

Léčba diabetické neuropatie

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN v Plzni

Počet lidí s diabetem 2. typu se výrazně zvyšuje na celém světě. Neuropatie je častou komplikací diabetu a je spojena s celou řadou klinických projevů. Distální symetrická senzitivní nebo senzitivně-motorická polyneuropatie je nejčastějším typem a bolestivé projevy jsou důsledkem poškození tenkých vláken. Bolestivá diabetická neuropatie je častá a je spojena se signifikantním zhoršením kvality života. Dosavadní studie neprokázaly léčebný postup, který by byl schopen obnovit funkci poškozených nervových vláken. U bolestivé diabetické neuropatie jsou doporučovanými léky první volby modulátory α_2 - δ podjednotky kalciových kanálů (gabapentin a zejména pregabalin), kombinované inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (zejména duloxetin) a tricyklická antidepresiva. Dalšími léčebnými možnostmi jsou opioidy a tramadol (zejména v kombinaci s léky první volby), kyselina alfa-lipoová a při lokalizované bolesti s alodynii i lokální léčba náplastmi (5% lidokain, 8% kapsaicin).

Klíčová slova: diabetická neuropatie, bolestivá diabetická neuropatie, gabapentin, pregabalin, duloxetin, tricyklická antidepresiva.

Treatment of diabetic neuropathy

The number of people with type 2 diabetes is rising rapidly worldwide. Neuropathy is the common complication of diabetes and it is associated with a wide range of clinical manifestations. Distal symmetrical sensory or sensorimotor polyneuropathy is a most frequent type and small fiber damage is thought to result in painful symptoms. Painful diabetic neuropathy is common and is associated with significant reduction in quality of life. No current disease-modifying treatments have been shown definitively to reduce or reverse diabetic sensory polyneuropathy. Modulators of α_2 - δ subunit of calcium channels (gabapentin and especially pregabalin), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (especially duloxetine) and tricyclic antidepressants are the recommended treatments of the first choice for painful diabetic neuropathies. Among other options are opioids and tramadol (especially in combination with drugs of the first choice), alpha-lipoic acid, and in localized pain with allodynia plasters with 5% lidocaine or 8% capsaicin.

Key words: diabetic neuropathy, painful diabetic neuropathy, gabapentin, pregabalin, duloxetine, tricyclic antidepressants.

Interní Med. 2013; 15(11–12): 358–362

Stále se **zvyšující prevalence** zejména diabetu 2. typu představuje závažný zdravotnický, ale i socioekonomický problém. V roce 2012 bylo v České republice registrováno celkem

841 227 osob s diagnostikovaným diabetem (DM) a prevalence tak přesáhla 8% obyvatel (obrázek 1) (1). S nárůstem počtu diabetiků stoupá i počet komplikací, mezi které patří i diabetická neuropatie (DN). Řadí se k druhotným projevům, chronickým komplikacím diabetu a v současné době je celosvětově nejčastější příčinou postižení periferního neuronu. Prevalence DN je podle různých sdělení velmi různá, záleží na daných kritériích, ale v průměru se postupně vyvine asi u 50% všech diabetiků (po 15 letech) (2–4).

Diabetická neuropatie je heterogenní skupina poruch, které podle typu postižení a lokalizace dělíme na formy symetrické a fokální (multifokální) – tabulka 1 (5–7).

Nejčastější je distální symetrická, převážně senzitivní neuropatie, která představuje téměř 75% všech DN. Při převažujícím postižení **tenkých nervových vláken** (tenkých myelinizovaných A δ a nemyelinizovaných vláken C) jsou hlavním příznakem bolesti, které mohou být tupé, hluboké, ale někdy i ostré, palčivé. Bolesti jsou typicky v klidu, často horší v noci a mívají neuropatický charakter (alodynie, dysestézie,

hyperalgie, pálení aj.). Při vyšetření zjistíme poruchu citlivosti pro bolest, teplo, lehkou poruchu taktilního citlivosti, ale vibrační citlivosti i šlachookosticové reflexy jsou normální a rovněž standardní elektrofyzilogické vyšetření (EMG) je normální.

Při postižení **silných vláken** (myelinizovaných A β) dochází k poruše taktilní a vibrační citlivosti, nebolestivým parestéziím, snížení nebo vyhasnutí šlachookosticových reflexů a u těžších forem až k senzitivní ataxii (nejistota při chůzi).

Jednoduchý **screeningový test** pro časnou detekci i další sledování této formy diabetické neuropatie, který má poměrně vysokou senzitivitu a je zaměřen pouze na poruchy citlivosti:

- Vyšetření taktilní citlivosti na plantě 10-g Semmes-Weinsteinovým monofilamentem (obrázek 2)
- Vyšetření povrchové bolesti (schopnosti poznat tupý a ostrý podnět) sterilní otupělou jehlou nebo neurotisky na plantě (obrázek 3).
- Vyšetření vibrační citlivosti on-off metodou (pacient udává začátek a konec vnímání vibrace) na dorzu palce graduovanou ladičkou.

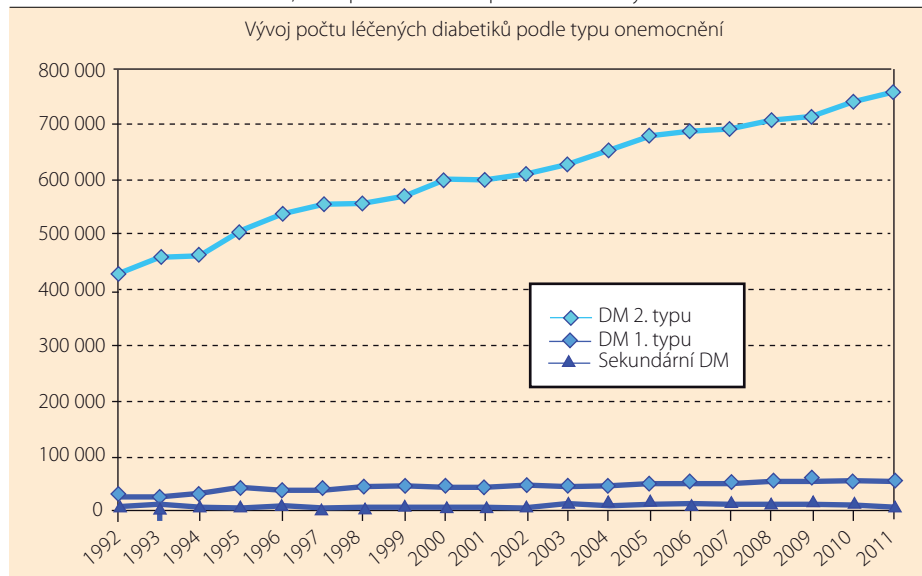
Diagnostická kritéria kladou důraz i na subjektivní projevy a rozlišují tři základní typy DN (5):

- Možná – jsou přítomny objektivní **nebo** subjektivní příznaky

Tabulka 1. Klasifikace a formy diabetické neuropatie

Symetrické	Fokální/Multifokální
Distální převážně senzitivní (senzitivně-motorická) ■ převážně tenká vlákna ■ převážně silná vlákna ■ smíšená	Kraniální
Autonomní	Trupová (thorakoabdominální, thorakolumbální)
Proximální a distální motorická	Končetinová ■ proximální diabetická amyotrofie ■ izolované neuropatie, radikulopatie, úžinové syndromy
Akutní bolestivé stavy ■ neuropatie indukovaná léčbou ■ hyperglykemický typ ■ diabetická neuropatická kachexie	Multifokální mononeuropatie
Smíšené	

Obrázek 1. Stoupající počet diabetiků (DM) v České Republice (UZIS, 2011). Počet osob postižených DM vzrostl v r. 2012 o dalších 1,9 % a prevalence tak přesáhla 8 % obyvatel



Obrázek 3. Neurotipsy pro vyšetření povrchové bolesti



Obrázek 4. Intenzivní léčba u DM2 neměla žádný vliv na progresi polyneuropatie (11)

	Intenzivní léčba (n = 5 571)	Standard (n = 5 569)	Ve prospěch intenzivní/standardní	Relativní redukce rizika (95 % CI)
Srdeční selhání	220 (3,9 %)	231 (4,1 %)		5 % (-14 až 21)
Periferní cévní příhody	343 (6,2 %)	366 (6,6 %)		6 % (-9 až 19)
Nová nebo zhoršená neuropatie	2 353 (42,2 %)	2 311 (41,5 %)		-4 % (-10 až 2)

0,5 1,0 2,0
poměr rizik
(hazard ratio)

- Pravděpodobná – **kombinace** objektivních a subjektivních příznaků
- Definitivní – objektivní nebo subjektivní příznaky + abnormální neurografie (EMG)

V současné době se samostatně vyčleňuje **bolestivá diabetická neuropatie** (DBN), která je

důsledkem poškození tenkých nervových vláken. Torontský expertní panel v r. 2009 označil tuto formu jako **typickou** v případě, že prokazatelně souvisí s chronickou hyperglykemií, metabolickými poruchami a mikroangiopatií. Za **atypické** považuje takové formy DBN, kde převažují monofázické nebo fluktuující poruchy tenkých vláken nebo au-

Obrázek 2. Vyšetření monofilamentem



tonomních nervů, které nejsou těsně spjaté s chronickou hyperglykemií, metabolickými poruchami a mikroangiopatií (8–10). Bolestivé neuropatie mohou být i u pouze porušené glukózové tolerance nebo jen lehce zvýšené glykemie na lačno.

Optimální léčba by měla zahrnovat simultánní intervenci s ovlivněním vlastní nemoci, hlavních symptomů, ale i komorbidit nebo sekundárních symptomů.

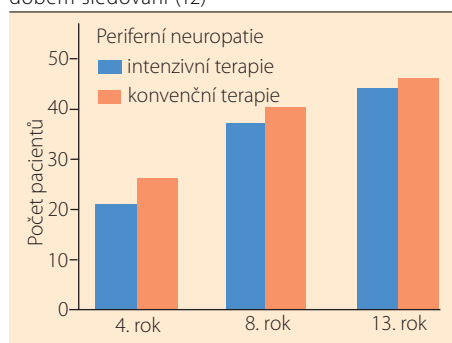
U diabetu typu 1 je prokázáno, že intenzivní léčba diabetu redukuje rozvoj i progresi neuropatie. U pacientů s diabetem typu 2 (DM2), kterých je výrazná většina, jsou výsledky velmi variabilní a intenzivní léčba buď neměla žádný, nebo pouze částečný vliv na progresi neuropatie. Mezinárodní multicentrická studie (11) sledovala celkem 11 140 pacientů s DM2. Po 5 letech sledování byla zjištěna 10 % relativní redukce makro i mikrovaskulárních komplikací a 21 % redukce nefropatií. Intenzivní léčba ale neovlivnila progresi polyneuropatie (obrázek 4). Dánská studie sledovala 160 pacientů s DM2 (80 s intenzivní multifaktoriální intervencí a 80 s konvenční léčbou) po dobu 13 let (12). Ve skupině s intenzivní léčbou došlo ke snížení vaskulárních komplikací, určitý vliv byl i na autonomní neuropatie, ale nebyl zjištěn žádný signifikantní efekt na periferní neuropatie (obrázek 5).

Dosavadní studie také neprokázaly žádný léčebný postup, který by byl schopen obnovit funkci poškozených nervových vláken. Přestože nejsou přesvědčivé důkazy o vlivu intenzivní léčby na neuropatii u DM2, kompenzace diabetu se považuje stále za zásadní.

Stěžejní je **symptomatická léčba** DBN, která je ale indikována pouze při bolestech nebo výrazných pozitivních symptomech (dysestázie nebo intenzivní parestázie). Vlastní hypestázie je většinou ireverzibilní, a proto její symptomatická léčba není indikována.

V posledních letech bylo vypracováno několik doporučení pro léčbu DBN (13–17). Vzhledem k tomu, že všechna vycházejí z výsledků klinických studií, nejsou mezi jednotlivými doporuče-

Obrázek 5. Srovnání výskytu periferní neuropatie u DM2 při intenzivní a konvenční léčbě v dlouhodobém sledování (12)



ními zásadní rozdíly (tabulka 2). Mezi **léky první volby** patří tricyklická antidepresiva (amitriptylin, nortriptylin), modulatory kalciových kanálů (pregabalin gabapentin) a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (antidepresiva SNRI).

Tricyklická antidepresiva (TCA) patří stále ke zlatému standardu při léčbě neuropatické bolesti. Kromě základního mechanismu jejich efektu – blokády zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu – k jejich účinnosti u neuropatické bolesti může přispívat i interakce s natriovými kanály a NMDA receptory. Začíná se obvykle **amitriptylinem**, vždy malými dávkami 12,5–25 mg na noc, čímž se překlene počáteční tlumivý efekt. Dávky se postupně zvyšují podle tolerance, pomalu, obvykle v týdenních intervalech. Bohužel nežádoucí účinky TCA jsou poměrně časté (sucho v ústech, tachykardie, obštipace i retence moče, u starších osob i poruchy kognitivních funkcí, arytmie a posturální hypotenze). Americká geriatrická společnost proto nedoporučuje užívat TCA u starších nemocných, zejména ≥ 75 let.

Tabulka 2. Doporučená léčba bolestivé diabetické neuropatie podle českého standardu (15, 16)

Bolestivý syndrom	Doporučené léky 1. volby	Doporučené léky 2. a 3. volby
Bolestivé diabetické neuropatie	TCA (amitriptylin, nortriptylin), modulatory kalciových kanálů (pregabalin gabapentin), SNRI (duloxetin, venlafaxin)	2. volba – opioidy, tramadol, kyselina thioktová*), 3. volba – antiepileptika (karbamazepin, fenytoin), dextromethorfan

TCA – tricyklická antidepresiva; SNRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; *) pro kyselinu thioktovou existuje průkaz zejména u i.v. aplikace

Tabulka 3. Specifikace léčby podle Torontského expertního panelu pro jednotlivé nemocné (8)

	Typ poruchy	Kontraindikace
Komorbidity	Glaukom	TCA
	Ortostatická hypotenze	TCA
	Kardiovaskulární poruchy	TCA
	Jaterní poruchy	Duloxetin
	Edémy	Pregabalin, gabapentin
	Nejistota, pády	TCA
Další faktory	Vzestup hmotnosti	TCA, pregabalin, gabapentin

Z **antidepresiv typu SNRI**, kombinovaných inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, byl pozitivní efekt u bolestivé diabetické neuropatie publikován u duloxetinu a venlafaxinu.

Nejčastěji je používán **duloxetin** a doporučuje se pomalá titrace od 30 mg/d na běžnou terapeutickou dávku 60 mg 1× d. Duloxetin je obecně dobře tolerován a mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nauzea, somnolence, zácpa, mohou se také vyskytnout závratě, sucho v ústech nebo nechutenství (14). U nemocných, kteří neodpovídají dostatečně na dávku 60 mg/d, je možno zvýšit i na 2× d (120 mg/d) a docílit tak efekt u dalších 30% pacientů. Kontraindikací jsou jaterní poruchy, renální insuficience (clearance kreatininu < 30 ml/min) a glaukom.

Mezi další možnosti léčby první volby patří **modulatory α_2 - δ podjednotky kalciových kanálů**, mezi které patří gabapentin a zejména pregabalin. Modulací napětím řízených Ca_{v2} kanálů redukuje influx kalcia do terminálního neuronu a tím sekreci excitačních mediátorů (zejména glutamátu, noradrenalinu, serotoninu, dopaminu a substance P). Počáteční dávka **gabapentinu** je 300 mg/d, během týdne se doporučuje zvyšovat až na 900 mg, maximální dávka dle tolerance bývá 1 600 až 3 600 mg/d. Mezi nežádoucí účinky patří hlavně somnolence, závratě a někdy ataxie.

Pregabalin má podobný farmakologický profil, ale 6× silnější vazebnou afinitu na α_2 - δ podjednotku a výhodnější farmakokinetiku, což umožňuje používat nižší dávky a pouze 2× d. Používá se v dávkách 150–600 mg/d, efekt je závislý na dávce (dávka 150 mg/d je většinou nedostatečná) a průměrná doba do signifikantní redukce bolesti bývá 4–5 dnů. Nejčastější nežá-

doucí účinky jsou závratě, ospalost, sucho v ústech, periferní otoky a nárůst hmotnosti a jejich výskyt je závislý na dávce. Kromě redukce bolesti je významné, že se zlepšují i poruchy spánku, které patří k častým komorbiditám u neuropatické bolesti. Pregabalin, ale i duloxetin může mít efekt i tam, kde předchází gabapentin v léčbě selhal nebo měl jen nedostatečný efekt.

Opioidy jsou považovány za léky druhé až třetí volby, ale mohou některým pacientům významně pomoci, některé typy neuropatických bolestí jsou opioid-senzitivní. Přednost mají mírné opioidy (kodein, tramadol) a ze silných opioidů agonisté m receptorů (morfin, fentanyl, oxykodon, hydromorfon). Jako 3. volbu lze použít také bupropion (inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu) nebo dextromethorphan (antagonista NMDA receptorů).

U neuropatické bolesti, která je lokalizována na malou oblast, je vhodná **lokální léčba**, zejména u hyperalgie a alodynii. Výhodou je podstatně menší výskyt nežádoucích účinků a možnost event. kombinace se systémovou léčbou, kde většinou stačí menší dávky. Lidokain snižuje excitabilitu C a A δ vláken a k dispozici je **5% lidokainová náplast**. Aplikuje se na bolestivé místo 1krát denně na dobu až 12 hodin, následný interval bez náplasti musí trvat nejméně 12 hodin a pak lze aplikaci opakovat. Druhou možností je použití **8% kapsaicinové náplasti**.

Alfa-lipoová (thioktová) kyselina (ALA)

ALA je antioxidantem s účinky koenzymu mitochondriálních multienzymových komplexů (koenzym cyklu trikarboxylových kyselin) a lze ji řadit mezi potenciálně podpůrnou patogenetickou léčbu. Holandští autoři (18) provedli metaanalýzu a kritické zhodnocení studií s kyselinou thioktovou a pouze čtyři studie hodnotili z metodologického hlediska jako relevantní (dvě s i.v. a dvě s perorální aplikací). Uzavírají, že jsou podporující důkazy pro snížení neuropatické bolesti po 3týdenní i.v. aplikaci 600 mg/d kyseliny thioktové, ale zlepšení po 3–5týdenním perorálním užívání ≥ 600 mg/d pravděpodobně není klinicky relevantní.

Mezi podpůrnou léčbu lze do určité míry zařadit také **thiamin**, zlepšuje endoteliální funkci, redukuje oxidativní stres a u diabetiků bývá často jeho deficit. Určitý efekt na DN prokázala německá studie (19), hlavně při používání vyšších dávek (benfotiamin 600 mg/d). Došlo zejména ke zlepšení pozitivních senzitivních symptomů i bolestí. Současně se však doporučuje i potvrzení efektu dalšími studiemi.

Základní zásady symptomatické léčby neuropatické bolesti

- Zvolit lék první volby podle žádaného efektu i možných nežádoucích účinků („*risk and benefit ratio*“). Vždy vzít v úvahu případné komorbidity (tabulka 3).
- Podávat léky v dostatečné dávce. Začít vždy malou dávkou, kterou lze postupně a pomalu zvyšovat („*start low, go slow*“). Neúčinnost léku konstatovat až při dosažení terapeutické dávky.
- Pokud se přidává další lék, tak vždy pouze jeden. Kombinací léků však můžeme někdy docílit větší efekt nežli při izolované medikaci.

Literatura

1. ÚZIS ČR, 2012. Péče o nemocné cukrovkou 2011.
2. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341–350.
3. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Reviews* 2012; 28(Suppl. 1): 8–14.
4. Zilliox L, Russell JW. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. *Curr Treat Options N* 2011; 13: 143–159.
5. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnos-

tic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 620–628.

6. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012; 11: 521–534.
7. Ambler Z. Nové trendy v terapii diabetické neuropatie. *Acta Medicinæ* 2012; 3: 45–48.
8. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, Vinik AI, Boulton AJM. On behalf of the Toronto expert panel on diabetic neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Reviews* 2011; 27: 629–638.
9. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P. On behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293.
10. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, Said G, Richard JL. Painful diabetic neuropathy: Diagnosis and management. *Diabetes Metab* 2011; 37: 377–388.
11. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
12. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591.
13. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–1123.
14. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW,

Zochodne D. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2011; 76: 1758–1765 (*Muscle Nerve* 2011; 6: 910–917).

15. Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejčko J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108: 93–101. Dostupný na <http://www.czech-neuro.cz/data/C/U/y/KS-pro-farmakoterapii-neuropat.pdf>.
16. Bednařík J, Ambler Z. Léčba diabetické neuropatie. *Neurol. praxi* 2012; 13(Suppl. E): 25–30.
17. Boulton AJ, Kempler P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29: 327–333.
18. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJG. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 456279. Doi: 10.1155/2012/456279.
19. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 600–605.

Článek přijat redakcí: 25. 7. 2013
Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2013

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
ambler@fnplzen.cz

Profesor Zdeněk Ambler – in memoriam

Prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc., zemřel po těžké nemoci 21. 10. 2013. Jeho životopisné údaje byly podrobně popsány v článku k jeho 70. narozeninám (*Neurol. praxi* 2010; 11(6): 434 a *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106 (6): 749). Narodil se 2. 12. 1940 v Plzni, maturoval v roce 1957 Plzni. V roce 1963 promoval na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Plzni. V letech 1966 a 1970 složil atestační zkoušky z neurologie I. a II. stupně. 1980 obhájil kandidátskou dizertační práci (CSc.), 1984 habilitován docentem pro obor neurologie, 1988 obhájil doktorskou dizertační práci (DrSc.), 1990 byl jmenován profesorem pro obor neurologie. V letech 1989–2007 byl přednostou Neurologické kliniky Lékařské fakulty UK a FN v Plzni. Kromě dlouholetého členství v domácích vědeckých orgánech zastupoval také Českou republiku v evropských (EFNS) a světových (WFN) organizacích. Byl členem České lékařské akademie (FCMA).

Získal prestiž jednoho nejvýznamnějších a nejvdělanějších českých odborníků v neurologii; je za ním bohatá vědecká a publikační aktivita. Kromě nespočetného množství přednášek na vědeckých sjezdech a konferencích publikoval velké množství vědeckých článků – výzkumných, přehledných i kazuistik. Velké úsilí věnoval i publikacím pro pregraduální i postgraduální studium.

Nejznámější jsou jeho Základy neurologie, které vyšly v nakladatelství Karolinum v mnoha vydáních, z nichž každé bylo přepracované a doplněné. Byl hlavním editorem a autorem mnoha kapitol v postgraduálních učebnicích – *Klinická neurologie* – 1. část obecná, 2. část speciální.

I po odchodu do důchodu byl velmi aktivní. Na lékařské fakultě se aktivně účastnil výuky i zkoušení českých i zahraničních (anglicky mluvících) studentů. Přednášel na mnoha domácích i zahraničních sjezdech. Významná byla jeho činnost ve výboru České neurologické společnosti, ve výbo-rech neurofarmakologické a neuromuskulární sekce ČNS. Byl řešitelem několika farmakologických studií, v oblasti sclerosis multiplex. Byl soudním znalcem.

Ke studentům, podřízeným i kolegům byl upřímný, přímý, i když někdy přísný, avšak spravedlivý. Byl kritický i ke svým nejlepším přátelům. Jeho poznámky, připomínky byly vždy promyšlené, věcné. Neměl rád spekulace.

Pracoval neúnavně až do nástupu do pracovní neschopnosti 27. 9. 2013. V roce 2013 připravil ještě 14 odborných publikací, z nichž některé vycházejí až po jeho smrti (např. 2 články v časopise *Neurologie pro praxi*).

Profesor Ambler byl výjimečnou osobností, která je velmi obtížně nahraditelná. Jak jednomu

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

*2. 12. 1940 †21. 10. 2013



z nás nedávno řekl 7letý vnuk: „Dědo, až umřeš, budeš mi chybět“; stejně profesor Ambler bude dlouho chybět ve všech aktivitách, které vykonával.

Requiescat in pace et lux perpetua luceat ei.

převzato z *Neurol. praxi* 2013; 14 (5): 270

MUDr. Jan Hromada, MUDr. Jiří Polívka, CSc.