat nadbytečnému a duplicitnímu vyšetřování.
- Další laboratorní testy:** Denní hladiny kortizolu, 24 hodinový volný kortizol v moči; hormony včetně volného testosteronu, B 12 a hladiny kyseliny listové, DHEA sulfát, obraz kyseliny 5-hydroxyindoloctové (HIAA), ultrazvuk břicha, test zárodků (vajíček) a parazitů ve stolici, NK buněčná aktivita, průtoková cytometrie pro lymfocytární aktivitu, Western blot test lymfské boreliózy, žloutenka typu B a C, rentgen hrudníku, kožní test na tuberkulózu a test na HIV.
37-kDa 2-5A RNase L test provést, když bude v České republice dostupný.
- Diferenciální testování mozkových funkcí a statické testy:**
 - **MRI:** Vyšetření magnetickou rezonancí může být zvažováno pro vyloučení roztroušené sklerózy a cervikální stenózy u pacientů s významným neurologickým nálezem. Magnetická rezonance může prokázat abnormality v bílé hmotě mozkové (malé oblasti přímo pod kůrou mozkovou). Rovněž mohou být pozorovány změny objemu šedé hmoty.
MRI interpretace: Je důležité hledat změny, jež jsou snadno přehlédnutelné např. dynamické vydutí ploténky/herniace či menší stenóza, které mohou být důležité pro patogenezi.
 - **Kvantitativní (q) EEG, SPECT a PET skenování a spektrografie:** Diagnostický příslib vykazují qEEG analýza mozkových vln, SPECT zhodnocení dynamického krevního průtoku mozkem (hypoperfuze) a PET analýza mozkového metabolismu. Pomocí fotonové emisní tomografie a pozitronové emisní tomografie mohou být

odhaleny abnormality v mozkovém metabolismu.

- d) Test na sklopném stole:** Jestliže se při postavení vyskytuje pokles krevního tlaku, anebo nadměrná rychlost srdečního tlukotu; jestliže pacienta trápí závratě a pocit točení hlavy nebo „opilosti“ při stání nebo v nehybné pozici. *Upozornění: Pokles krevního tlaku může mít u pacientů s CFS několikaminutové zpoždění.*
- e) Studie spánku:** Jestliže působí potíže chatrný spánek a nezlepší se léčbou nebo hygienou spánku. Vyšetření spánku může ukázat špatnou strukturu spánku, zejména omezení 4. stupně spánku a může vyloučit léčitelnou spánkovou dysfunkci jako např. spánková apnoe, syndrom zvýšeného odporu v horních cestách dýchacích a syndrom neklidných nohou. Indikace zahrnují: pacient se budí udýchaný (bez dechu), nebo má rozházené ložní prádlo nebo spolunoclezník udává, že pacient chrápe, anebo se zdá, že přestává dýchat, či se během spánku vyskytuje významný pohyb nohou.
- f) 24-hodinové Holterovo monitorování:** Při podezření na významné arytmie. Během 24-hodinového elektrografického monitorování mohou být zaznamenané charakteristické opakované kmity T-vlny převráceně nebo ploché T-vlny. Tento vzor nemůže být při interpretaci výsledků uváděn nebo zahrnutý pod nespecifické změny T-vlny.
- g) Neuropsychologické testování:** Má být použité pro rozpoznání kognitivní dysfunkce nebo pro potvrzení potíží. Při provádění by se mělo zaměřit na abnormality známé k odlišení CFS od dalších příčin organických mozkových dysfunkcí.

Stanovení kladné diagnózy CFS: Klasifikovat diagnózu jako CFS lze, jestliže se pacient shoduje s diagnostickými kritérii pro CFS, kromě případů přítomnosti specifických stavů vylučujících CFS (viz. *Vyřazení*). Pokud pacient trpí chronickou únavou, ale neshoduje se s kritérii pro CFS, klasifikuje se diagnóza jako idiopatická chronická únava. Nové symptomy: U lidí s CFS se mohou vyvinout další zdravotní potíže. Nové příznaky vyžadují náležitě vyšetřit.

PROGNÓZA

Není známé, kolik procent pacientů se zotaví. U některých pacientů dojde k vyléčení. Ostatní se zlepší do té míry, že mohou pokračovat v práci a jiných činnostech, i když se u nich nadále objevují pravidelné relapsy příznaků CFS. U části pacientů se stav postupně zhoršuje. U pacientů s náhlým počátkem onemocnění pozorujeme 2× častější úpravu. Příznaky se nejčastěji zlepší v prvních 5 letech. S délkou nemoci klesá naděje na vyléčení. Lehká forma je do 5 let, střední do 10 let, těžká nad 10 let. První dva roky se považují za periodu, která ukáže tendenci choroby k úpravě (5,45,47). Je však potřeba provést další výzkumy v dlouhodobém horizontu. Existují určité důkazy, které naznačují, že čím dříve se pacient léčí, tím má větší šanci na zlepšení. To by znamenalo, že zpoždění v diagnostice a léčbě CFS může nepříznivě ovlivnit léčebné výsledky (5).

čl. 4 Léčba

Klinický průběh, příznaky a závažnost CFS se značně liší od pacienta k pacientovi. Často se vyskytuje přerušovaný průběh – období relapsů a remise. Není zatím dostupný žádný kauzální lék na CFS, nicméně lékař je obvykle schopen pomoci snížit závažnost pacientových příznaků. Léčebný postup se zaměřuje zejména na symptomatickou terapii. Pacienti si stěžují na řadu primárních příznaků. Lékař by se měl dotázat pacienta, které příznaky jsou nejhorší a přizpůsobit podle toho plán léčby. Primární symptomy mohou zahrnovat problémy se spánkem, bolesti svalů a kloubů, kognitivní dysfunkce, únavu, bolesti hlavy, bolest v krku a nevolnost po námaze. Velmi časté jsou též gastrointestinální potíže, ortostatická nestabilita, deprese a alergie (1,5). Existuje množství volně prodejných léků a léků na předpis, které je možné použít k ovlivnění

příznaků CFS. Vzhledem ke kombinaci různých faktorů na vzniku a udržování nemoci, dále s ohledem na odlišnou individuální reaktivitu, nemůže být terapeutický postup pro všechny pacienty stejný. Nezbytný je k o m p l e x n í a i n d i v i d u á l n í přístup k pacientovi. Jakkoli je nutné stanovit individuální postup léčby, přesto lze navrhnout její obecné principy - především snahu léčit přítomnou imunitní poruchu, alergie, zjištěné infekce, odstranit poruchy spánku, tlumit bolesti, upravit prokázané nebo předpokládané deficity minerálů, vitamínů a stopových prvků, ovlivnit neuro-oběhové a zažívací obtíže, kognitivní a možné depresivně-úzkostné potíže (1,5,45).

1. Vitamíny, potravinové doplňky a bylinné přípravky bez lékařského předpisu (5)

Pacienti s CFS často při hledání možností úlevy užívají četné potravinové doplňky a vitamíny:

- Pomozte pacientům při výběru doplňků. I když není dostatečný vědecký důkaz, který by podpořil používání určitých doplňků, některé mohou být účinné. Např. vysoké dávky vitamínu B12, kyselina listová, B6, vitamín C, esenciální mastné kyseliny, koenzym Q10, L karnitin, Ginko biloba, magnézium, železo. Studie sice vykazují nekonzistentní výsledky, ale zlepšení příznaků bylo u některých pacientů hlášeno (1,44,45).
- Kvůli bezpečnosti, možným interakcím s předepsanými léky, by měl mít lékař přehled o pacientem užívaných volně prodejných lécích.

2. Léky na předpis

Obecná pravidla pro farmakologickou symptomatickou léčbu (1,5) jsou:

- Podle možností předepisujte co nejméně léků zároveň. Například tricyklická antidepressiva lze použít ke zlepšení spánku i zmírnění bolesti. Udržujte léčebný režim dle možností co nejbezpečnější, jednoduchý, efektivní a levný.
- Tam, kde je to možné, snižte počáteční dávku, protože mnoho pacientů s CFS je velmi citlivých na léky, zejména na ty, které působí na centrální nervový systém. Zkuste na začátek předepisovat zlomek obvyklé doporučené dávky a postupně ji zvyšujte podle potřeby a tolerance pacienta. Na dostavení se výsledků léčby stanovte dost času, aby se prokázal její efekt a vyloučily se nespecifické „placebo“ efekty (přibližně tři měsíce). Nepřestávejte ověřovat účinnost léčby, abyste zjistili, zda je její užití nadále nutné. Buďte opatrní na návykový potenciál benzodiazepinů.
- Sledujte nežádoucí účinky léků, jako je zvýšení hmotnosti, sekundární únava, utlumení přes den, kognitivní problémy a poruchy spánku.
- Pochopte, že může být nutné systematicky vyzkoušet nejrůznější terapie. Lék, který pomáhá jednomu pacientovi s CFS, může být pro druhého neúčinný. Žádný z následně uvedených léků není všeobecně účinný. Nemáme k dispozici žádnou jasnou kauzální specifickou léčbu. Při hledání vhodné léčby pro pacienta je třeba trpělivosti a zkoušení, hledání efektivní léčby prozatím zůstává individuální metodou pokusu a omylu. Primární terapeutický cíl úpravy životního stylu - určení způsobu, jakým může pacient žít bez zhoršení svých symptomů - má obrovský význam a neměl by být zanedbáván kvůli hledání léčebných prostředků. Vždy upozorněte pacienty na možné vedlejší účinky. Terapie stojí u jednotlivých pacientů za sledování tak dlouho, dokud jsou bezpečné a jejich vedlejší účinky zůstanou přijatelné. Jejich význam u skupin pacientů může být potvrzen v budoucnosti (1).

Vědecko-výzkumná úroveň evidence (Level of Evidence - LE) o účinnosti níže uvedených farmakoterapií (42): Mnoho terapií používaných u CFS nepodstoupilo *kontrolované* klinické testy a proto nemůže být dostatečně vědecky potvrzeno. Jsou použity následující stupně evidence potvrzení:

- I. *Velké dvojité slepé randomizované kontrolované testy (RCT) nebo metaanalýzy menších RCT, klinicky významné výsledky;*
- II. *Malé RCT, nezaslepené RCT, RCT využívající platné náhradní ukazatele*

- III. Nerandomizované kontrolované studie, observační (kohortové, tj. založené na statických skupinách) studie, případové-kontrolní studie nebo průřezové studie
- IV. Stanovisko odborných výborů nebo respektovaných autorit
- V. Expertní stanovisko

Léčba symptomů vyvolávajících základní poškození a těch, které spouštějí nebo zhoršují ostatní symptomy (1)

1. Poruchy spánku: Zvažte jak množství spánku, tak jeho kvalitu.

Fyzikální prostředky: Ošetřete související problémy spánku, např. zlepšením hygieny spánku, relaxačními technikami, užitečné mohou být polštáře s podporou krční páteře.

Jiné podpůrné prostředky: Melatonin 1-3 mg večer před spaním
kozlík lékařský: 400-900 mg standardizovaného extraktu orálně večer před spaním, soli s vápníkem a hořčíkem jako jsou citrát nebo glukonát: 200-500 mg večer před spaním v poměru 2 ku 1 nebo aromaterapie před usnutím.

Léky na úpravu spánku

Amitriptylin začínat dávkou 5-10 mg večer před spaním, postupně zvyšovat o 10 mg ehs až do optimálního účinku (20-50 mg)

Tricyklické antidepresivum. Často účinkuje na spánek v krátké době. Upozorněte na možný váhový přírůstek. Nežádoucí účinky mohou být výrazné dokonce i při nízkých dávkách-zejména brzy po ránu nestabilita a zmatenost, sucho v ústech, zvýšená chuť k jídlu, zácpa, zadržování moči, rozmazané vidění, palpitace, nízký krevní tlak. Sledujte pacienta pravidelně.

Vedlejší účinky jsou často spojené s dávkováním a je-li dávka tolerována, mají tendenci po čase klesat. Pozitivní účinky se obvykle projeví během 2-4 týdnů po zahájení léčby. Nepoužívejte současně s MAO inhibitory. Tricyklické antidepresiva mohou zvýšit účinky alkoholu a jiných CNS depresiv. *Stav prokázání účinnosti (LE) Amitriptylinu - IV.*

Zopiclon 3,75-7,5 mg večer před spaním.

Hypnotikum. Zopiclon je rychle působící krátkodobé hypnotikum. Kromě spánku navozujícího a uklidňujícího účinku působí též proti křečím a snižuje svalové napětí. Vzhledem k rychlému vylučování účinné látky z organismu je následná ospalost a malátnost po probuzení velmi málo pravděpodobná. Může zvýšit délku III. a IV. fáze spánku. Účinek trvá až 7 hodin. Nežádoucí účinky zahrnují nadměrnou ospalost a nekoordinovanost. *LE úroveň IV.*

Trazodon 25-100 mg večer před spaním.

Tetracyklické antidepresivum se sedativními účinky. Zvyšuje hloubku a kvalitu spánku. Mezi běžné nežádoucí účinky patří nadměrná ospalost, nevolnost, bolesti hlavy a sucho v ústech. Také pozor na méně časté projevy deprese CNS, srdeční arytmie a posturální hypotenzi, zácpu, retenci moči, priapismus a alergické projevy. Preventivní opatření jsou podobná těm, která platí pro tricyklicka. *LE úroveň IV.*

Doxepin 2-20 mg večer před spaním.

Tricyklické antidepresivum. Začněte nízkou dávkou a postupně zvyšujte dávkování dle tolerance. Je pomaleji působící, ale pomáhá udržovat delší spánek pacienta. Nežádoucí účinky a bezpečnostní opatření jsou podobná těm pro Amitriptylin. *LE IV.*

Clonazepam 0.5-2 mg večer před spaním.

Antiepileptikum, antikonvulzivum. Clonazepam vykazuje farmakologické vlastnosti, které jsou společné benzodiazepinům a zahrnují účinky antikonvulzivní, sedativní, myorelaxační a antiagresivní. Má průběžný nástup účinku (1-3 hodiny) na navození spánku a také má anxiolytické a svalově relaxační účinky. Jeho běžné nežádoucí účinky jsou stejné pro všechny benzodiazepiny a souvisí s depresí CNS, zejména tedy ospalost, nekoordinovanost a ataxie. Často se používá v kombinaci s Doxepinem k získání rychlých a dlouhotrvajících účinků na spánek. Může být užitečný pro syndrom

neklidných nohou. Pacienti musí být varováni, že benzodiazepiny mohou být vysoce návykové. *LE IV.*

Cyklobenzaprin 10 mg večer před spaním.

Tricyklický relaxant kosterních svalů. Pokud lék předepisujete na spánek, nepoužívejte vyšší dávkování. Pro použití jako léku na uvolnění svalů, viz bod 2. *Bolest*. Časté nežádoucí účinky jsou ospalost, sucho v ústech a závratě. Preventivní opatření jsou podobné jiným tricyklickým lékům. Při krátkodobém použití pravidelně přehodnotit. *LE IV.*

L-Tryptofan 500 mg-3 g večer před spaním.

Aminokyselina prekurzor serotoninu zvyšující jeho hladiny v CNS. K častým nežádoucími účinkům patří sucho v ústech a ospalost. Nevolnost, zvracení, nechutenství, závratě a bolesti hlavy byly hlášeny při vyšších dávkách. Pozor na lékové interakce, zvláště s MAO inhibitory. Hlášeny jsou interaktivní nežádoucí účinky s Fluoxetinem. *LE IV.*

2. *Bolest*

Fyzikální prostředky: Užitečné je praktikovat jemné protahování svalů a relaxační techniky. Některým pacientům jsou prospěšné masážní terapie, rehabilitační a chiropraktická ošetření. Pacienti by se měli vyhnout exacerbaci bolesti z nadměrného tlaku na bolestivé body, nepohyblivosti a strnulého držení těla. Rovněž je možné vyzkoušet akupunkturu, EMG biofeedback, lokální a celkové zahřívání zbavující svalových křečí a celkové tenze, mírný strečink, zlepšení držení těla (minimalizovat přetěžování některých svalových skupin) a relaxační techniky, jako je postizometrická relaxace. Užitečné mohou být také mobilizace a manipulace kloubů, zaměřené na úpravy specifických posturálních abnormalit. Metoda „*spray and stretch*“ (metoda nástřikem chladivého spreje se docílí znečistlivění svalu, který lze potom volně natáhnout), je-li organismem tolerováno, a myofasciální uvolňující techniky (tj. uvolnění od spouštěcích bodů a lokalizované bolesti) zaměřené na svalovou zatuhlost. Zkušenými terapeuty mohou být použity ultrazvuk a elektroterapie - svalové a neurostimulační techniky, například TENS přístroje, pakliže se prokáže určitý užitek v poskytnutí úlevy od dlouhodobé bolesti.

Nedávný vývoj Technologie synaptické elektronické aktivace Synaptic Electronic Activation Technology (SEA Tech.) (49) může být účinnější pro úlevu od dlouhodobější bolesti a má také dle předběžné zkušenosti za následek zlepšení spánkových vzorů a zmírnění únavy. SEA Tech. je kontraindikována u těhotných a pacientů s kardiostimulátorem.

Vývoj zařízení, která vytvářejí pulsní magnetické pole, je pro léčbu chronické bolesti ve stádiu klinických zkoušek.

Magnetický pulsovač MPG4 (50) a Bioresonanční terapie (51) byly schváleny Ministerstvem zdravotnictví Kanady jako zdravotnické prostředky II. třídy účinkující na zlepšení tkáňového okysličení, prokrvení a hojení, snižující edém v důsledku zranění a odstranění chronické bolesti z osteoartritidy a muskuloskeletálních poranění.

Léky proti bolesti

Acetaminofen 325 mg, 1-2 tbl. po 4 hodinách podle potřeby.

Analgetikum-antipyretikum. Použijte jako výchozí analgetickou léčbu. Má slabší účinek, ale nízký výskyt nežádoucích účinků. *LE IV.*

Amitriptylin 5-100 mg

Začněte s nejnižší dávkou večer před spaním a postupně zvyšujte na účinnou dávku. Nízká dávka tricyklických antidepresiv může být u některých pacientů účinná v krátkodobém horizontu. Pacienti by měli být upozorněni na typické nežádoucí účinky, například hmotnostní přírůstek, sucho v ústech, a ranní nestabilitu při zahájení léčby. Pozor na denní utlumení a kognitivní dysfunkce. Viz předchozí informace o jiných nežádoucích účincích a opatřeních. Pozitivní účinky se obvykle projeví během 2 až 4 týdnů. Vyhodnoťte poměr pozitivních / nežádoucích účinků (52). *LE IV.*

Ibuprofen 200 mg 4 x denně podle potřeby.

Nesteroidní protizánětlivý lék (NSAID) analgetikum. Pozor na vedlejší GI účinky, zejména na GI krvácení, stejně jako jaterní dysfunkce, renální dysfunkce, periferní edém, CNS nežádoucí účinky jako je bolest hlavy, závratě, ospalost a evidence o hypersenzitivitě.

Použijte opatření pro zabránění nežádoucím účinkům NSAID. *LE IV.*

Gabapentin začněte na 100 mg 2x denně postupně přejděte na 300 mg 3x denně. Někdy efektivní pro těžkou bolest. Strukturálně příbuzný neurotransmiteru GABA, ale nejasného způsobu účinku. Popisovaný jako antiepileptikum a k léčbě periferní neuropatické bolesti. Účinky mohou zahrnovat rovněž zvýšení energie a snížení úzkosti a deprese (53, str. 144). Mezi časté nežádoucí účinky patří únava, ospalost, závratě, ataxie, nystagmus, třes, rýma a periferní edém. *LE IV.*

Lyrica začněte se 150 mg / den, možno zvýšit až na 300 mg / den do 1 týdne, maximální dávky 450 mg / den. Dávky rozdělit do dvou denně.

Pregabalinum. Patří do skupiny léků používaných v léčbě epilepsie, neuropatické bolesti, postherpetické neuralgie a generalizované úzkostné poruchy (GAD). Neuropatická bolest: LYRICA se užívá v léčbě dlouhotrvající bolesti způsobené poškozením nervů. Periferní neuropatickou bolest může způsobit celá řada onemocnění, jako diabetes nebo pásový opar. Bolest může být pociťována jako horkost, pálení, tepání, vystřelování, bodání, ostrá bolest, svírání, žhavá bolest, brnění, snížená citlivost, píchání jehličkami apod. Periferní a centrální neuropatická bolest může rovněž vést ke změnám nálady, poruchám spánku, únavě a může mít dopad na tělesné a společenské fungování a celkovou kvalitu života. V roce 2007 lék Lyrica získal schválení Amerického úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) jako historicky první lék, který může být dodáván na americký trh jako léčba pro dospělé s fibromyalgií, chronickou nemocí s plošnou bolestí často se překrývající s CFS.

Cyklobenzaprin až 10 mg 3x denně dle tolerance

Obvykle užívaný před spaním, protože působí sedativně.

Časté nežádoucí účinky zahrnují ospalost, sucho v ústech a závratě. Méně časté jsou tachykardie, slabost, únava, dyspepsie, zvedání žaludku, nevolnost, parestezie, nepříjemná chuť, rozmazané/zastřené vidění, nespavost, křeče a jaterní dysfunkce. Poradte pacientovi s nežádoucími účinky podle tricyklic. Také se používá jako svalový relaxant. Viz předchozí poznámka 1. Spánek. *LE IV.*

Naproxen 250 mg 3x denně

NSAID analgetikum. Nežádoucí účinky, jak je uvedeno výše. *LE IV.*

Celecoxib 100 mg 2x denně

NSAID analgetikum. Nežádoucí účinky, jak je uvedeno výše. *LE IV.*

Ketorolak orálně -do 10 mg 4x denně. Parenterálně-30-60 mg im. 1-2 krát týdně NSAID analgetikum. Nežádoucí účinky obvykle vycházejí z GI traktu a CNS a zahrnují dyspepsie, zvedání žaludku, bolesti břicha, nevolnost, zácpu, průjem, plynatost, peptické vředy, gastrointestinální krvácení, bolesti hlavy, závratě, ospalost. Pozor na reakce z přecitlivělosti.

Použijte NSAID bezpeč.opatření. Nedoporučuje se pro dlouhodobé užívání. *LE IV.*

Baclofen 5-20 mg 3x denně dle tolerance.

Centrální myorelaxans. Mechanismus účinku není znám, ale pravděpodobně jde o GABA-B agonistu. Baklofen uvolňuje křečové stahy kosterních svalů a snižuje jejich napětí. Rovněž má vliv na centrální bolesti a je též anxiolytikum. Může způsobit zvýšenou bdělost (53). Mezi nežádoucí účinky patří ospalost, únava, závratě a slabost, bolesti hlavy, nespavost, vysoký krevní tlak, nevolnost, zácpa, zvýšená močová frekvence a svalové hypotonie. *LE IV.*

Nortriptylin 10-100 mg večer před spaním.

Tricyklické antidepresivum podobné Amitriptylinu.

Nežádoucí účinky jako sucho v ústech, jsou obecně méně závažné. *LE IV.*

Doxepin 5-100 mg večer před spaním dle tolerance.

Pozitivní a vedlejší účinky jsou podobné Amitriptylinu. *LE IV.*

Cymbalta 60 mg / den (jednou denně)

NSRI antidepressivum. Používá se k léčbě deprese, GAD, diabetické neuropatické bolesti. V roce 2008 FDA schválil Cymbaltu (duloxetine HCl) jako druhý lék určený pro léčení fibromyalgie, chronické nemoci s plošnou bolestí často se překrývající s CFS.

Pacienti s těžkou bolestí mohou potřebovat silnější analgetika nebo narkotika. Jejich použití vyžaduje jasné odůvodnění s dokumentací.

3. Únava: Předtím, než se pokusíte o léčbu únavy, začněte nejprve s ošetřením poruch spánku a bolesti.

Fyzikální podpůrné prostředky: Meditace při klidových pozicích jógy, tai-chi, dechová cvičení, aromaterapie pro pacienty, kteří netrpí chemickou citlivostí, masážní terapie a kraniosakrální terapie.

Léky proti únavě

Metylfenidát 5-10 mg 2x denně

CNS stimulant. Užívá se ráno na zvýšení energie a bdělosti. *Varování – může existovat dispozice ke zneužívání.* Běžné vedlejší účinky zahrnují nespavost, podrážděnost, nervozitu a anorexii. Příležitostně se vyskytne závrať, ospalost, bolest hlavy, dykinesie, palpitace, tachykardie, zvedání žaludku, hypersensitivita. *LE IV.*

Modafinil 100 mg ráno; může se přidat 100 mg v poledne.

Stimuluje centrální alfa-1 adrenergní receptory.

Užívá se ráno na zvýšení energie a bdělosti. *Je zde potenciál pro zneužití, ale nižší, než u metylfenidátu.* Může vyvolat nespavost, nervozitu, bolesti hlavy, nevolnost, sucho v ústech a závratě. Hlavně u starších pacientů může způsobit dykinesie. Retrospektivní recenze 25 pacientů léčených Modafinilem na únavu spojenou s různými neurologickými chorobami zjistila, že byl účinný ve 21 případech (80). *LE IV.*

Kyanokobalamin začněte s 1.000 mcg jednou týdně parenterálně, im. nebo sc. Navýšit na maximálních 3.000 mcg každé 2-3 dny.

Změřte hladiny B12 a folátu před zahájením této léčby. Kyanokobalamin by měl být skladován v chladu a temnu. Doporučuje se, že ti, kteří špatně reagují, dostanou k užívání 1 mg kyseliny listové denně ve formě tablet. Aby se předešlo nedostatku dalších vitaminů skupiny B, doporučuje se, aby pacienti doplnili svou každodenní stravu B komplexem - obsahujícím více vitaminů sk. B a kyselinou listovou, které jsou nejlépe snášeny v dopoledních hodinách vzhledem k občasnému dráždivému účinku. Viz další poznámky níže. *Poznámka: Orální a nízkodávkovaný B12 je většinou neúčinný. LE V.*

Amantadin 100 mg 2x denně.

Dopaminergní antiparkinsonikum, antivirotikum. Časté nežádoucí účinky jsou nevolnost, závratě, nespavost, ortostatická hypotenze, deprese a zmatenost. Používejte opatrně, protože nežádoucí účinky mohou být u pacientů s CFS závažné. Sledujte kožní projevy hypersenzitivity - vyrážky, periferní edém, zmatenost, záchvaty a halucinace. Vždy snižovat dávku nebo ukončovat terapii postupně, aby se předešlo neuroleptickému malignímu syndromu. *LE V.*

Dextroamfetamin 5 mg ráno a v poledne. *LE V.*

Pro více energie a zvýšení bdělosti. *Používat opatrně – nebezpečí tolerance a abusu.* Nežádoucí účinky jsou nespavost, podrážděnost, nervozita, závratě, dysforie, dyskinéze, bolesti hlavy, třes, nechutenství, zácpa, průjem, palpitace a tachykardie.

B12/Cyanocobalamin: Podle neoficiálních zpráv CFS pacientů o zlepšování po injekcích B12 i výzkumné studie ukazují, že osoby s normálním krevním obrazem trpící neurologickými příznaky při CFS - mohou těžit z injekcí kyanokobalaminu (56,57,58).

Dr. Cheney a Lapp začali léčbu pacientů s CFS kyanokobalaminem parenterálně. Padesát až osmdesát procent jejich pacientů hlásilo určité zlepšení. Většina pacientů měla před léčbou normální hladinu sérového vitamínu B12 a M (folátu). Měření hladin homocysteinu a metylmalonátu na Cheneyho klinice ukázalo zvýšení u přibližně jedné třetiny pacientů s CFS, což naznačuje, že nedostatek B12 může být přispívajícím faktorem k symptomologii této podskupiny pacientů. Charles Lapp navrhl, že důvodem může být snížená schopnost dopravy B12 do buněk. Ve vyšších dávkách B12 výrazně zlepšuje energetické úrovně, kognitivní schopnosti a náladu, snižuje podrážděnost, necitlivost a slabost v této podskupině. Zlepšení se obvykle dostaví během šesti týdnů (59). Lapp oznámil, že léčí tisíce pacientů vysokou dávkou B12 více než deset let bez jakýchkoli důkazů svědčících o toxicitě Cyanocobalaminu dokonce ani při 15 000 mcg týdně. Nezaznamenal žádné závažné nežádoucí účinky než modřiny v místě vpichu. Zřídka dochází k mírně narůžovělému nádechu moči po injekci, ale zdá se, že to je neškodné. Příležitostně se u pacienta může objevit akne vyrážka, která rychle reaguje na snížení dávkování. B12 injekce jsou kontraindikované u pacientů se selháváním ledvin. Jiná teorie říká, že hydroxokobalamin odstraňuje kyslíčnický dusičný a může řešit podezření na zvýšení oxidu dusíku / peroxynitritu (60).

4. Kognitivní dysfunkce

Fyzikální podpůrné prostředky: Mentální trénink, četba dle limitací pacienta, meditace, kognitivní trénink jako učení nových dovedností a cvičení paměti. Některým pacientům se může lépe přemýšlet vleže nebo v pololeže s oporou.

Léčiva na kognitivní dysfunkce

Metylfenidát 5-10 mg 2x denně.

Dávkování, kladný efekt, nežádoucí účinky a bezpečnostní opatření viz předchozí informace výše - o únavě. *LE V.*

Modafinil Zahájit na 100 mg ráno. Můžeme přidat 100 mg v poledne.

Užívá se ke zvýšení bdělosti. Dávkování, žádoucí i nežádoucí účinky a bezpečnostní opatření viz informace výše o únavě. *LE V.*

Dextroamfetamin

Použití ke zvýšení bdělosti. Dávkování, žádoucí i nežádoucí účinky a bezpečnostní opatření viz informace výše o únavě. *LE V.*

Nimodipin Začít s 30 mg. Zkontrolujte vliv na krevní tlak. Postupně zvyšovat na 60 mg 2x denně podle tolerance.

Nimodipin je dihydropyridinový derivát, patřící do skupiny blokátorů kalciových kanálů. Působící především na mozkový oběh. U některých, ale ne u všech, pacientů s CFS zlepšuje duševní jasnost, může také globálně působit na zvýšení relaxace, snížení únavy, zlepšení výkonu (53). Běžné vedlejší účinky zahrnují hypotenzi, nevolnost, bolest hlavy, bradykardii, kožní vyrážky a periferní edém. *LE V.*

5. Závratě / Ortostatická intolerance: Často dostačují základní pokyny jako vyhnout se záklonům a rychlé rotaci hlavy, pokud závratě způsobují propioceptivní poruchy. Instruujte pacienta, aby vstával pomalu a něčeho se přidržoval. Vyhnul se dlouhému stání, zejména v teplém počasí. Užitečná může být žilní gymnastika (cvičení podporující zvýšení činnosti svalově-žilní pumpy) a používání podpůrných punčoch. Vyvarovat se přejídání a dehydrataci. Neurálně zprostředkovaná hypotenze (NMH) a syndrom posturální ortostatické tachykardie (POTS) lze často zpočátku zmírnit snížením polohy hlavy nebo orálním NaCl (až do 10-15 mg denně) s dostatečným příjmem vody. Vysoce kvalitní mořská sůl je nejlepší, protože obsahuje stopové minerální látky, ale neobsahuje přísady jako je hliník nalezený v běžné kuchyňské soli. Účinek soli je často jen dočasný, než se tělo přizpůsobí zvýšenému množství NaCl.

Léčba ortostatické intolerance, NMH a POTS

Doporučuje se kombinace terapie: Dvě placebo-kontrolované studie fludrocortisonu (61,62) neprokázaly přínos oproti placebo. Ačkoli dávka 0,1 mg fludrokortisonu, která byla použita při osmitýdenním testu (61), nebyla dostatečná pro vyvolání pozitivních efektů, někteří členové týmu zjistili, že je užitečná v kombinaci s dalšími terapiemi. Například začít se zvyšováním příjmem soli, přidat buď jeden beta-blokátor jako Atenolol, nebo alfa 1 agonistu jako je Midodrin. Zvažte fludrokortizon v případě, jestliže se zdálo, že NaCl chvilkově zabírá, ale pak ztrácí svou účinnost. Je možné použít všechny tři přístupy - expanzi objemu (sůl nebo fludrocortisone), beta-blokátor (pro zvýšení času plnění srdce) a alpha 1 agonistu (pro zvýšení žilního tonusu a omezení ortostatického prostoru, do kterého uniká krev, když pacient stojí). Nefungují-li tyto postupy, zkuste Paroxetin. *Poznámka: Před zahájením této terapie, by měly být NMH nebo POTS potvrzeny testem na sklopném stole.*

Fludrokortison 0.05-0.2 mg denně

Použití v kombinaci-viz výše. Zvyšuje sodík a zadržování vody a může inhibovat vazodilataci. Jedná se o mineralokortikosteroid, buďte velmi opatrní, sledujte hladinu draslíku. Použijte minimální účinnou dávku. Vedlejším účinkem je nadměrné zvýšení účinků - zadržování tekutin, ztráta draslíku a hypertenze. *LE V.*

Midodrin Začněte s 2,5 mg 3x denně, zvyšte na 5 mg 3x denně dle tolerance.

Je to alfa-adrenergní agonista. Vedlejší účinky zahrnují hypertenzi, palpitace, bolest hlavy, bradykardii, svědění, retenci moči.

Může být použit společně s fludrocortisonem, protože mechanismus působení se liší. *LE V. Poznámka: U neurokardiogenní synkopy LE II (63).*

Paroxetin 5-10 mg denně ráno, zvýšit na 20 mg denně.

SSRI antidepresivum. Viz léky na deprese, celkové poznámky a bezpečnostní opatření pro SSRI. Silnější anticholinergní vedlejší účinky než fluoxetin či sertralin. Běžně hlášené vedlejší účinky zahrnují nevolnost, zvracení, spavost, pocení, třes, slabost, závratě, sucho v ústech, nespavost, zácpa, průjem, nechutenství a mužské sexuální dysfunkce.

LE V. Pozn.: U vazovagální synkopy LE II (64).

Pindolol 5 mg 2x denně, zvýšit na 10 mg 3x denně.

Beta blokátor užívaný ke zvýšení ventrikulární náplně, zejména v případě problémů s tachykardií. Vedlejší účinky zahrnují bronchospasmus, bradykardie, zhoršení posturální hypotenze, nespavost, živé sny, únavu, ospalost, bolesti hlavy, průjem, zácpu, nevolnost. *Dodržujte bezpečnostní opatření pro beta-blokátory. LE V.*

Atenolol 25 mg denně, zvýšit na 100 mg v jedné denní dávce.

Betablokátor. Atenolol obsahuje látku, která blokuje dráždivý účinek nervového systému na srdeční činnost, snižuje krevní tlak, snižuje nároky srdce na spotřebu kyslíku a upravuje některé poruchy srdečního rytmu. Využívá se zvýšení ventrikulární náplně, zejména v případě problémů s tachykardií. Použijte v kombinaci s dalšími léčebnými postupy. Nežádoucí účinky zahrnují zhoršení ortostatické hypotenze. *Poznámka: Tyto a další betablokátory mohou pomoci při správně diagnostikovaném POTS / NMH, ale nemusí pomoci a mohou zhoršit obecné příznaky CFS. LE V. Poznámka: U idiopatické synkopy a pozitivním výsledku testu na sklopném stole LE II (65).*

Závrať

Závrať, kterou doprovázejí nystagmus, nevolnost nebo zvracení, tinitus nebo porucha ostrosti sluchu, vyžaduje antivertiginóza, ale neexistuje uspokojivá léčba.

Meclozin 25 mg denně, zvyšujte na 25 mg 3x denně.

Antivertiginózum, antiemetikum s antihistaminickými a anticholinergními vlastnostmi. Vedlejší účinky zahrnují ospalost, sucho v ústech a únavu. *LE V.*

6. Syndrom dráždivých střev (IBS): Použijte standardní terapie, pomocí antispasmodik a protiprůjmových léků a úpravou stravování. Pozor na potravinové intolerance a eliminovat dráždivé pokrmy a přísady, potraviny, u kterých je vypozorovaná nesnášenlivost.

7. Úzkostné stavy: Některým pacientům může pomoci podpůrné poradenství. Fyzikální prostředky: Masážní terapie, uklidňující hudba a relaxační teplé bylinné koupele, např. s citrónovým balzámem, levandulí, tymiánem. Pomalé hluboké dýchání pomáhá protáhnout svaly hrudníku a bránice, uvolnit celé tělo. Procházky nebo plavání, pokud to pacientův stav umožňuje, pomáhají snižovat napětí.

Léky proti úzkosti

Klonazepam 0,5 mg denně až 0,5 mg 3 x denně

Benzodiazepin. Běžné vedlejší účinky jsou důsledkem deprese CNS, zahrnují ospalost, utlumení, zhoršení kognitivního a psychomotorického výkonu, ataxie a behaviorální poruchy. Také pozor na zvýšenou sekreci v horních cestách dýchacích, zvýšené slinění, nevolnost, zácpu, průjem a vyrážky. *Varování pro všechny benzodiazepiny: Potenciál pro vznik tolerance, závislosti a zneužívání. Pravidelně zkontrolovat. Vždy vysazovat velmi postupně, aby se minimalizovaly nežádoucí reakce. LE V.*

Buspiron 5 mg 2-3 krát denně po maximálních 20 mg denně, dávky rozdělit.

Azaspiron. Neužívat s MAO inhibitory. Není sedativní a nevede k toleranci nebo závislosti. Vedlejší účinky jsou závratě, bolesti hlavy, nervozita, závrativost, nevolnost, zvracení, nechutenství, pocení. *LE V.*

Alprazolam 0,125 mg 2 x denně po max. 2 mg v dělených dávkách. *LE V.*

Benzodiazepin. Stejně nežádoucí účinky. Pozor na denní úzkost, nespavost, abnormální samovolné pohyby, bolesti hlavy, podrážděnost, zvracení a průjem. *Varování viz výše.*

Lorazepam 0,5 mg denně až 1,0 mg 2 x denně.

Benzodiazepin. Sledovat ospalost, závratě, slabost, únavu, ataxie, dezorientaci, nevolnost, poruchy spánku, bolesti hlavy, vyrážky. *Varování viz výše. LE V.*

Diazepam 2-10 mg 3-4 krát denně.

Benzodiazepin. Časté nežádoucí účinky se vztahují k depresi CNS, zahrnují ospalost a ataxie, únavu, závratě, nevolnost, zvracení, rozmazané vidění, bolest hlavy, retence moči, zácpu, vyrážku a hypotenzi. *Varování viz výše. LE V.*

Oxazepam 10 mg denně až 10-15 mg 3 x denně.

Benzodiazepin s kratším působením. Shodné nežádoucí účinky, ale pozor na denní úzkost a ranní nespavost. *Varování viz výše. LE V.*

8. Deprese:

Fyzikální podpůrné prostředky: psychoterapie, náprava zhoršených psychosociálních vztahů, masáže, terapie jasným světlem. V případě těžší deprese předat do odborné péče.

Léky na depresi

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) léky první volby pro léčbu deprese. *Poznámka: Nejsou obvykle účinné na léčbu únavy a mohou narušovat spánek. Mají nižší frekvenci anticholinergních, sedativních a kardiovaskulárních vedlejších účinků než TCA (tricyklická antidepresiva), ale mohou způsobovat více gastrointestinálních potíží, poruch spánku a sexuální dysfunkce.*

Citalopram 5-40 mg denně ráno nebo večer, max. 40 mg denně

SSRI antidepresivum. Běžné vedlejší účinky a bezpečnostní opatření u SSRI. Časté nežádoucí účinky zahrnují slabost, palpitace, zvýšené pocení, nevolnost, třes, průjem, ospalost, parestezie, anorexie, ucpávání sinusu a sexuální dysfunkci u mužů. *LE V.*

Paroxetin 5-10 mg denně ráno, přejít na 20 mg denně, maximálně 40 mg denně. SSRI antidepresivum. Vedlejší účinky a bezpečnostní opatření obvyklá pro SSRI. Větší

anticholinergní nežádoucí účinky než Fluoxetin či Sertralin. Běžně hlášené vedlejší účinky zahrnují nevolnost, spavost, pocení, třes, slabost, závratě, sucho v ústech, nespavost, zácpu, průjem, nechutenství a sexuální dysfunkci u mužů. *LE V.*

Fluoxetin 5-20 mg denně, maximálně 40 mg denně. *LE V.*

SSRI antidepresivum. K vedlejším účinkům patří bolest hlavy, nervozita, nespavost, spavost, úzkost, únava, třes, závratě, nevolnost, zvracení, průjem, nechutenství, sucho v ústech, nadměrné pocení a alergické reakce. Neužívat zároveň s MAO inhibitory nebo tryptofanem. Viz celkové informace o SSRI. Při denní dávce 20 mg zjištěna neúčinnost Fluoxetinu, což naznačuje, že se depresivní příznaky CFS liší od těch při depresi (66).

Sertralin 25-100 mg při večeři

SSRI antidepresivum. Vedlejší účinky a bezpečnostní opatření při SSRI. Mezi časté nežádoucí účinky patří sucho v ústech, zvýšené pocení, bolest hlavy, závratě, třes, nevolnost, zvracení, průjem, zácpa, dyspepsie, únava, nespavost, sexuální dysfunkce u mužů, ospalost. Patrně nižší riziko lékových interakcí než při ostatních SSRI. *LE V.*

Fluvoxamin 5-40 mg.

SSRI antidepresivum. Běžné nežádoucí účinky a bezpečnostní opatření SSRI. Časté nežádoucí účinky zahrnují nevolnost, zvracení, sucho v ústech, zácpu, nespavost, neklid, třes, bolest hlavy, bolest břicha, ospalost, závratě, slabost, nechutenství a zvýšené pocení. *LE V.*

Ostatní novější antidepresiva

Venlafaxin Začínat na 18,75 mg denně, maximálně 112,5 mg denně rozdělených do 2-3 dávek.

Inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu (NSRI). Méně vedlejších účinků než SSRI. Kontrolovat možné zvýšení diastolického krevního tlaku. Vedlejší účinky zahrnují závratě, ospalost, nespavost, tělesnou slabost, nechutenství, nevolnost, zácpu, sucho v ústech, závratě, nervozitu.

Viz předchozí informace k únavě. *Pozor na lékové interakce a neužívat společně s MAO inhibitory. LE V.*

Nefazodon 50-200 mg denně ve dvou dávkách.

Selektivní antagonist 5-HT₂ receptorů, NSRI. Časté vedlejší účinky zahrnují slabost, nevolnost, zimnice, horečnatost, POTS, nevolnost, sucho v ústech, zácpu, průjem, ospalost, nespavost, závratě, točení hlavy. *Pozor na lékové interakce. Nepoužívat s MAO inhibitory. Sexuální dysfunkce se mohou vyskytovat v menší míře než u SSRI. LE V.*

Bupropion Začínat na 100 mg dávky jednou denně, přejít na 150 mg denně dle tolerance.

Aminoketon s noradrenergí funkcí.

Nemá anticholinergní, sedativní nebo ortostatické vedlejší účinky, ale může mít averzní (aversiv stimulant-like) nežádoucí účinky podobné stimulačním účinkům. Další vedlejší účinky obsahují bolest hlavy, neklid, úzkost, nespavost, vyrážky, sucho v ústech, nevolnost, rýmu. Jako reakce byla hlášena vzácná sérová nemoc. *Neužívat s MAO inhibitory. LE V.*

Tricyklická antidepresiva (TCA)

Nejsou při CFS léky první volby k léčbě deprese, protože při dávkování potřebném pro antidepresivní účinek mají mnoho vedlejších účinků.

Poznámka: Jelikož většina pacientů s CFS netoleruje dostatečně vysoké dávky, aby se dostavil antidepresivní účinek, jsou zde uvedeny pouze jako skupina. LE V.

Amitriptylin 5 mg za hodinu až 100 mg denně.

Doxepin 5-10 mg za hodinu až 75-100 mg denně.

Nortriptylin 10 mg až 50-100 mg denně dle tolerance.

Tricyklická antidepresiva. Nejsou antidepresivy první volby.

Nechat nízkou dávku a postupně zvyšovat dle tolerance. *Upozornit pacienty na možný váhový přírůstek. Pozor na vedlejší účinky antihistaminické (sedativní) a vedlejší*

anticholinergní účinky (zácpa, sucho v ústech, vážnutí močení a rozmazané vidění). Pozor na toxicitu srdce (kondukční blok, arytmie) a zhoršení ortostatické hypotenze, tachykardie; zmatenost, neklid, nespavost, ataxie, nevolnost, zvracení, alergické projevy. *Pozor na lékové interakce a neužívat s MAO inhibitory. Viz informace ke spánku.*

Bylinný lék: Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*): Dávka-900-1800 mg vodnatě-alkoholického výluhu na mírnou až střední depresi s udržovací dávkou 300-600 mg denně. Zpočátku kategorizován jako inhibitor monoaminoxidázy, toto nebylo potvrzeno větším počtem rigorózních studií a mechanismus účinku není znám. Jako jeho aktivní složka proti depresi je zkoumaný Hypericin. Má nízký výskyt vedlejších účinků. Může se objevit neklid, závratě, GI podráždění a alergické reakce. Je zde mírné riziko citlivosti na světlo a může docházet k interakcím s některými léky (antidepresivy, Digoxinem a Warfarinem) (67).

LE V. Třezalka prochází fází I a II klinických zkoušek. Bylina by se neměla předepisovat na těžší depresi, a pokud je pacient léčen pomocí antidepresiv.

9. Ostatní

NADH: Randomizované kontrolované studie ukázaly, že při orálně podávaném nikotinamid adenin dinucleotidu (NADH) se celkový příznivý účinek dostavil u 31 % pacientů (68).

Hořčík: Randomizovaná, dvojitě-slepá, placebem kontrolovaná studie intramuskulárně podávaného sulfátu hořčíku po dobu šesti týdnů zlepšila kvalitu života pacientů, kteří měli nízkou hladinu hořčíku v erytrocytech (69).

Jednoduchá symptomatická pomoc: Jednoduché, bezpečné prostředky, založené na vlastní zkušenosti lékaře, mohou být aplikovány tak dlouho, pokud nejsou škodlivé nebo nákladné.

Léčba zaměřená na pravděpodobné patogenní mechanismy

Neexistuje jediná hypotéza adekvátně potvrzená jako patogeneze CFS. Velmi málo léčeb prezentuje dostatečně prokázanou účinnost prostřednictvím dvojitě-zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie na velkém vzorku. Existuje velké množství různých způsobů léčby zaměřených na různé kauzální hypotézy. Pokusíme se uvést zde všechny, které mají určitý vědecký základ, nebo doporučení odborníků s klinickou zkušeností v oboru opravňující jejich začlenění. U jednotlivých pacientů mohou být aplikovány tak dlouho, pokud jsou bezpečné a mají snesitelné vedlejší účinky, kdy kladný efekt převažuje. Jejich hodnota pro skupiny pacientů může být potvrzena v budoucnosti. Vždy upozorněte pacienty na možné vedlejší účinky. Následují některé v současné době používané léčebné postupy zaměřené na předpokládané základní příčiny. Některé z nich jsou dosud ve fázi výzkumu. Následující souhrn může být považován za celkový léčebný přehled.

Imunitní dysfunkce

a) Imunostimulační a antivirové modulátory

Léky na imunitní dysfunkci

Ampligen 200 mg i.v. dvakrát týdně zvyšovat až na 400 mg 2-3 krát týdně v průběhu 24 týdnů až šesti měsíců.

Imunostimulační a antivirový modulátor. Ampligen je specifická forma upravené dvouvláknové ribonukleové kyseliny - dsRNA, vykazující imunomodulační a protivirové aktivity, které aktivují interferonovou/2-5 syntetázní cestu a kontrolují imunitní dysregulaci, možná způsobenou abnormální Rnase L enzymem (1). To může bránit připojení virů k buněčným receptorům, a nebo blokovat vnitrobuněčné dozrávání (růst) virů (70). Studie prokázaly, že základní 24týdenní léčba má

pozitivní výsledky (71) trvající i několik let. Ve srovnání s kontrolními skupinami nastalo významné zlepšení fyzické výkonnosti, paměti a kognitivních schopností, aktivit v každodenním životě a přineslo méně návštěv na pohotovosti a hospitalizací (72).

Možné vedlejší účinky zahrnují chřipkové symptomy, bolesti svalů, bolesti hlavy po zahájení léčby (později ustupující), závrativost a červenání v obličeji. LE - dne 8. 7. 2008 přijal americký úřad FDA přihlášku NDA (New Drug Application) na schválení Ampligenu® pro oficiální léčbu CFS (54). NDA Ampligenu®, s chemickým označením Poly I: Poly C12U, je rovněž poprvé v historii přijatý návrh úřadem FDA pro systémové použití terapie TLR receptoru k léčbě jakékoli nemoci. TLR („Toll-like“) receptory slouží při časně detekci patogenů a tvorbě časných obranných mechanismů (přirozené imunity). Jako takové mohou být kritické pro první linii imunitní obrany proti široké škále patogenů, jako jsou viry, a různým formám rakoviny.

Transfer faktor (Immodin, Imunor) Podávání transfer faktoru (TF) vychází z představy, že nejen přítomná imunitní porucha, ale též virové infekce mohou být touto terapií pozitivně ovlivněny. Zdá se, že TF má své místo v terapii CFS spolu s dalšími imunomodulacii v případech prokázaného, převážně buněčného deficitu (45).

Immodin je nízkomolekulární látka izolovaná z dialyzátu homogenátu leukocytů periferní krve. Obsahuje biologicky aktivní látky schopné normalizovat specifickou buněčnou imunitu příjemce. Terapeutické indikace dle SUKL - IMMODIN je indikován u prokázaných poruch buněčné imunity u dětí od 6 měsíců, mladistvých i dospělých. Terapeuticky je doporučen u chronického únavového syndromu na imunodeficitním podkladu.

Imunoglobuliny podávat iv. nebo im. u pacientů s CFS s prokázanou dysimunoglobulinémií se zvýšením IgM nebo snížením IgG, případně jeho podtřídy. Předpokládaný efekt je možné očekávat až po delší době. Publikované výsledky z podávání iv. imunoglobulinů u CFS byly velmi nadějně, zcela recentní zprávy však významně příznivý efekt nepotvrdily (45).

Grifols je substituční léčba pasterizovaným lidským imunoglobulinem pro pacienty s protilátkovou imunodeficiencí, podává se pouze im. (při iv. riziko šoku.)

Metisoprinol (Isoprinosine) vedle imunomodulačního efektu vykazuje i nepřímé protivirové působení. Terapii zahajujeme nejčastěji v dávce 2g denně (2x2tbl.) u nemocných s prokázaným snížením subpopulace T-lymfocytů (nejčastěji se snížením pomocných CD4+ lymfocytů a s výrazným absolutním zvýšením CD8+ T-lymfocytů. Vzhledem k riziku hyperurikozurie a vzniku urátové nefrolitiázy doporučujeme pacientům užívajícím metisoprinol zvýšený přívod tekutin (2-3 litry denně) a vyloučení kyselých potravin. U nemocných s rodinnou či osobní anamnézou nefrolitiázy alkalizujeme moč současně podávaným Alkalitem tak, abychom dosáhli pH moči mezi 6,6-6,9 (45).

Tymostimulin (TP-1 Serono), připravovaný z telecích brzlíků, je další imunomodulační preparát, patří k tymovým hormonům, látkám s významným imunostimulačním působením na T-lymfocyty, vhodný k terapii některých primárních i sekundárních imunodeficitů. Tymové hormony se zvláště uplatňují při recidivujících virových, mykotických i bakteriálních infekcích (45).

Kutapressin extrakt z jater prasat, působí jako širokospektrální antivirový a imunomodulační prostředek (45).

b) Některé další imunomodulátory ve fázi I zkoušek esenciální mastné kyseliny (EMK) (1):

Esenciální mastné kyseliny byly použity pro své antivirové účinky (73). EMK jsou nezbytné pro schopnost těla odolávat virovým infekcím a naopak virové infekce ovlivňují metabolismus esenciálních mastných kyselin (74). Jsou nezbytné pro syntézu prostaglandinů a integritu buněčné membrány a pomáhají udržovat normální fluiditu a pružnost membrány erytrocytů (73). Další studie 75, 76, 77.

c) Antivirové terapie

Valacyclovir 1g po 6 hodinách na 6-18 měsíců (1).

Pro potvrzené herpetické infekce. *LE (stupeň evidence) úroveň V.*

Nukleosid s anti-herpes simplex a zoster účinkem. Vedlejší účinky nebyly významně odlišné od placeba, zahrnovaly jen nevolnost a bolesti hlavy. Probíhají hodnocení dvojitě-zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studie (78). V roce 2007 vědci ze Stanfordské univerzity publikovali použití léku Valganciclovir k léčbě malého množství pacientů s CFS. Během posledních tří let léčili dvacet pět pacientů, z nichž dvacet jedna zareagovalo významným zlepšením, které přetrvalo i po ukončení medikace v rámci léčebného režimu, který obvykle trval šest měsíců. První pacient je v současné době bez léčby tři roky a nezaznamenal návrat choroby (55). Valganciclovir by mohl být uznán pro léčbu specifické podmnožiny CFS pacientů, kteří mají virově vyvolanou dysfunkci centrálního nervového systému. Firma Roche Pharmaceutical, výrobce léku Valganciclovir pod značkou Valcyte, udělila v roce 2008 na základě slibných výsledků předběžné studie grant 1.3 miliónu \$ k provedení randomizované, placebo-kontrolované, dvojitě slepé studie na Stanfordské lékařské universitě.

Bylinné léčby: Prostředky, o kterých se uvádí, že mají antivirový účinek, zahrnují olej z divokého oregána a extrakt z listů olivovníku.

Třapatka nachová. Imunomodulační účinky, zejména stimulace fagocytózy, byly v řadě testů prokázány po podání přípravků ze severoamerické rostliny třapatky nachové (*Echinacea purpurea*). V laboratorních testech byla po podání extraktů z echinacey i ženšenu prokázána zvýšená aktivita NK buněk reaktivních proti klonu nádorových buněk a byla zvýšena i na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita (ADCC) proti lidským buňkám napadeným HHV-6. Echinaceové kapky se podávají obvykle dlouhodobě v denní dávce 3x20 kapek, v případě prodromálních příznaků infekce dávku zvyšujeme až na 3x50 kapek (45).

d. Antibiotická léčba

Důležitým krokem v terapii pacientů s CFS je eradikace zjištěných chronicky probíhajících či relabujících bakteriálních infekcí. Pomocí antibiotik se snažíme zaléčit detekované infekce, které se často lokalizují v dýchacích cestách, dutinách, urologicko-gynekologické oblasti a zažívacím traktu. Často zjištěné souběžné infekce jsou boreliové, chlamydiové, mycoplasmové a další. Na tyto potvrzené infekce je zkoumána celá řada antibiotik (79). Dávkování a protokoly dlouhodobé léčby antibiotiky jsou stále předmětem zkoumání, proto je předčasné tyto dlouhodobé kombinované léčby doporučit. Doporučené léky zahrnují Doxycyklin (100 mg 2x-3x denně), Klaritromycin (750-100 mg denně po 12 hodinách), Ciprofloxacin (750 mg 2x denně) a Azitromycin (500 mg v jedné dávce). Obecně léčba trvá šest měsíců nebo do zlepšení stavu, poté vícekrát po šest týdnů následovaných dvoutýdenním přerušením (1).

Neodhalené fokální infekce působí prostřednictvím prostaglandinů PGE supresivně na imunitní systém. Samotná antibiotika jen zřídka chronické fokální infekce vyléčí. Lepší efekt se projeví v kombinaci s bakteriálními imunomodulátory nebo preparáty systémové enzymoterapie. Dle možnosti zkoušet antibiotika kombinovat, po předchozí přípravě metisopriolem, s bakteriálním imunomodulátorem (Broncho-Vaxom, Uro-Vaxom, Biostim, Ribomunyl, Luivac, IRS-19). Při a po léčbě antibiotiky je třeba obnovovat střevní mikroflóru probiotiky (1,45).

e. Antimykotická léčba

Použít v případě prokázané souběžné plísňové infekce.

Abnormality hypotalamo-hypofyzárně-adrenální (HPA) osy

Mají za následek celkovou sníženou odolnost a nepřizpůsobivost organismu tělesné i duševní zátěži. V roce 2008 publikované výsledky demonstrovaly, že u většiny pacientů s CFS je přítomná dysfunkce HPA osy centrálního původu a léčba malými

dávkami kortizolu (< 15 mg) se ukázala jako bezpečná a efektivní, obzvláště v případě pacientů, kteří mají symptomy shodné s adrenální dysfunkcí, mají nízký krevní tlak nebo nižší hladiny kortizolu, byť ještě v rámci referenčních mezí. Dávky kortizolu od pěti do patnácti miligramů denně se ukázaly jako bezpečné s malým nebo žádným rizikem s tím spojeným, přičemž mají potenciál významného užitku pro pacienty s CFS. U pacientů, kterým byl jako součást komplexní léčby podáván kortizol, došlo k signifikantnímu oslabení jejich symptomů. Účinnost této komplexní léčby byla dále potvrzena analýzou souhrnných zjištění více než čtyřiceti nezávislých lékařů a více než pěti tisíc pacientů (81). *Dodržovat bezpečnostní opatření pro léčbu kortikoidy.*

Léky na abnormality HPA osy

Fludrocortison 0.1-0.2 mg denně

Doporučeno používat nízké dávky v kombinaci s dalšími léčebnými postupy. Viz informace k NMH a POTS výše. *LE úroveň V.*

Dehydroepinandrosteron (DHEA) 15-90 mg denně (obvykle 25-50 mg)

V případě sníženého DHEA. Dlouhodobé užívání může vyvolat akné, vypadávání vlasů, hirsutismus, prohloubení hlasu u žen, inzulinovou rezistenci, snížení HDL, cholesterolovou a jaterní dysfunkci a může zvyšovat riziko rakoviny prostaty a prsu. *LE V.*

Dysfunkce centrálního nervového systému / autonomního systému

Abnormality funkce CNS mají za následek příznaky kognitivní "mlhy," neosvěžujícího spánku a poruchy nálady. Postupy symptomatické léčby jsou popsány v předchozí části. Existuje celá řada léčebných postupů k odstranění příznaků vyplývajících z poruchy autonomní funkce, a to především náprava příznaků z ortostatické intolerance.

Dárcovství krve

Z bezpečnostních důvodů by pacienti s CFS neměli darovat krev, protože by to mohlo exacerbovat příznaky. Je také možné, že někteří pacienti jsou bacilonosiči, nositeli infekčních látek v krvi (34).

čl. 5

Postupové kroky

- I.** Pacient se obrátí se svými potížemi na svého praktického lékaře či pediatra, který zajistí základní zdravotnickou dokumentaci – pečlivou anamnézu včetně epidemiologické a sociální (pracovní, rekreační aktivity, sociální zázemí), fyzikální vyšetření, standardní laboratorní vyšetření (viz čl. 3, kap. KLINICKÉ OHODNOCENÍ, LABORATORNÍ A VYŠETŘOVACÍ PROTOKOL bod a/). Pokud na základě těchto vyšetření ošetřující praktický lékař nestanoví určitou somatickou diagnózu, odešle pacienta s podezřením na CFS na spádové infekční oddělení.
- II.** Lékař infekčního oddělení provede zevrubné infektologické vyšetření (event. při krátkodobé hospitalizaci 3 – 5 dnů), kterým se pokusí odhalit chronicky probíhající či relabující infekční chorobu jako příčinu chronické únavy a doprovodných symptomů. Dle intenzity obtíží vystaví event. pracovní neschopnost a doporučí nebo upraví symptomatickou terapii. Je nutno počítat až s několikátýdenní prodlevou, než se sumarizují všechny laboratorní nálezy a je možno učinit diagnostický závěr. Pokud nelze stanovit etiologicky objasněnou diagnózu, měl by být pacient krátkodobě hospitalizován na infekčním oddělení spádové krajské nemocnice, či na infekční klinice fakultní nemocnice. Měla by být provedena další konziliární vyšetření – interní, imunologicko-alergologické, neurologické, hematologické, revmatologické,

gastroenterologické s ohledem na individuální převažující potíže pacienta a dosavadní lékařská zjištění.

Doporučení pro lékaře:

1. Pečlivým komplexním vyšetřením se pokusit odhalit všechny možné objektivní příčiny únavy a ostatních příznaků, postupně je lege artis řešit.
2. O konziliární vyšetření žádat odborníky, kteří nemají a priori despekt k diagnóze CFS. Validní je pouze vyšetření založené na profesionálním odborném základu, nikoliv na osobním názoru k uvedené diagnóze.
3. Při prvním vyšetření pacienta s chronickou únavou věnovat dostatek času k vyslechnutí všech souvislostí, které vedly k rozvoji potíží, a cíleně se dotazovat na možné etiologické příčiny.
4. Nezlehčovat pacientem udávané potíže, ale systematickou činností tyto údaje potvrzovat nebo vyvracet (48).

III. Po stanovení diagnózy CFS (viz čl.3 – Stanovení diagnózy) informuje lékař pacienta o výsledcích diagnostického procesu. Na základě zjištěných objektivních výsledků co nejpodrobněji informuje o objektivních příčinách jeho potíží, stanoví léčebný plán na jejich odstranění a motivuje pacienta pro jeho dodržování. Upozorní jej, že půjde o dlouhodobý proces, jehož úspěšnost je významně závislá na odhodlání pacienta se tomuto léčebnému plánu podřídit a při jeho realizaci aktivně spolupracovat. Důležité je přesvědčit pacienta, že jeho onemocnění není „nejasné etiologie a prognózy,“ ale že jeho potíže mají objektivní základ, který je možno komplexním léčebným programem pozitivně ovlivnit. Do komplexního léčebného plánu je přínosné zasvětit a pro jeho realizaci získat i nejbližší rodinné příslušníky, kteří mají na pacienta významný vliv (48).

Lékař se vyjádří rovněž k pracovnímu zařazení, především ve smyslu schopnosti či neschopnosti soustavné výdělečné činnosti a prognóze. Všechny tyto skutečnosti uvede v propouštěcí zprávě.

IV. DISPENZARIZACE

CFS je chronické onemocnění vyžadující soustavnou péči. Dispenzární péče při CFS je vázána na lékaře, zajišťujícího diagnostiku a léčbu. Dle vyhlášky č.60/1997 Sb., která stanovovala nemoci, u nichž se poskytuje dispenzární péče, časové rozmezí dispenzárních prohlídek a označení specializace dispenzarizujícího lékaře, jsou pro CFS dispenzarizujícími lékaři specialisté na infekční lékařství, vnitřní lékařství nebo imunologii. Praktičtí lékaři, případně pediatři u diagnosticky vyřešených a stabilizovaných stavů. V případě převažující neurologické symptomatologie, patřící mezi časté potíže nemocných, by byla přínosná dispenzarizace zkušeným neurologem. Vyhláška č.60/1997 Sb. pozbyla účinnost k 31.12.2007 a od 1.1.2008 vešla v platnost nová vyhláška č. 386/2007 Sb. ze dne 19. prosince 2007. (...)*

V. POSUDKOVÁ HLEDISKA

CFS je invalidizující onemocnění, posudkové hledisko je určeno charakterem, aktivitou a stupněm pokročilosti nemoci. Úkolem ošetřujících lékařů ve spolupráci s posudkovými lékaři je co nejpřesněji doložit funkční postižení pacienta. K posouzení funkčního postižení lze použít objektivní zjištění, jako jsou testy kognitivních funkcí, funkční a zátěžové testy – př. bicyklová ergometrie, spiroergometrie atd.; v kombinaci se subjektivním dotazníkovým hodnocením pacienty samými - SF-36 (82), (2, 44). Publikované studie ověřující funkční schopnosti CFS pacientů svědčí o jejich sníženém výkonu a demonstrují potřebu opakovaného testování v průběhu 24 hodin (tj. během jednoho a téhož dne zopakovat zátěžový test znovu), které jako jediné objektivně prokazuje handicap, kdy se projeví významné snížení kyslíkové spotřeby u CFS pacientů. Pokles spotřeby

kyslíku u CFS pacientů při druhém testu navrhuje metabolickou dysfunkci jako příčinu snížené cvičební kapacity (83,84,85,86).

Z posudkového hlediska dle platné vyhlášky č. 284/1995 Sb., kterou se provádí zákon o důchodovém pojištění, je podle §6 odst. 6, přílohy č. 2 k vyhlášce č.284/1995 Sb., ve znění vyhlášky č.40/2000 Sb. stanoveno, že pokud není zdravotní postižení, které je příčinou dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu v této příloze vyhlášky uvedeno, stanoví se procentní míra poklesu schopnosti soustavné výdělečné činnosti podle takového zdravotního postižení uvedeného v této příloze, které je s ním funkčním dopadem nejmíce srovnatelné.

- u významné skupiny případů nemocných s diagnózou CFS se vyskytuje rozvrat imunitního systému, tedy imunodeficit, doprovázený různými „hyperimunitními fenomény“. Vzhledem k tomu, že imunitní systém sdílí své informační mezibuněčné molekuly s celou řadou dalších systémů, především s nervovým (interneuroleukiny) a endokrinním, je možné patofyziologicky z rozvratu imunitního systému (imunodeficit, imunokomplexové reakce, atopie, autoagrese, poruchy buněčné proliferace i buněčného metabolismu s následným energetickým deficitem atd.), odvodit i funkční poruchy dalších systémů, především nervové a endokrinní soustavy.

Výsledkem bývá i těžce snížená celková výkonnost organismu, odpovídající poklesu normální výkonnosti o 70 - 90%, což umožňuje zvláště těžce postiženým pacientům přiznat plný invalidní důchod (46).

- u další neméně významné skupiny případů posuzovaných nemocných s diagnózou CFS se jako spouštěč nemoci (nikoli její příčina) vyskytuje a nejčastěji bývá infekční činitel, počínaje mononukleózou, (EBV), další viry (HHV 6, 7, Coxsackie a jiné enteroviry), bakterie (borrelióza), protozoa (toxoplasmóza), často jsou zjištěny infekce chlamydiové, mycoplasmové a další původci infekčních onemocnění. Při těžším průběhu léčby a v chronických stádiích může docházet k trvalým závažným následkům v podobě vzniku postvirového únavového syndromu (PVFS, což je ekvivalentní název pro CFS, kdy je však přesně znám infekční činitel na počátku jeho rozvoje), který je v MKN - 10 SZO stejně jako CFS zařazen v kapitole VI Nemoci nervové soustavy s kódem G 93.3.

Dlouhodobé závažnější stavy projevů chronického únavového syndromu CFS provázejí chronické neurologické nemoci.

U pacientů s CFS je typicky poškozen běžný model únavy a bolesti vztahující se ke kauzální akci, kdy spánkem a odpočinkem nedochází k vyrovnávání biologických rytmů organismu a k regeneraci sil (1).

Taktéž u těchto případů bývá výsledkem těžce snížená celková výkonnost organismu, odpovídající poklesu normální výkonnosti o 70 - 90%.

CFS můžeme považovat za potenciální předstupeň dalších, klasických patologických stavů.

LITERATURA:

1. Bruce M. Carruthers, Anil Kumar Jain, Kenny L. De Meirleir, Daniel L. Peterson, Nancy G. Klimas, A. Martin Lerner, Alison C. Basted, Pierre Flor-Henry, Pradip Joshi, A. C. Peter Powles, Jeffrey A. Sherkey, Marjorie I. van de Sande *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols*; J CFS 2003, 11 (1):7-115, ISBN: 0-7890-227-9 © Haworth Medical Press Inc. This journal is available from The Haworth Document Delivery Service: Phone (Canada & USA) 800-722-5857. E-mail address: docdelivery@haworthpress.com <http://www.HaworthPress.com> , <http://www.haworthpress.com/store/ArticleAbstract.asp?sid=9U3MHWV5D75A8N7GQL3C9VVXVEEA3D95&ID=24486>
2. The National Library of Canada Cataloguing-in-Publication Data: *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners An Overview of the Canadian Consensus Document*, Bruce M. Carruthers, M.D., C.M., FRCP(C), Marjorie I. van de Sande, B. Ed., Grad. Dip. Ed., 2005, ISBN: 0-9739335-0-X, *An Overview of the Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols*, Journal of Chronic Fatigue Syndrome 11(1):7-115, 2003. ISBN: 0-7890-227-9 © Haworth Medical Press Inc.

3. Únava u neurologických onemocnění, Chaudhuri A, Behan PO., PMID: 15043967
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=15043967
4. Anthony Komaroff, MD; The CFIDS Association of America, www.cfids.org ■ 704-365-2343
http://sacfs.asn.au/download/ten_discoveries.pdf
5. CFS Toolkit for Health Care Professionals: Basic CFS Overview, Diagnosing CFS, Managing Symptoms; U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2007, www.cdc.gov/cfs
6. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia William C Reeves , James F Jones , Elizabeth Maloney , Christine Heim , David C Hoaglin, Roumiana S Boneva, Marjorie Morrissey and Rebecca Devlin, Population Health Metrics 2007, 5:5doi:10.1186/1478-7954-5-5,
<http://www.pophealthmetrics.com/content/5/1/5>
7. The Economic impact of ME/CFS: Individual and societal costs, Leonard A Jason, Mary C Benton, Lisa Valentine, Abra Johnson and Susan Torres-Harding, Dynamic Medicine 2008, 7:6doi:10.1186/1476-5918-7-6, <http://www.dynamic-med.com/content/7/1/6>
8. Jones JF, Ray CG, Minnich IL, et al. Evidence of active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies. *Ann Intern Med* 1985;102:1-7.
9. Holmes GP, Kaplan JE, Stewart MD, Hunt B, Pinsky PF, Schonberger LB. A cluster of patients with a chronic mononucleosis-like syndrome. Is Epstein-Barr virus the cause? *JAMA* May 1 1987;257:17:2297-2302.
10. Lerner AM, Zervos M, Dworkin HJ, Chang CH, O'Neill W. A unified theory of the cause of chronic fatigue syndrome. *Infect Dis Clin Pract* 1997;6:239-243.
11. White PD, Thomas JM, Amess J, et al. The existence of a fatigue syndrome after glandular fever. *Psychol Med.* 1995;25(5):907-916.
12. Lerner AM, Goldstein J, Chang CH, Zervos M, Fitzgerald JT, Dworkin HJ, et al. Cardiac involvement in patients with chronic fatigue syndrome as documented with Holter and biopsy data in Birmingham, Michigan, 1991-1993. *Infect Dis Clin Pract* 1997;6:327-333.
13. Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB, Roman MM, Friedman J, Zabriskie JB, Peterson DL, et al. Frequent HHV-6 antibody and HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *C Clin Virol* 2000 May 1;16(3):179-191.
14. Sairenji T, Yamanishi K, Tachibana Y, Bertoni G, Kurata T. Antibody responses to Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in patients with chronic fatigue syndrome. *Intervirology* 1995;38(5):269-273.
15. Yalcin S, Kuratsune H, Yamaguchi K, Kitani T, Yamanishi K. Prevalence of HHV-6 variants A and B in patients with CFS. *Microbiol Immunol* 1994;38:587-590.
16. Di Luca D, Zorzenon M, Mirandola P, Colle R, Botta GA, Cassai E. HHV-6 and HHV-7 in CFS. *J Clin Microbiol* 1995;33:1660-1661.
17. Wallace HL 2nd, Natelson B, Gause W, Hay J. Human herpesviruses in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999 Mar;6(2):216-223.
18. McGarry F, Gow J, Behan PO. Enterovirus in the chronic fatigue syndrome. *Ann Intern Med* 1994 Jun 1;120(11):972-973.
19. McArdle A, McArdle F, Jackson MJ, Page SF, Fahal I, Edwards RH. Investigation by polymerase chain reaction of enteroviral infection in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Lond)* 1996 Apr;90(4):295-300.
20. Martin WJ. Detection of RNA sequences in cultures of a stealth virus isolated from the cerebrospinal fluid of a health care worker with chronic fatigue syndrome. *Pathobiology* 1997;65:15-18.
21. Martin WJ. Cellular sequences in stealth viruses. *Pathobiology* 1998;66(2):53-8.
22. Martin WJ. Stealth adaptation of an African green monkey simian cytomegalovirus. *Exp Mol Pathol* 1999 Apr;66(1):3-7. (Center of Complex Infectious Diseases—<http://www.ccid.org/studies/bl.htm>)
23. Holmes MJ, Diack DS, Easingwood RA, Cross JP, Carlisle B. Electron microscopic immuno-cytological profiles in chronic fatigue syndrome. *J Psychia Res* 1997 Jan-Feb;31(1):115-122.
24. Nicolson GL, Nasralla MY, Ranco AR, Nicolson NL, Erwin R, Ngwenya R, Berns PA. Diagnosis and integrative treatment of intracellular bacterial infections in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes, Gulf War illness, rheumatoid arthritis and other chronic illnesses. *Clin Pract Altern Med* 2000;1(2):42-102.
25. Nicolson GL, Nasralla MY, Franco AR, De Meirleir K, Nicolson NL, Ngwenya R, Haier J. Role of mycoplasma infections in fatigue illnesses: chronic fatigue and fibromyalgia syndromes, Gulf War illness and rheumatoid arthritis. *J CFS* 2000;6(3/4):23-39. <http://www.haworthpressinc.com>
26. Choppa PC, Vojdani A, Tagle C, Andrin R, Magoto L. Multiplex PCR for the detection of mycoplasma fermentans, M. hominis and M. penetrans in cell cultures and blood samples of patients with chronic fatigue syndrome. *Mol Cell Probes* 1998 Oct;12(5):301-308.
27. Glaser R, Kiecolt-Glaser J. Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;105(3A):34S-42S.
28. De Meirleir K, Bisbal C, Campine I, De Becker P, Salehzada T, Demette E, Lebleu B. A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000;108(2):99-105.
29. Suhadolnik RJ, Peterson DL, Cheney PR, Horvath SF, Reichenbach NL, O'Brien K, et al. Biochemical dysregulation of the 2-5A synthetase/RNase L antiviral defense pathway in chronic fatigue syndrome. *J CFS* 1999;5(3/4):223-242.
30. Vojdani A, Choppa PC, Lapp CS. Downregulation of RNase L inhibitor correlates with upregulation of interferon-induced proteins (2-5A synthetase and RNase L) in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *J Clin Lab Immunol* 1998;50(1):1-16.
31. Suhadolnik RJ, Reichenbach NL, Hitzges P, Adelson ME, Peterson DL, Cheney PR, Salvato P, Thompson C, Loveless M, Muller WG, Schroder HC, Strayer DR, Carter WA. Changes in the 2-5A synthetase/RNase L

- antiviral pathway in a controlled clinical trial with poly(1)-poly(C12U) in chronic fatigue syndrome. *In Vivo* 1994; 8:599-604.
32. Suhadolnik RJ, Reichenbach NL, Hitzges P, Sobol RW, Peterson DL, Henry B, Ablashi DV, Muller WEG, Schroder HC, Carter WA, Stayer DR. Upregulation of the 2-5A synthetase/RNase L antiviral pathway associated with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl):S96-S104.
 33. Suhadolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K, Cheney PR, Herst CVT, Reichenbach NL, et al. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A dependent RNase L in Chronic Fatigue Syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1997;17:377-385.
 34. De Meirleir K, De Becker P, Campine I. Blood transfusion and chronic fatigue syndrome. Abstract. Presented at the CFS Conference, Sydney, Australia, 1999.
 35. Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE. Illness from low levels of environmental chemical: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Am J Med* 1998 Sept 28;105(3A):74S-82S.
 36. Goldberg B, Editors of *Alternative Medicine Digest*. *Chronic Fatigue, Fibromyalgia & Environmental Illness*. Future Medicine Publishing, Inc., Tiburon, CA. 1998; pp 190-211.
 37. Lloyd AR, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J. What is myalgic encephalomyelitis? *Lancet* 1988 Jun 4;1(8597):1286-1287.
 38. Behan PO, Behan WMH, Bell EJ. The post viral fatigue syndrome—an analysis of findings in 50 cases. *J Infect* 1985;10:211-222.
 39. Hyde BM. Are Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndromes synonymous terms? Paper presented at ME/CFS Conference in New South Wales, Australia. Feb 1998.
 40. Centers for Disease Control and Prevention: *The Facts about Chronic Fatigue Syndrome*. US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control Intervention, National Center for Infectious Diseases. Atlanta 1995.
 41. Hyde BM, Bastien S, Jain A. Post-Infectious, Acute Onset M.E./CFS (Post-Viral Fatigue Syndrome). In: *The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*; Editors: Hyde BM, Goldstein J, Levine P. The Nightingale Research Foundation, Ottawa 1992; Chp. 4: pp.25-36.35. *Chronic Fatigue Syndrome*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Infectious Disease, Atlanta, GA, 1998 Oct.
 42. Level of evidence for clinical decisions: menopausal hormone therapy revisited. *herapeutic letter* #30. Therapeutics Initiative, U.B.C., Dept of Pharm & Therapeutics, 2176 Health Sciences Mall, Vancouver, B.C., 1999 Jun/Jul; 30. (Based on review of 75 experts and primary care physicians.)
 43. Centers for Disease Control and Prevention: *CFS Computational Challenge*, Suzanne D Vernon, William C Reeves, *Pharmacogenomics* Apr 2006, 7(3):341-528. www.futuremedicine.com/toc/pgs/7/3, <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r060420.htm>
 44. Únava známá neznámá, Martin Nouza, 1999 Praha:22
 45. Chronický únavový syndrom, Martin Nouza, Jaroslav Svoboda, nakl. Galén, 1998, ISBN80-85824-93-0
 46. MUDr. Jaroslav Svoboda, *Problematika posudkového hodnocení nemocných trpících chronickým únavovým syndromem*, Praha
 47. Doc. MUDr. Ladislav Steidl, *Chronický únavový syndrom, Interní medicína pro praxi* 2001;9: 394-396
 48. Doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc. *Chronická únava a chronický únavový syndrom, Interní Med.* 2006; 3: 112-115114.
 49. Silvertone LM. The use of a new, non-invasive, neuromodulation device in the treatment of acute and chronic pain. Abstract presented at the First Scientific Meeting of the American Neuromodulation Society, Orlando, FL, Mar 6-8, 1996.
 50. Torlage, RJ. What's new in 2001? Sota Instruments. Aug 31, 2001. <<http://www.sotainstruments.com>>.
 51. Jacobson JI, Gorman R, Chaviano F, Yamanashi WS, Grinberg I, Dayton M, et al. Pico Tesla range magnetic fields tested in four site, double blind clinical study for treatment of osteoarthritic knees. *Gazzeta Medica Italiana-Archivio Per Le Scienze Mediche* 2001;160:1-20.
 52. Crette S. What have clinical trials taught us about treatment of fibromyalgia. *Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome and Repetitive Injury: Current Concepts in Diagnosis, Management, Disability and Health Economics*. Editors: Chalmers A, Littlejohn GO, Salit I, Wolfe F. Haworth Medical Press, Binghamton, NY 1995.
 53. Goldstein JA. *Betrayal by the Brain: The Neurological Basis of Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia Syndrome and Related Neural Network Disorders*. Haworth Medical Press, Binghamton, NY 1996.
 54. Tisková zpráva Společnosti Hemispherx Biopharma, Inc., Filadelfie, úterý 8. července 2008: <http://www.hemispherx.net/content/investor/default.asp?goto=341>
 55. Andreas M. Kogelnik, Kristin Loomis, Mette Hoegh-Petersen, Fernando Rosso, Courtney Hischer, Jose G. Montoya, Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue, *Volume 37, Supplement 1, Pages S33-S38 (December 2006)*, [http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532\(06\)70009-9/abstract](http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532(06)70009-9/abstract), <http://mednews.stanford.edu/releases/2007/january/montoya.html>
 56. Beck WS. Cobalamin and the nervous system. *NEJM* 1988;318(26):1752-1754.
 57. Carmel R, Watkins D, Goodman SI, Rosenblatt DS. Hereditary defect kobalamin metabolism presenting as a neurological disorder in adulthood. *NEJM* 1988;318(26):1738-1741.
 58. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JCM, Garret TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *NEJM* 1988;318(26):1720-1728.
 59. Lapp C. Using vitamin B12 for the management of CFS. *CFIDS Chronicle* 1999 Nov/Dec; pp. 14-16
 60. Pall ML. Cobalamin used in chronic fatigue syndrome therapy is a nitric oxide scavenger. *J CFS* 2001;8(2):39-44.
 61. Rowe PC, Calkins H, DeBusk K, McKenzie R, Anand R, Sharma C, et al. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome. *JAMA* 2001 Jan 3;285(1):52-59.

62. Peterson PK, Pheley A, Schroepel J, et al. A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisone for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1998;158:908-914.
63. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, Kenny RA. Mitodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998;79:45-49.
64. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *J Amer Col Card* 1999;33:1227-1230.
65. Bhuripanyo K, Kangkajate C, Wansanit K, Kulchot B, Nademanee K, Chaithiraphan S. Randomized double-blind, placebo-controlled of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table results. *Amer Heart J* 1995;130:1250-1253.
66. Vercoulen JH, Swanink CM, Zitman FG, Vreden SG, Hoofs MP, Fennis JF, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1996 Mar 30;347(9005):858-861.
67. Chandler F, editor. *Herbs CPA/CMA Publication 2000, Ottawa, ON.*
68. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiazzie L Jr, Birkmayer GD, Bellanti JA. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999 Feb;82:185-191.
69. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991 Mar 30;337(8744):757-760.
70. Ablashi DV, Berneman ZN, Williams M, Strayer DR, Kramarsky B, Suhadolnik RJ, et al. Ampligen inhibits human herpesvirus-6 in vitro. *In Vivo* 1994 Jul-Aug; 8(4):587-591.
71. Strayer DR, Carter WA, Brodsky I, et al. A controlled clinical trial with a specifically configured RNA drug, poly(1) poly (C-12U), in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18(suppl 1):S88-S95.
72. Strayer DR, Carter WA, Strauss KI, Brodsky I, Suhadolnik RJ, Ablashi D, et al. Long term improvements in patients with chronic fatigue syndrome treated with Ampligen. *J CFS* 1995;1(1):35-53.
73. Horrobin DF. Post-viral fatigue syndrome, viral infections in atopic eczema, and essential fatty acids. *Med Hypothesis* 1990;32:211-217.
74. Horrobin DF. Essential fatty acids and post-viral fatigue syndrome. In: *Post-Viral Fatigue Syndrome*, edited by Jenkins R and Mowbray J. John Wiley & Sons Ltd. 1991;393-404.
75. Behan PO, Behan WMH, Horrobin D. Effect of high doses of essential fatty acids on the post-viral fatigue syndrome. *Acta Neurol Scand* 1990;82:209-216.
76. Behan PO, Behan WMH. Essential fatty acids in the treatment of postviral fatigue syndrome. In *Omega-6 Essential Fatty Acids: Pathophysiology and Roles in Clinical Medicine*, Alan R. Liss, Inc. 1990;pp. 275-282.
77. Warren G, McKendrick M, Peet M. The role of the essential fatty acids in chronic fatigue syndrome. A case-controlled study of red-cell membrane essential fatty acids (EFA) and a placebo-controlled treatment study with high dose of EFA. *Acta Neurol Scand* 1999 Feb;99(2):112-116.
78. Lerner AM, Zervos M, Chang CH, Beqaj S, Goldstein J, O'Neill W, et al. A small, randomized placebo-controlled trial of the use of antiviral therapy for patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 2001 Jun 1;32(11):1657-1658.
79. Nicolson GL, Nasralla MY, Fanco AR, Nicolson NL, Erwin R, Ngwnya R, Berns PA. Diagnosis and integrative treatment of intracellular bacterial infections in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes, gulf war illness, rheumatoid arthritis and other chronic illnesses. Institute of Molecular Medicine, Huntington Hills CA. <www.immed.org>.
80. Cochran JW. Effect of modafinil on fatigue associated with neurological illness. *J CFS* 2001;8(2):65-70.
81. Kent Holtorf MD, Medical Director, Holtorf Medical Group, Inc, Torrance, CA, 90505, kholtorf@cox.net; *Diagnosis and Treatment of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Dysfunction in Patients with Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Fibromyalgia (FM)*; *Journal of Chronic Fatigue Syndrome: Multidisciplinary Innovations in Research, Theory, and Clinical Practice, Volume: 14 Issue: 3, ISSN: 1057-3321 Pub Date: 1/31/2008, <http://haworthpress.com/store/ArticleAbstract.asp?ID=108094>, <http://sev.prnewswire.com/health-care-hospitals/20080319/DCW02219032008-1.html>*
82. Ware JE Jr, Sherbourne CD., *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.*, *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473-83, PMID: 1593914 [PubMed - indexed for MEDLINE]; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1593914&dopt=AbstractPlus&holding=f1000%2Cf1000m%2Cisrctn
83. VanNess M, Snell C, Stevens S. Diminished cardiopulmonary capacity during post-exertional malaise. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2007; 14(2): 77-85
84. Ciccolella M, Stevens S, Snell C, VanNess M. Legal and scientific considerations of the exercise stress test. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2007; 14(2): 61-75
85. Inbar O, Dlin R, Rotstein A, Whipp BJ. Physiological responses to incremental exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Sept;33(9):1463-1470.
86. Farquhar WB, Hunt BE, Taylor JA, Darling SE, Freeman R. Blood volume and its relation to peak O(2) consumption and physical activity in patients with chronic fatigue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Jan;282(1):H66-71.

**Návrh Standardu diagnostiky a léčby
syndromu chronické únavy (CFS)
Ministerstva zdravotnictví ČR ze dne 1. 3. 2008
s pozměňovacími návrhy a doplňky zástupců pacientů**

Návrh Standardu diagnostiky a léčby CFS Ministerstva zdravotnictví ČR zpracovaný MUDr. Helenou Sajdlovou byl přednostně zaslán odborným společnostem. Dne 11. června 2008 návrh obdrželi též zástupci zdravotně postižených ME/CFS k vyjádření svých připomínek. Termín na jejich zaslání byl stanoven do konce července 2008. Po obdržení všech pozměňovacích návrhů a připomínek bude problematika CFS předložena k diskusi Odbornému kolegiu MZ a Standard bude uveřejněn ve Věstníku MZ.

Upozornění: Výše uvedené znění Standardu diagnostiky a léčby CFS je navrhovanou verzí, která dosud neprošla diskusí Odborného kolegia MZ, obsahuje zpracované pozměňovací návrhy a doplnění výboru zástupců pacientů, nikoli odborných společností!

Příjemce za Ministerstvo zdravotnictví

Vážená paní
MUDr. Markéta Brabcová
ministrská rada
Odbor zdravotních služeb
Palackého náměstí 4
128 01 Praha 2

Podavatel

Petiční výbor ME/CFS – ČR ve složení
Ing. Jana Outratová CSc.
Mgr. Alena Kostrejšová Dis.
Ing. Danuše Nedělová
Lenka Králová

Podepsána pověřená zástupkyně Petičního výboru ME/CFS - ČR
Lenka Králová v.r.
autoriz. elektron. podpis
č.p. 767
788 05 LIBINA

Dne 30. 7. 2008

Pro další informace o syndromu chronické únavy navštivte
<http://cfids.nezavislestranky.cz>

