

SPINÁLNÍ SVALOVÁ ATROFIE

Spinální svalová atrofie (SMA) představuje závažné, geneticky podmíněné neuromuskulární onemocnění. Incidence SMA se odhaduje na 1 : 10 000 živě narozených.^{1/} Po Duchennově svalové dystrofii je druhým nejčastějším vrozeným nervosvalovým onemocněním.^{2/} Po cystické fibróze dosud byla druhou nejčastější příčinou úmrtí na vrozené onemocnění v kojeneckém věku.

Příčinou SMA je v 95 % homozygotní delece části genu SMN1 (survival motor neuron) na dlouhém raménku 5. chromozomu (5q). U zbylých 5 % vzniká SMA na jiném genetickém podkladě, v tomto případě není možné použít uvedené léčebné možnosti (tento článek se věnuje 5qSMA). Dědičnost SMA je autozomálně recesivní, incidence přenašečů je relativně vysoká, 1:40. Pokud jsou oba rodiče nositeli patogenní vloh, mají 25% pravděpodobnost, že se jim narodí dítě se SMA, 25% pravděpodobnost, že bude zdravé, v 50 % bude přenašečem.

Gen SMN1 kóduje protein SMN, který je klíčový pro přežívání motoneuronů předních rohů míšních. Při jeho nedostatečné tvorbě dochází k degeneraci a nevratné ztrátě motoneuronů. Klinicky je onemocnění charakterizováno proximální symetrickou svalovou slabostí, generalizovanou hypotonií, postupnou atrofií svalů, a bez adekvátní léčby má progredující až fatální charakter. Pacienti se SMA jsou schopni narození a přežití díky genu SMN2, označovanému také jako pseudogen SMN1, který je ale schopný tvořit pouze malý podíl proteinu SMN.^{3/} Geny SMN1 a SMN2 jsou si velmi podobné, liší se nukleotidovou záměnou v exonu 7, která modifikuje sestřih pre-mRNA. Sestřihem 90 % pre-mRNA vzniklé přepisem genu SMN1 vzniká po translaci úplný, funkční protein SMN. Z pre-mRNA genu SMN2 s delecí exonu 7 vzniká majoritně nestabilní protein SMN, který je rychle degradován. Gen SMN2 produkuje pouze malé množství (5–10 %) transkriptu o plné délce. Z tohoto důvodu má počet kopií genu SMN2 vliv na závažnost onemocnění.^{1,4-7/}

Spinální svalová atrofie tvoří heterogenní skupinu onemocnění, hlavním modifikátorem fenotypu nemoci je počet kopií genu SMN2. Gen SMN2 je u všech nemocných se SMA intaktní, nicméně počet kopií genu SMN2 na 5. chromozomu je v populaci variabilní (0–6 kopií). Nemocní se SMA nesou vždy alespoň jednu kopii genu

SMN2.^{8/} Korelace počtu kopií SMN2 s mírou postižení ale není absolutní, roli hrají další genetické faktory i faktory prostředí.^{7/} Klinicky je možné pozorovat široké spektrum postižení od imobilních pacientů, kteří bez adekvátní léčby brzy umírají, až po dospělé pacienty s mírnou svalovou slabostí.^{2,9/} Rozlišujeme čtyři typy SMA, které se liší věkem, kdy se obtíže objeví, závažností (dosažení motorického maxima) a prognózou (**tab. 1**). Ne všechny pacienty je možné přesně klasifikovat, nicméně klasifikace je užitečná klinicky a z hlediska prognózy. Většina pacientů trpí dvěma nejzávažnějšími formami onemocnění. Pacienti se SMA mají zachovaný intelekt, o to naléhavější byly snahy o pochopení nemoci a nalezení účinné léčby.

DIAGNOSTIKA

Diagnóza vychází z klinického obrazu (neurologické vyšetření, anamnéza), kde dominuje opoždění či regres hrubé motoriky způsobené svalovou slabostí u dítěte s normálním intelektem. Metodou volby je genetické vyšetření, které nahradilo dříve používané vyšetření EMG (elektromyografie) a svalovou biopsii. Hodnota kreatinkinázy může být mírně zvýšena.^{8/} Diagnóza SMA je potvrzena na základě molekulárně genetického vyšetření genů SMN1 a SMN2.^{8,10/} V 96 % je SMA způsobena homozygotním chyběním exonů 7 a 8 genu SMN1, nebo v některých případech pouze exonu 7. Vyšetření genu SMN2 má prediktivní význam pro závažnost onemocnění a umožňuje okamžité zařazení do léčby.^{8/}

FARMAKOTERAPIE

Až do roku 2016 (2017 pro Evropskou unii) nebyla pro pacienty trpící SMA dostupná specifická léčba, nemocní byli odkázáni na symptomatickou terapii. Nově dostupné možnosti léčby významně zlepšily prognózu nemocných. V současné době jsou pro terapii pacientů se SMA schváleny tři léky: nusinersen, onasemnogen abeparovvek a risdiplam (**tab. 2**).

PRINCIP LÉČBY

Nusinersen a risdiplam modifikují přepis genu SMN2 na úrovni pre-mRNA a na základě této úpravy je produkován stabilní protein SMN. Tyto přípravky musejí být podávány opakovaně, léčba je celoživotní.^{9/} Onasemnogen abeparovvek představuje

Tab. 1 Klinická klasifikace SMA

Typ SMA	Počet kopií SMN2*	Podíl pacientů	Počátek obtíží a vývoj motorických funkcí bez léčby
Typ 1	1,2,3	60%	Počátek obtíží do 6 měsíců věku, pacient nikdy není schopen sedu bez opory, bez UPV umírá do 2 let věku
Typ 2	2,3,4	25%	Počátek obtíží do 18 měsíců věku, pacient nikdy není schopen chůze, UPV v adolescenci, věk dožití zkrácen (3.-4. dekáda života)
Typ 3	3,4	15%	Počátek obtíží v dětství, dočasná schopnost chůze, věk dožití nebývá zkrácen
Typ 4	4–6	< 1 %	Počátek obtíží v dospělosti, schopnost samostatné chůze pacienti neztrácejí, věk dožití nebývá zkrácen

SMA – spinální svalová atrofie, SMN – survival motor neuron, UPV – umělá plicní ventilace

* Uváděné počty kopií genu SMN2 neplatí absolutně, u každého typu jde spíše o nejpravděpodobnější počet.

první genovou terapii, která využívá virový vektor k zavedení syntetické funkční kopie genu SMN1 do buněk pacienta. Léčba je v tomto případě jednorázová.^{9/} Všechny tři přípravky jsou schopné významně modifikovat fenotyp nemoci v závislosti na včasnosti podání. Klíčové je pochopení omezeného efektu léčby u již symptomatických pacientů, který vyplývá z nemožnosti obnovit již zaniklé motoneurony a nutnost léčby v pre-symptomatickém období pro plné využití potenciálu kauzálních léků. Léčba SMA je velmi nákladná, v České republice je vázána na neuromuskulární centra a při splnění indikačních kritérií je plně hrazena.

O JEDNOTLIVÝCH LÉČÍCH NUSINERSEN

Nusinersen je antisense oligonukleotid (ASO), který specifickou vazbou v intronu pre-mRNA SMN2 modifikuje její sestřih. Obsazením specifické sekvence napomáhá zařazení exonu 7 do transkriptu mRNA SMN2, který následně vede k vytvoření funkčního proteinu SMN plné délky.^{14/} Výhodou nusinersenu je dlouhodobá, více než desetiletá zkušenost s terapií a velký počet odléčených pacientů (více než 10 000).^{9/}

Nusinersen neprochází hematoencefalickou bariérou, je určen k intratekálnímu podání pomocí lumbální punkce. Při jeho aplikaci může být zapotřebí sedace. Před podáním přípravku se doporučuje odebrat stejné množství mozkomíšního moku. Doporučená dávka nusinersenu při jednom podání je 12 mg (5 ml). Léčba se zahajuje čtyřmi nasycovacími dávkami ve dnech 0, 14, 28 a 63. Následuje udržovací léčba podávaná jednou za 4 měsíce.^{11/} Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby jsou postpunkční obtíže (bolest hlavy, zvracení, bolest zad aj.). Vzhledem k tomu, že po subkutánním nebo intravenózním podání jiných ASO byly pozorovány koagulační abnormality, trombocytopenie včetně akutní těžké trombocytopenie a renální toxicita, je doporučeno pravidelně kontrolovat hodnoty trombocytů, koagulačních faktorů a provádět vyšetření bílkovin v moči.^{9,11/} V období po uvedení přípravku na trh pak byly u pacientů léčených nusinersenem hlášeny případy komunikujícího hydrocefalu bez souvislosti s meningitidou nebo krvácením.^{11/}

Nusinersen je hrazen u pacientů s geneticky potvrzenou diagnózou 5qSMA (homozygotní delece či heterozygotní delece a mutace v genu SMN1), s průkazem minimálně dvou kopií genu SMN2. Léčba se zahajuje u symptomatických i asymptomatických dětí. V případě dospělých se léčba nezahajuje u asymptomatických pacientů a nemocných s úplnou ztrátou hybnosti na trvalé plicní ventilaci. Podmínkou léčby je rovněž spolupracující pacient/rodina.

ONASEMNOGEN ABEPARVOVEK

Onasemnogen abeparvovek je první systémová genová terapie, která využívá rekombinantní virový vektor AAV9 (adenoasociovaný virus 9) k zavedení plně funkčního lidského transgenu SMN do cílových buněk. Zde nahrazuje chybějící gen SMN1, který následně tvoří chybějící protein SMN. Virový vektor AAV9 nezpůsobuje u člověka žádné onemocnění a není schopen replikace. Transgen je zaveden do jádra buněk, do tzv. epizomu, kde zůstává, mimo vlastní DNA pacienta, při dělení buněk se dál nepředává.

Onasemnogen abeparvovek se podává jednorázově pomalou intravenózní infuzí (asi 60 minut). Nominální výše dávky onasemnogenu abeparvoveku je $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, celkový objem dávky se odvíjí od tělesné hmotnosti pacienta (tab. 3). Množství podaného virového vektoru je vzhledem k systémovému podání limitováno z důvodu možných nežádoucích účinků, proto má tento přípravek stanoven indikační omezení (v různých zemích se mírně liší).^{9/} Imunitní odpověď na kapsid AAV9, kterou vyvolá podání léku, se doporučuje tlumit pomocí kortikosteroidů 24 hodin před podáním infuze (prednisolon p.o. v dávce 1 mg/kg/den nebo ekvivalentní dávka při podání jiného kortikosteroidu) a 30 dní po ní s následným postupným vysazováním (podávání může být prodlouženo při přetrvávající hepatopatii na základě zvýšených hodnot jaterních enzymů).^{12/} Nežádoucí účinky genové léčby jsou způsobeny zejména imunitní odpovědí na kapsid AAV9. Její součástí je tvorba protilátek proti tomuto kapsidu, a to navzdory doporučenému imunomodulačnímu režimu, a imunitní odpověď zprostředkovaná T buňkami.^{11/} Proto je třeba pacienty pečlivě monitorovat klinicky i laboratorně (jaterní funkce, počet trombocytů, troponin I). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří zvýšení aktivity jaterních enzymů, hepatotoxicita,

Tab. 2 Aktuálně dostupné léčebné možnosti pro SMA

Léčivo	Rok schválení EMA	Schválená indikace léčivého přípravku
nusinersen	2017	Přípravek je indikován k léčbě 5qSMA.
onasemnogen abeparvovek	2020	Přípravek je indikován k léčbě pacientů s 5qSMA s bialeickou mutací genu SMN1 a klinicky stanovenou SMA 1. typu, nebo pacientů s 5qSMA s bialeickou mutací genu SMN1 a až 3 kopiemi genu SMN2.
risdiplam	2021	Přípravek je indikován k léčbě 5qSMA u pacientů ve věku od 2 měsíců s klinickou diagnózou SMA 1. typu, 2. typu nebo 3. typu nebo s jednou až čtyřmi kopiemi genu SMN2.

EMA – Evropská léková agentura, (5q)SMA – spinální svalová atrofie (vázaná na dlouhé raménko 5. chromozomu), SMN – survival motor neuron
Dle <https://www.sukl.cz>^{11-13/}

Tab. 3 Doporučená dávka onasemnogenu abeparvoveku dle tělesné hmotnosti pacienta

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (vg)	Celkový objem přípravku (ml)
2,6-3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1-3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6-4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22
...
12,6-13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1-13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3

Uvedeno pro ilustraci dle SmPC Zolgensma^{12/}

Tab. 4 Dávkovací režim risdiplamu

Věk a tělesná hmotnost	Doporučená denní dávka
2 měsíce až < 2 roky	0,20 mg/kg
≥ 2 roky (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 roky (≥ 20 kg)	5 mg

Dle SmPC Evrysdi^{13/}

zvrazení, zvýšená hodnota troponinu I, pyrexie a trombocytopenie.^{9,12/} Popsané nežádoucí účinky bývají přechodné.^{9/} Mezi závažné, akutní, život ohrožující stavy patří akutní jaterní selhání, kdy po uvedení přípravku na trh byly hlášeny i fatální případy, a trombotická mikroangiopatie.^{15/}

Onasemnogen abeparovok je hrazen u presymptomatických i symptomatických pacientů s geneticky potvrzenou diagnózou 5qSMA do věku dvou let (do třetích narozenin) a do tělesné hmotnosti 13,5 kg, se SMA s maximálně třemi kopiemi genu SMN2. Klinický stav pacienta by měl být v souladu s kritérii léčby. Podmínkou léčby je dále negativní titr protilátek anti-AAV9. Před léčbou je doporučeno podat pasivní imunizaci proti RS viru. Vylučujícími kritérii léčby jsou permanentní ventilační podpora, symptomatická léčba, která neodpovídá mezinárodním standardům péče, nespolupracující rodina pacienta a celkový interní stav či jiné onemocnění, které by neúměrně zvyšovalo rizika léčby oproti jejímu přínosu (vždy zvažováno individuálně týmem konsiliárních lékařů).

RISDIPLAM

Risdiplam je třetím schváleným lékem pro terapii SMA. Podobně jako nusinersen modifikuje sestřih pre-mRNA SMN2. Jeho předností je perorální podání.^{16/} Nutností je uchování v chladničce a transport v chladicích taškách. Přípravek se podává 1x denně ve formě roztoku pomocí perorální stříkačky. Dávka se určuje podle věku a tělesné hmotnosti pacienta (tab. 4). Risdiplam je dostupný jako prášek pro perorální roztok a před výdejem pacientovi je nutné provést jeho rekonstituci (v lahvičce je obsaženo 60 mg risdiplamu, 1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 0,75 mg risdiplamu).^{13/}

Přípravek má příznivý profil nežádoucích účinků, nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky jsou pyrexie, vyrážka a průjem a ve většině případů odezní i přes pokračující léčbu. Po uvedení přípravku na trh byla hlášena kožní vaskulitida. Je třeba také zmínit, že studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, avšak důsledky podávání těhotným ženám nejsou známy. Proto se podávání risdiplamu v těhotenství a u žen, které by mohly otěhotnět, a které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.^{13/}

Risdiplam je hrazen dětským i dospělým pacientům se SMA vázáním na dlouhé raménko 5. chromozomu s 1-4 kopiemi genu SMN2 od věku 2 měsíců.

EFEKT LÉČBY

V hodnocení efektu léčby i pro zachycení vývoje klinického stavu jsou využívána funkční pohybová vyšetření (fyziotesty), která kvantifikují svalovou sílu.^{9/} Kombinovaná léčba není hrazena ze zdravotního pojištění, k racionálnímu odůvodnění takového postupu chybějí klinická data.**

Péče o pacienty se SMA musí být komplexní, díky ní je možné prodloužit život pacienta a zlepšit kvalitu jeho života. S nástupem nových léků se mění průběh onemocnění a prodlužuje očekávaná doba přežití.^{17/} V managementu SMA má nezastupitelnou roli léčba symptomatická. Cílem všech intervencí je co největší funkčnost a soběstačnost pacienta.

SYMPTOMATICKÁ TERAPIE

V důsledku svalové slabosti, hypotonie a atrofie svalů se u pacientů se SMA rozvíjejí ortopedické, respirační, gastrointestinální, resp. nutriční komplikace.^{2/} Vedle farmakoterapie se proto uplatňuje podpůrná nefarmakologická léčba ke zmírnění symptomů, která byla před zavedením specifické léčby jedinou možností

léčby.^{9/} Cílem symptomatické terapie je předejít zejména deformitám páteře, kloubním kontrakturám a respirační insuficienci.^{9/} Konzultace gastroenterologa a nutričního specialisty je potřebná k monitorování přiměřené diety, příjmu tekutin, makro- i mikro-nutrientů. Při poruchách polykání může být indikována umělá výživa (nejčastěji perkutánní endoskopická gastrostomie).^{17/}

Pneumologická péče o pacienty se SMA se snaží eliminovat respirační komplikace. Pacienti jsou v důsledku slabosti dýchacích svalů ohroženi rozvojem respirační insuficience, opakovanými respiračními infekcemi (neefektivní kašel a nedostatečné odstranění sekretu), objevit se mohou také poruchy dýchání s vazbou na spánek.^{18/} Hypoventilace vede k celkovému zhoršení kondice pacienta. V důsledku slabosti mezižeberních svalů dochází ke vzniku deformit hrudníku (zvonovitý, vpáčený hrudník). Na péči o pacienta se podílí pneumolog a respirační fyzioterapeut. Intervence a plán péče rozlišuje pacienty dle schopnosti samostatného sedu a chůze. Využity mohou být přístroje zvyšující efektivitu kašle, odsávačky, přístroje zajišťující neinvazivní i invazivní ventilační podporu. Ve fyzioterapii jsou využívány techniky pro podporu očisty dýchacích cest (podpora mobilizace sekretu). Intenzivní rehabilitace, včetně lázeňské péče k podpoře mobility a ovlivnění držení těla patří mezi základní součást péče o pacienty se SMA. Zaměřuje se na rozvoj a podporu motorických dovedností (svalová síla, rozsah pohybu, výdrž a funkce), zpomalení úbytku svalové hmoty a prevenci bolestivých stavů, vzniku kontraktur a deformit. Ideální druh, intenzita, frekvence nebo trvání fyzické zátěže nebyly dosud vymezeny.^{19/}

Ortopedická a spondylochirurgická intervence řeší kloubní deformity, které u neuromuskulárních onemocnění rychle progredují. Ke zhoršování dochází často i po ukončení růstu. Vedle zajištění pomůcek (stendry, chodítka, invalidní vozíky, mechanické pomůcky) se uplatňuje konzervativní léčba pomocí dlah, ortéz, korzetů. Chirurgická intervence slouží ke korekci skoliózy a dalších deformit. Chirurgicky se provádí rovněž vytvoření tzv. aplikačního okna, které umožňuje intratekální aplikaci nusinersenu pod kontrolou CT právě u pacientů s deformitami.^{20/} Součástí péče o pacienta se SMA jsou také sociální péče a péče psychologa.^{9/}

ORGANIZACE PÉČE O NEMOCNÉ SE SMA

V managementu SMA je zásadní multidisciplinární přístup. Léčba dětských i dospělých pacientů trpících SMA je soustředěna do neuromuskulárních center (při FN v Motole, FTN Praha, FN Brno, FN Ostrava). Hlavní úlohu v indikaci a aplikaci léčby má neurolog/dětský neurolog^{17/}, který koordinuje i další péči. Neuromuskulární centra by měla zajišťovat komplexní přístup, poskytovat schválenou kauzální léčbu, zajistit léčbu symptomatickou a další péči.

Spinální svalová atrofie je dnes již kauzálně léčitelné onemocnění. Pro prognózu pacienta je zásadní doba zahájení terapie. Presymptomatická léčba je dle aktuálních znalostí schopna zachovat u dětí normální motorický vývoj. V případě zahájení terapie v době již klinicky vyjádřeného onemocnění, tedy v době nevratné ztráty motoneuronů, se prognóza liší dle typu SMA a určitý hendikep vždy přetrvává. To, že dostupná léčba není schopná již symptomatického pacienta zcela uzdravit, zvrátit druhotné změny ve svalech, ale může zlepšit svalovou sílu, stabilizovat stav a zmírnit progresi nemoci, je třeba před zahájením léčby s pacientem a jeho rodinou probrat, aby byla očekávání efektu léčby reálná.^{15/} Rozhodnutí o léčbě má být vždy založeno na individualizovaném odborném zhodnocení očekávaného přínosu terapie v porovnání s možnými riziky.

** Léčbu lze zahájit nusinersenem nebo risdiplamem a pak podat genovou léčbu. Ale naopak nikoli, po podání genové léčby již není hrazeno podávání nusinersenu či risdiplamu. Rovněž není hrazeno podávání nusinersenu současně s risdiplamem.

NOVOROZENECKÝ A PREKONCEPČNÍ SCREENING

Potřeba časného zahájení léčby, která je hlavním určujícím faktorem jejího efektu, zdůraznila potřebu odhalit toto onemocnění včas. V České republice od 1. ledna 2022 probíhá pilotní projekt novorozeneckého screeningu (pro SMA a těžký kombinovaný imunodeficit, SCID). Diagnostika se provádí ze stejného vzorku krve jako běžný novorozenecký screening. Negativní výsledek screeningu se stoprocentní jistotou nevylučuje diagnózu SMA (výše uvedených 5 % SMA na odlišném genetickém podkladě), ale děti, u nichž se díky screeningu podaří odhalit diagnózu SMA v novorozeneckém věku ještě před rozvojem příznaků a zahájit léčbu dříve, než dojde k nevratné ztrátě motoneuronů, mohou mít normální motorický vývoj.

Novorozenecký screening neřeší problém nejtěžších forem onemocnění, kdy jsou symptomatičtí již novorozenci, což poukazuje na význam screeningu přenašečů a prekoncepční diagnostiky. Preventivní vyšetření přenašečů se provádí u dárců gamet, při rodinné zátěži, u párů s reprodukčními problémy nebo jako prekoncepční vyšetření páru přenašečů před plánovaným těhotenstvím.

Vzhledem k závažnosti onemocnění a incidenci přenašečství je vyšetření vhodné u všech osob ve fertilním věku, které plánují rodinu. Zatím není hrazeno pojišťovnou, ale je možné za přímou úhradu. Vyšetření je možné i během těhotenství (odběr choriových klků v 11.–14. týdnu těhotenství, amniocentéza v 15.–18. gestačním týdnu, resp. neinvazivní metoda vyšetření buněk plodu z periferní krve matky). Počet kopií genu SMN2 nehraje roli pro stanovení přenašečství. U testování přenašečství je třeba zdůraznit, že zhruba 2 % případů SMA vznikají v důsledku de novo mutací.⁷ Dále je u běžných testů přenašečství třeba vzít v potaz určitý podíl možných falešně negativních výsledků (kolem 5 %) z důvodu přítomných genetických odchylek, které mohou ovlivnit výsledek.

V péči o pacienty se vzácnými onemocněními se významně uplatňují také pacientské organizace. Jejich cílem je prosadit lepší dostupnost léčby a péče o nemocné, zvýšit povědomí o nemoci. Pacientům se SMA a jejich rodinám pomáhají zorientovat se v problematice nemoci, možnostech léčby, v sociální i právní oblasti. Komunikují s Ministerstvem zdravotnictví, plátcí péče, odbornými společnostmi, lékaři a dalšími pacientskými organizacemi.^{23/}

LITERATURA

1. Molekulárně genetická diagnostika SMA. Doporučení Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP 2020.
2. Staněk J. Klinický obraz spinální svalové atrofie v dětském věku. *Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116 (Suppl 2): 2S8-2S12.*
3. Butchbach MER. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci 2016; 3: 7.*
4. Hedvičková P. Genetika spinální muskulární atrofie. *Cesk Slov Neurol N 2020; 83/ 116 (Suppl 2): 2S17-2S 20.*
5. Lefebvre S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell 1995; 80: 155-165.*
6. Kashima T, Manley JL. A negative element in SMN2 exon 7 inhibits splicing in spinal muscular atrophy. *Nat Genet 2003; 34: 460-464.*
7. Hedvičková P. Genetika spinální svalové atrofie. *Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116 (Suppl 2): 2S17-2S20.*
8. Mercuri E, et al. Diagnóza a léčba spinální svalové atrofie: 1. část: Doporučení k diagnóze, rehabilitaci, otopedické a nutriční péči. *Neuromuscul Disord 2018; 28(2): 103-115.*
9. Haberlová J. Léčba spinální svalové atrofie. *Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116 (Suppl 2): 2S21-2S23.*
10. Haberlová J, et al. Spinální svalové atrofie – diagnostika, léčba, výzkum. *Neurol praxi 2016; 17: 349-353.8.*
11. SmPC Spinraza, dostupné na <https://www.sukl.cz>
12. SmPC Zolgensma, dostupné na <https://www.sukl.cz>
13. SmPC Evrysdi, dostupné na <https://www.sukl.cz>
14. Wurster CD, Ludolph AC. Nusinersen for spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord 2018; 11: 1756285618754459.*
15. Mezioborový seminář: Spinální muskulární atrofie v souvislostech. 21. 10. 2022, Lékařská fakulta MUNI Brno.
16. Singh RN, et al. The First Orally Deliverable Small Molecule for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Neurosci Insights 2020; 15: 2633105520973985.*
17. Juříková L, Bálintová Z. Role neurologa v multidisciplinární péči o pacienty se spinální muskulární atrofií. *Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116 (Suppl 2): 2S6-2S7.*
18. Doušová T, a kol. Pneumologická péče o pacienty se spinální svalovou atrofií. *Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116 (Suppl 2): 2S35-2S40.*
19. Jánková A. Rehabilitace u spinální muskulární atrofie. *Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116 (Suppl 2): 2S31-2S34.*
20. Barna M, Štulík J. Spondylochirurgická péče o pacienty se SMA. *Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116 (Suppl 2): 2S41-2S44.*
21. Hradílek V. Pacientská organizace Smáci, z.s. sdružují pacienty se spinální svalovou atrofií. *Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116 (Suppl 2): 2S45-2S46.*

Farmakoterapeutické informace, nezávislý lékový bulletin pro lékaře a farmaceuty, vychází jako měsíčník (letní dvouměsíčník). Je členem Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) od roku 1996. Jeho záměrem je předkládat kvalitní, aktuální a nezávislé odborné informace. Témata jsou připravena vybraným odborníkem, rukopisy procházejí redakčním zpracováním, odbornou oponenturou členů Redakční rady a nezávislým recenzním řízením. Poděkování patří všem zúčastněným.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Na domovské stránce www.sukl.cz jsou v sekci Publikáční činnost dostupné v elektronické podobě. V tištěné podobě jsou dále pravidelnou přílohou Časopisu českých lékařníků.

Odborná redakce: Mgr. Dagmar Dolinská, PharmDr. Kateřina Viktorová, MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Redakční rada: prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc., Pediatriká klinika FN Brno; prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologie Nemocnice na Homolce; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK; prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN

Kontakt na redakci: e-mail: redakcefi@sukl.cz; **Korespondenční adresa:** Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10