

Symptomatická léčba RS

doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.

HRADEC KRÁLOVÉ

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS=MS)

- ▶ chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS)
- ▶ mladí dospělí mezi 20.- 40. rokem života, ženy (2-2.5x)
- ▶ přednostně bílá rasa, prevalence narůstá se vzdáleností od rovníku – v ČR: 170/100 000; rostoucí incidence – 11.7/100 000;
- ▶ patogeneze onemocnění - na periférii aktivované autoagresivní lymfocyty ⇒ proti antigenům CNS, převážně myelinu ⇒ přes porušenou HEB do CNS
- ▶ tvorba perivaskulárních infiltrátů, kde rozpad myelinu a ztráta axonů – důsledkem neurodeficit - invalidita
- ▶ míra axonální ztráty – podmíněná geneticky – HLA - DR2, sub-typ HLA-DRB1*1501 (alela HLA-DR1501 - specificky spojená s časnou fází ataky RS)
- ▶ zánět za neporušenou HEB – na okrajích zánětlivých ložisek a meningách, kde shluky B lymfocytů ⇒ tvorba protilátek, vznik klonů plazmatických bb.

První krok \Rightarrow dg.!

každý pacient s podezřením na RS

- MR mozku ev. míchy před a po aplikaci k.l. – Gd! = časná dg. RS!
- LP – mozkomíšní mok
- VEP zrakové evokované potenciály
- OCT
- pokud dg. RS \Rightarrow léčba do 4 týdnů start
- pokud není dg. RS jistá – detailní další dif. dg.

Dg. kritéria McDonaldova

2001 \Rightarrow 2005 \Rightarrow 2010 \Rightarrow 2017

2. krok \Rightarrow Léčba RS \Rightarrow komplexní proces/péče

léčba akutní ataky (relaps, aktivita na MR)

dlouhodobá – imunomodulační léčba I. linie

dlouhodobá - eskalace II. linie léčby RS

Dnes: MET/HET (středně/vysoce účinná léčba)

léčba symptomatická

- **medikamentózní**
- **nemedikamentózní**
 - rehabilitace: odborná, autorehabilitace, kolektivní
 - psychoterapie: individuální, kolektivní (zájmové skupiny, kluby, rodina)
 - sociální aspekty

Klinický průběh – fenotypy RS

Průběh choroby - **relabující remitující RS (RR RS)**.

Období remisí je střídáno atakami, které mohou, ale nemusejí zanechávat reziduální neurologický deficit.

Již zde mohou mít nemocní některé obtěžující příznaky, po nichž je však někdy nutné cíleně pátrat.

U části pacientů dochází postupem času ke změně průběhu choroby do kontinuální progresse klinického stavu.

Taková varianta onemocnění se nazývá **sekundárně progresivní RS (SP RS)**.

Téměř každý pacient trpí symptomy, které je vhodné alespoň zkusit terapeuticky ovlivnit. Na některé příznaky (např. mikční či sexuální dysfunkci) je třeba se cíleně dotazovat.

Příznaky způsobené RS jsou velmi pestré.

Symptomatická léčba \Rightarrow symptomy u RS

neboli léčba zaměřená na příznaky nemoci \Rightarrow je nezbytnou součástí léčebného plánu

| SYMPTOMY | % VÝSKYTU V PRŮBĚHU NEMOCI |
|---|----------------------------|
| PARÉZY | 89% (78-90%) |
| SENZITIVNÍ PŘÍZNAKY (PARESTÉZIE, DYSESTÉZIE) | 87% (50-75%) |
| ATAXIE | 82% (40-50%) |
| MOČOVÁ DYSFUNKCE | 71% (78%) |
| ÚNAVA | 57% (76-87%) |
| SPASTICITA | 52% (55%) |
| DIPLOPIE | 51% |
| VÝPADKY ZORNÉHO POLE | 49% |

podle Vachová, Dušánková, Zámečník 2008

Symptomatická léčba \Rightarrow symptomy u RS

| SYMPTOMY | % VÝSKYTU V PRŮBĚHU NEMOCI |
|--|----------------------------|
| STŘEVNÍ DYSFUNKCE | 51% |
| DYSARTRIE | 37% |
| VERTIGO(ZÁVRATĚ) | 36% |
| OBLIČEJOVÁ BOLEST | 35% |
| KOGNITIVNÍ DYSFUNKCE | 32% (40-60%) |
| BOLESTI HLAVY (MIGRÉNA) | 30% |
| NEUROPSYCHIATRICKÉ POTÍŽE (DEPRESE) | 23% (50%) |
| PAROXYSMÁLNÍ SYMPTOMY | 5-15% |
| DYSFAGIE | 13% |
| DYSKINÉZE (SY NEKLIDNÝCH NOHOU, DYSTONIE ETC.) | 10% |

podle Vachová, Dušánková, Zámečník 2008

Symptomatická léčba

- neboli léčba zaměřená na příznaky nemoci ⇒ je nezbytnou součástí léčebného plánu
- podávají se léky
 - proti bolesti, závratím, obtížím s močením a poruchám sexuálních funkcí nebo antidepresiva
 - zvýšenou svalovou ztuhlost (spasticitu) lze ovlivnit rehabilitací a léky uvolňujícími svalstvo
 - proti únavě je na prvním místě doporučeno pravidelné cvičení a léky
 - kvůli výrazné psychické zátěži v důsledku dlouhodobého onemocnění je nemocným také doporučena podpůrná psychoterapie
 - podávání vitamínu D
- neméně důležitou součástí léčby jsou fyzioterapie a rehabilitace (pomáhají překonávat každodenní potíže s vykonáváním běžných činností, pohybem či rovnováhou)

RS & spasticita

spasticita = přerušení centrální kontroly myotatických reflexů na úrovni podkorové a míšní

spasticita je běžný příznak RS (střední, těžká) 52-55% pacientů s RS

příznaky spasticity:

- křeče
- zhoršující se bolesti
- zhoršující se hybnost
- poruchy spánku, močová dysfunkce, disabilita

Spasticita – 52-55%

- **Příznaky:**

- Zvýšený svalový tonus ⇒ tonická spasticita
- Bolestivé křeče ⇒ fázická spasticita

- **Léčba:**

- Redukce spasticity není vždy pozitivní ⇒ zvýšený sv. tonus DK = zachování stoje a chůze
- Léčba individuální:
 - odstranit vše co zvyšuje sv. napětí (infekce, obstipace, horečky, bolesti, dekubity etc)

- Klíčová fyzioterapie – aktivní i pasivní cvičení

- Rehabilitace na neurofyziologickém podkladě – Vojtova metoda

- Termoterapie (teplo vs chlad)

Spasticita – 52-55%

- **Léky (tonická spasticita):**

- Baclofen (5-120mg/d)
- Tizanidin (2-36 mg/de)
- Kombinace ⇒NÚ

- Méně časté: benzodiazepiny(tetrazepam 25-150 mg/de), tolperison (150-450 mg/den), thiokochikoside (Muscoril:8-16 mg/d)

- **Léky (fázická spasticita):**

- Gabapentin 900-3600 mg/d), levetiracetam 1000-3000 mg/d, canabinoidy

- **Léky(fokální adduktorová spasticita).**

- Botulotixin A

- **Léky(těžká spastická paraparéza) ⇒intratekálně baclofen-pumpa**

Cannabis sativa, C. indica, C. ruderalis



Spasticita – 52-55%

- **Marihuana – Sativex – cannabinoid**

- je symptomatickým lékem na RS
- zlepšení spasticity – tj. ztuhlosti, křečí, ale také neuropatických bolestí, třesu
- indikace při nedostatečném účinku obvyklých léků na spasticitu
- vedl. úč. na kvalitu spánku a funkci močového měchýře

Léková forma: podjazykový spray ⇒ velmi dobře tolerován (častěji je popsána jen nevolnost)

v ČR je lék schválen pro léčbu RS, nicméně t.č. v ČR dostupný, není hrazený (cca 30 tis. Kč /balení)

Naxiva Panaxol THC 100 mg/ml CBD 20mg/ml - standardizovaný olejový extrakt z léčebného konopí

RS & spasticita & Sativex®

52% redukce frekvence křečí (episoda/d)

24% snížení svalové rigidity (ztuhlosti) měřené Ashworth scale

29% redukce času na měřené vzdálenosti 10m

61% snížení poruch spánku, hlavně jeho přerušování nočními křečemi nebo křečemi močového měchýře

zlepšení neurologických funkcí (NRS)

19% zlepšení kvality života měřené testy QoL EQ-5D11

36% zlepšení celkového fyzického stavu, měřeno testem QoL SF-36

RS & spasticita & Naxiva Panaxol THC 100 mg/ml CBD 20mg/ml

Léková forma – extrakt

Pomocné látky/přísady

Složení:

30 ml extraktu (extrakční látka: ethanol > 99,5 % v/v) z vrcholů samičích květenství *Cannabis sativa* L. (konopí)

současně za použití triglyceridů, který obsahuje Δ^9 tetrahydrokanabinol (THC) 100 mg/ml a kanabidiol (CBD) 20 mg/ml.

Podíl obsahu:

Tetrahydrokanabinol (THC): 10,4 % (m/m)

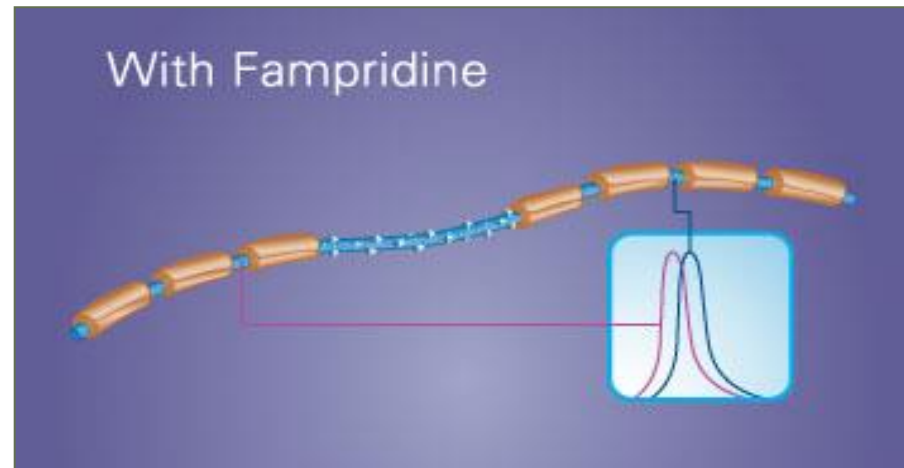
kanabidiolu (CBD): 2,1 % (m/m)

Další obsažené látky: Triglyceridy se středním řetězcem, all-rac- α - tokoferol

Poruchy chůze u pacientů s RS

- 64%¹ – 85%² pacientů s RS má potíže s chůzí
- 70%¹ pacientů s RS hodnotí omezení schopnosti normální chůze jako nejzávažnější změnu v rámci onemocnění RS
- omezení schopnosti chůze = multisystémový deficit

Fampridine inhibuje draslíkové kanály, čímž blokuje repolarizaci, **prodlužuje akční potenciály a normalizuje nervové vedení**



1. Harris Interactive. *Experiences with Multiple Sclerosis (MS): Perspectives of People with MS and MS Care Partners* [poll]. March 25, 2008.
2. NARCOMS database.

Poruchy chůze ⇒ Fampyra – fampridin

- první schválený lék, který zlepšuje chůzi pacientů
- **neléčí roztroušenou sklerózu, jen zlepšuje její příznaky - pomáhá zhruba 1/3 pacientů**
- pokud není po užití objektivně prokázán efekt na rychlost a kvalitu chůze, nemá smysl lék používat
- lék funguje tím, že zlepšuje přenos vzruchu na demyelinizovaných nervových vláknech (blokuje draslíkové kanály)
- **1 tableta 2× denně (10 mg)**
- vyšší než doporučené dávky mohou vyvolávat epileptické záchvaty, objevují se také zažívací potíže, bolesti hlavy, nevolnost
- **Indikovaný pacient má ZP hrazené 1 balení(28 tbl.) – pokud dojde za 4 týdny ke zrychlení chůze o 50% - má na dalších 6M úhradu a dále pokud trvá účinek, který se kontroluje každých 6M.**

Deprese & RS

- **nejčastější psych. symptom RS** ⇒ 50,3% všech RS, 75% v průběhu života epizoda deprese
 - přímým důsledkem chorobného procesu RS
 - vedlejší důsledek farmakoterapie RS
 - zvýšené riziko suicidiálního chování proti jiným neurol. dg. ⇒ 7.5x
- k detekci deprese testy (BDI= Beck Depression Inventory)
- zásadní role limbického systému, pravděpodobně depresivní epizody spojeny s F-T lézemi
- **Léčba:**
- **antidepresiva s min. sedativními, hypotenzními a anticholinergními úč.**
 - SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu): citalopram, escitalopram, fluoxetin, sertralin, paroxetin
 - SNRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu): venlafaxin
 - NaSSA (duální antidepresiva působící na NoA a serotoninové receptory): mirtazapin (↑hmotnost)

Součástí musí být psychoterapie!

- Výjimečně když farmakorezistence ⇒ elektrokonvulze ⇒ 20% riziko relapsu

Anxieta & RS

- chudá příbuzná deprese
- úzkostnou symptomatikou trpí 25% pacientů
- komorbidita deprese+anxiety zvyšuje riziko sebepoškození
- anxieta je nejsilnějším nezávislým prediktorem nárůstu konzumace alkoholu

Léčba:

- anxiolytická jen krátkodobý efekt
- antidepressiva – inhibitory IMAO nebo SSRI a SNRI
- psychiatr!

Další neuropsychiatrické symptomy&RS

Emoční labilita

- narušení regulace emocí až u 30% pacientů
- emoční labilita = velká polarita emocí

Léčba:

- SSRI, hlavně fluoxetin
- stabilizátory nálady: karbamazepin, valproát, gabapentin

Euforie

- nutno diagnostikovat symptom nikoliv součást bipolární poruchy
- asi u 2% pacientů(dříve přeceňováno)
- spojeno s neléčenou RS⇒ pozdní stadia
- periventrikulární atrofie, léze F laloků, bazálních ggl., limbického systému
- vliv přerušení fronto-limbických a temporo-limbických spojů

Léčba:

obdobná farmaka jako u emoční lability

Kognitivní poruchy & RS

- **prevalence u RS 40-60%**
- nejcharakterističtější = zpomalení rychlosti zpracování informací
- **paměť** – verbální a non verbální pracovní paměť
- komplexní pozornost a vizuálně prostorové schopnosti
- **poruchy exekutivních funkcí: poruchy abstraktního a pojmového uvažování, plánování a řešení problémů – ulpívání ⇒ komplikuje pracovní zařazení**
- **pacienti s kognitivním deficitem častěji deprese**

Kognitivní dysfunkce= dle MRI koresponduje s regionální a celkově lesion load na T1 a T2 vážených obrazech, juxtakortikálními lézemi, regionální a celkovou atrofii, predilekčně CC, extenzní demyelinizace prefrontálně a subkortikálně ⇒ splývající léze

Léčba:

- **rehabilitace kognitivní funkcí – kognitivní trénink**
- **medikamenty: inhibitory acetylcholinesterázy (donepezil) a psychostimulancia (amantadin, methylfenidát)**

Únava & RS

Patologická únava - nejčastější subjektivní stížností pacientů s RS.

- trpí jí až 90 % nemocných a více než polovina z nich považuje únavu za nejvíce obtěžující symptom
- již v časně fázi onemocnění
- je snížena kvalita života
- redukce schopnosti zvládnout běžné denní aktivity a pracovní zátěž
- negativní vliv na rodinný život a sociální interakce

Příčina únavy:

- ve vlastní chorobě, ale i v nežádoucích účincích léků
- může souviset s nespavostí, depresí, ale i s jiným onemocněním (např. s hypotyreózou)
- může být trvalá nebo občasná a nezřídka bývá zhoršována teplem

Vyšetření: testy - kvantifikaci obtížná - škála pro motorické a kognitivní funkce Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC).

Únava & RS

Trvalá/přechodná – primární/sekundární

- primární ⇒ způsobena RS
 - sekundární ⇒ NÚ léčiv, deprese, hypothyreosa, chronické infekce, poruchy spánku
- circulus vitiosus**=zhoršení spasticity+sfinktery⇒ruší spánek⇒pokles kognice⇒rozvoj deprese⇒prohloubení únavy

Léčba:

upravit spánkový režim, nykturie, spasticitu, neuropatické bolesti, deprese, poruchy endokrinní a metabolické
pečovat trvale o fyzickou kondici a mobilitu(aerobní cvičení s jogou, krátkodobé přestávky, plánování denních činností
chladicí techniky, vyhýbat se horku

Úspěch v léčbě:

stanovení pevného režimu, dostatek spánku, pravidelná rehabilitace, pestrý stravovací režim apod.

Ve farmakoterapii:

Amantadin je antivirotikum užívané v denní dávce 200–400 mg, v klinických hodnoceních pozitivně ovlivnil únavu u části pacientů a nemá závažné nežádoucí účinky.

Modafinil je užíván především v léčbě narkolepsie, pro niž má bohužel omezení úhrady.

Nepřímo: fampridin; ACP?; vitaminy B; nootropika; gingio;

Bolest & RS

50-75% nemocných – narůstá s EDSS a délkou trvání nemoci, prohlubuje depresi

akutní/chronické – podle etiologie – neurogenní/muskuloskeletální

Neurogenní: bolest oka-ON; bolesti hlavy-migrény; neuralgie n.V.; paroxysmální dyskinézy s bolestivými spazmy; Lhermitt; thalamická bolest ⇒ 30% centrální neuropatická bolest u RS

Léčba:

Centrální neuropatická bolest:

Antiepileptika – adjuvantní analgetická terapie (carbamazepin, gabapentin, pregabalin, ev. při neúčinnosti i další: valproát, topiramát, lamotrigin)

Chronické palčivé dysestázie: amitriptylin (50-75mg/d); SSRI, SNRI(venlafaxin), cannabinoidy(Sativex, Naxiva)

Muskuloskeletální: poruchy pohybových vzorců –nesprávné rozložení zatížení(osového skeletu)

Léčba:

Řešit opravu pohybových vzorců, fyzioterapie, akupunktura, medikace jako u vertebralgii

Paroxysmální stavy & RS

Epileptické záchvaty: 4% RS - 4x více než v běžné populaci – 2/3 GTCS – 27% jediný záchvat s atakou – dlouhodobá kompenzace, někdy i bez medikace – avšak jde o strukturální lézi

Vestibulární dysfunkce (vertigo a nystagmus) léčba obtížná – antivertiginóza neúčinná

Dopor.: vertigo – carbamazepin, acetazolamid (Diamox); nystagmus – baclofen, clonazepam

Tinnitus – dopor. hyperbarická komora, není léčebný efekt medikace

Méně časté autonomní dysfunkce&RS

Neurogení dysfagie – poruchy polykání : dieta, nácvik polykacího aktu, posturální techniky, polykací manévry – doména logopedie a ORL

Hypersalivace – amitriptylin, kemadrin

Škytavka – kombinace baclofen+domperidon+blokátory protonové pumpy(Omeprazol)

Obstipace –pitný režim, dieta s obsahem vlákniny a tělesná aktivita, posilování sv. stěny břišní

Medikace: změkčující laxativa, kontaktní nebo osmoticky aktivní a střevní motilitu stimující léčiva(Forlax)

Inkontinence stolice –režimová a dietetická opatření, posilování svalů pánevního dna

Medikace: opioidní anticholinergika

Kardiovaskulární symptomy – ortostatická hypotenze, poruchy srdečního rytmu

Léčba komplikovaná a málo účinná, i pro útlum hypotalamo-hypofyzární osy při léčbě kortikoidy

Dyskinézy(třes) & RS

Třes nejčastěji mozečkový – intenzivní – velmi obtěžující

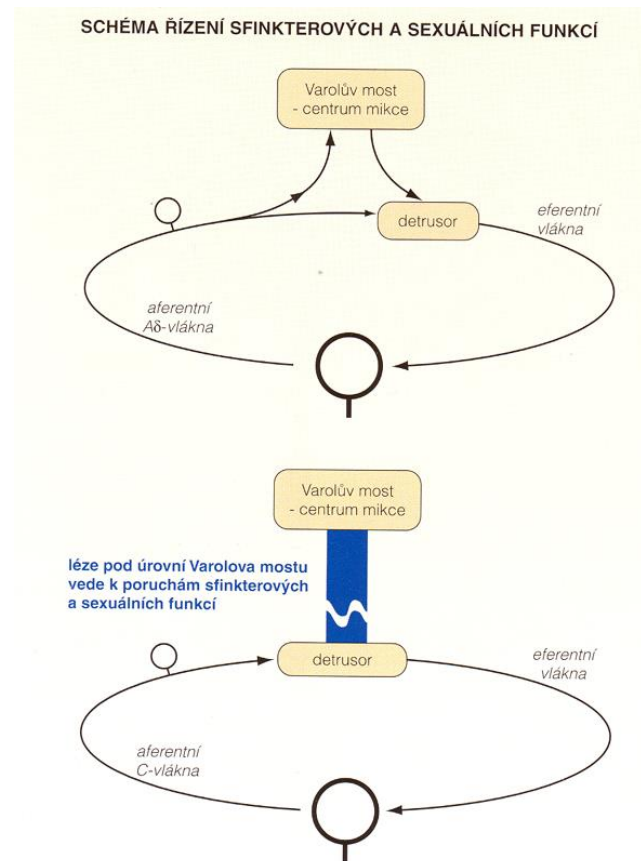
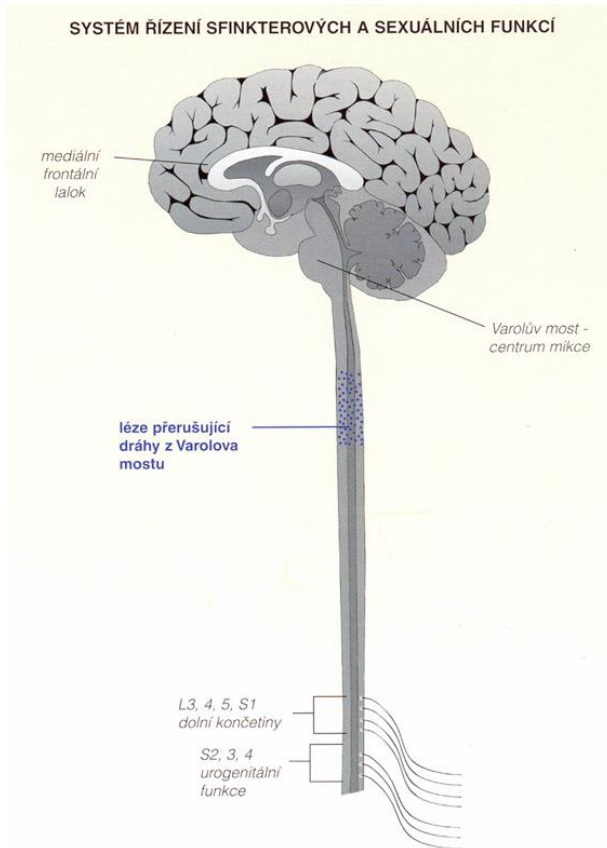
Medikace (málo účinná, jen ovlivňující): clonazepam, carbamazepin

DBS=hluboká mozková stimulace jader thalamu – není indikace RS

RLS(restless leg syndrome) –dyskinetické poruchy zejména DK při usínání, v klidové pozici

Medikace: agonisté dopaminu, L-DOPA, antiepileptika –pregabalin, clonazepam

Sfinkterové a sexuální dysfunkce&RS



Normální močový měchýř: intraureterální tlak je vyšší než intravesikální, k zajištění pozitivního tlakového gradientu při plnění MM
Začátek mikce – stah detruzoru – pokles tlaku intraureterálního
Vesikoureterální koordinace vyžaduje dokonalou souhru sympatické, parasympatické a somatické funkce
Zachována při poruchách CNS nad mozkovým kmenem

Sfinkterové dysfunkce & RS

2% jako symptom začátku onemocnění

50-97% pacientů s rozvinutou RS

Symptomy: časté nucení na močení, urgencye, inkontinence, retardace mikce až retence

34-72% pacientů trpí urgentní inkontinencí

50% pacientů (více muži) tzv. **detruzoro-sfinkterová dyssynergie**: pocit močení proti odporu, pocit postmikčního rezidua – individuální variabilita, nenalezena korelace mezi klinickými potížemi a postižením CNS

Není univerzální klasifikace poruch dolních močových cest, používá se Madersbacherova klasifikace, která bez ohledu na etiologii hodnotí funkční stav sv. MM(detruzoru) a sv. sfinkteru dna pánevního

Dg. moč na K+C!!!; urodynamické vyšetření=objektivizace typu dysfunkce

Sfinkterové dysfunkce&RS

Porucha: hyperreflexie detrusoru bez výtokové obstrukce (imperace, časté močení/inkontinence)

Léčba: obnovit inhibiční funkci CNS, snížit kontraktilitu měchýře, zvýšit plnění měchýře, snížit frekvenci mikce, tlumit imperativní nucení k mikci (anticholinergika–spasmolytika)

- **oxybutynin**(Ditropan, Uroxal)
- **propiverin**(Mictonorm)
- **tricyklická antidepresiva:** imipramin (Melipramin), amitriptylin(Amitriptylin) inhibice reuptake noradrenalinu, dopaminu a serotoninu v nerv. zakončeních, která nepřímo vliv na adrenergní receptory = úč. anti-cholinergní
- **desmopressin** (Adiuretin)- potlačení frekventních mikcí

Sfinkterové dysfunkce&RS

Porucha: hyperreflexie detrusoru s výtokovou obstrukcí (dyssynergie detrusor/vnější sfinkter)

Léčba přetrvávající zvýšené aktivity příčně pruhovaného svěrače i při mikci, současně kontrakce detrusoru(**imperace/retence**)

- **myorelaxancia (baclofen)** – na úrovni inhibice přenosu v míše - uvolnění aktivity svěrače
- **alfa2-sympatolytika** - ovlivnění alfa receptorů hrdla měchýře(hl.sv.)+příčně pruhovaný svěrač: alfuzosin(Xatral), tamsulozin(Omnice)aj.
- **anticholinergika-spasmolytika** – na hyperreflexii detrusoru
- **intermitentní autokatetrizace** - pro paradoxně větší postmikční reziduum
- **Botulinotoxin A**
- **léčba chirurgická** = augmentace močového měchýře střevním segmentem (event. + katetrizace postmikčního rezidua)
- **epicystostomie**

Sfinkterové dysfunkce&RS

Porucha: areflexie detrusoru/snížená kontraktilita detrusoru(oslabení/ochlablost)

Léčba: cholinergika působící agonisticky na muskarinové či nikotinové receptory nebo acetylcholinové receptory = zvýšení intravesikálního tlaku a snížení kapacity měchýře

- **distigmin bromid(Ubretid)** inhibitor acetylcholinesterázy
- **Credého hmat(?)** – nedoporučuje se
- **intermitentní autokatetrizace**

Sexuální dysfunkce & RS

70 % pacientů více - muži než ženy

neurogenní dysfunkce + komponenty psychické a vedl. úč. léků

➤ Muži

- ztráta libida, dysfunkce orgasmu
- erektilní dysfunkce =dosáhnout a udržet erekci
- prodleva nebo ztráta ejakulace
- porucha nebo ztráta genitální a perigenitální citlivosti

➤ Ženy

- pokles libida (60%)
- dysfunkce orgasmu (40%)
- pokles vaginální lubrikace (36%)
- pokles nebo ztráta vaginální, genitální citlivosti

Sexuální dysfunkce&RS - léčba

Komplexní přístup (pro muže i ženy)

Dg.: urologické (urodynamika, dopplerovská sonografie), andrologické, psychiatrické, dif.dg. vyloučit jinou dg.(AS, hypertenze, DM,ca prostaty; nádorygenitálu)

Léčba:(medikace/psychoterapie)

Medikamentózní

➤ selektivní inhibitor cGMP fosfodiesterázy typu 5 = sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra), tadalafil (Cialis) – relaxace hladké sv. kavernózních těles + zvýšení intrakavernózního tlaku

Invazivní medikamentózní a mechanická

➤ intrakavernózní léčba vasoaktivními látkami – alprostadil (Caverject) – riziko prolongované erekce – titrace dávky

➤ podtlakový erekční přístroj – pasivní nasátí krve do kavernózních těles – max. 30 min. (riziko ischémie)

Závěr

- léčba RS ⇒ komplexní proces/péče
- akutní a dlouhodobá léčba léky ovlivňujícími onemocnění (DMD) neřeší všechny příznaky RS
- symptomatická léčba RS je nepostradatelnou součástí léčby RS
- každý symptom je nutno přesně vyhodnotit a klasifikovat
- následně nastavit optimální léčbu medikamentózní
- neméně důležitou součástí léčby jsou fyzioterapie a rehabilitace (pomáhají překonávat každodenní potíže s vykonáváním běžných činností, pohybem či rovnováhou)
- psychoterapie: individuální, kolektivní (zájmové skupiny, kluby, rodina)



DĚKUJI ZA POZORNOST

DOC.