

Neurologie pro praxi

2024

2

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1814 | Ročník 25 | 2024

HLAVNÍ TÉMA – MARKERY DEMENCE

Diagnostika Alzheimerovy nemoci a ostatních neurodegenerativních onemocnění pomocí biomarkerů z mozkomíšního moku a krve

Rostoucí význam genetiky a koncept genetického testování současnosti v oblasti Alzheimerovy choroby a příbuzných demencií. Skúsenosti z jedného centra

Markery nejčastějších degenerativních demencií: přínos zobrazovacích a neurofyzilogických metod

Přínos kognitivního vyšetření u neurodegenerativních onemocnění mozku

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Terapie roztroušené sklerózy zaměřená na B-lymfocyty: od teorie po dekádu ocrelizumabu v praxi

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

Tapentadol hydrochlorid v léčbě akutní a chronické bolesti

Serotoninový syndrom a léčba bolesti

Centrální poiktový bolestivý syndrom

SDĚLENÍ Z PRAXE

Ataxie-telangiektázie aneb život v nerovnováze

...



Kesimpta® ofatumumab

VYSOCE ÚČINNÁ TERAPIE (HET) RELAPS-REMITENTNÍ FORMY ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY¹

- ✓ **Setrvalá účinnost a příznivá bezpečnost^{1,3}**
- ✓ **Jednoduché dávkování (1x měsíčně)¹**
- ✓ **Subkutánní podání (SensReady pero) v domácím prostředí^{1*}**
- ✓ **Bez nutnosti hospitalizace, premedikace a monitorace při podání¹**

*První dávka má být podána pod vedením zdravotnického pracovníka.¹



SÍLA S ELEGANCÍ



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Zkrácená informace • Kesimpta 20 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení: Jedno předplněné pero obsahuje ofatumumabum 20 mg v 0,4 ml roztoku (50 mg/ml). **Indikace:** Přípravek Kesimpta je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování:** Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánní injekcí s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2, pokračující následným měsíčním dávkováním, počínaje týdnem 4. Pokud dojde k vynechání injekce, má být podána co nejdříve bez čekání na další plánovanou dávku. Následující dávky mají být podávány v doporučených intervalech. Tento léčivý přípravek je určen k samoaplikaci pacientem subkutánní injekcí. Obvyklými místy pro podání subkutánní injekce jsou břicho, stehno a horní část paže. První injekce má být aplikována pod vedením zdravotnického pracovníka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu, závažná aktivní infekce až do jejího odeznění, známá aktivní malignita. **Zvláštní upozornění/varování:** *Reakce související s injekcí: Pacienti mají být informováni, že se mohou vyskytnout systémové reakce související s injekcí (SIRR), obvykle do 24 hodin a převážně po první injekci. Příznaky zahrnují horečku, bolest hlavy, myalgii, zimnici, únavu, vyrážku, kopřivku, dušnost a angioedém (např. otok jazyka, hltanu nebo hrtanu) a vzácné případy, které byly hlášeny jako anafylaxe. Některé příznaky SIRR mohou být klinicky nerozlišitelné od akutních hypersenzitivních reakcí 1. typu (zprostředkovaných IgE). Hypersenzitivní reakce se může projevit během kterékoli injekce, i když se obvykle neprojeví při první injekci. Pacienti se známou hypersenzitivní reakcí na ofatumumab zprostředkovanou IgE nesmí být ofatumumabem léčeni*. Infekce: Podávání přípravku musí být odloženo u pacientů s aktivní infekcí, dokud infekce neodezní. Ofatumumab se nesmí podávat pacientům se závažným oslabením imunity (např. významná neutropenie nebo lymfopenie). **Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML):** Lékaři by měli být ostražití ohledně anamnézy PML a jakýchkoli klinických příznaků nebo MRI nálezu, které by mohly naznačovat PML. Pokud existuje podezření na PML, musí být léčba ofatumumabem pozastavena, dokud nebude PML vyloučena. **Reaktivace viru hepatitidy B:** U pacientů léčených anti-CD20 protilátkami došlo k reaktivaci hepatitidy B, což v některých případech vedlo k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidou B nesmějí být ofatumumabem léčeni. Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening HBV. Screening má minimálně zahrnovat testování povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg) a testování protilátek proti jádrovému antigenu hepatitidy B (HBcAb). Pacienti s pozitivní sérologií hepatitidy B (HBsAg nebo HBcAb) se mají před zahájením léčby poradit s odborníkem na choroby jater a mají být sledováni a léčeni podle místních lékařských standardů, aby se zabránilo reaktivaci hepatitidy B. **Léčba těžce imunokompromitovaných pacientů:** Pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu nesmí být ofatumumabem léčeni, dokud se tento stav nevyřeší. **Nedoporučuje se užívat současně s ofatumumabem další imunosupresiva kromě kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů.** **Očkování:** Všechna očkování mají být podána podle imunizačních pokynů nejméně 4 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u živých nebo živých oslabených vakcín a pokud je to možné, nejméně 2 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u inaktivovaných vakcín. Ofatumumab může ovlivňovat účinnost inaktivovaných vakcín. Očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami se během léčby a po ukončení léčby až do doplnění B-buněk nedoporučuje. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí, protože nejsou očekávány žádné interakce prostřednictvím enzymů cytochromu P450, jiných metabolizujících enzymů nebo transportérů. Při současném podávání imunosupresivních přípravků s ofatumumabem je třeba vzít v úvahu riziko aditivních účinků na imunitní systém. Při zahájení léčby ofatumumabem po jiném imunosupresivním přípravku s prodlouženými imunitními účinky nebo při zahájení jiné imunosupresivní léčby s prodlouženými imunitními účinky po léčbě ofatumumabem je třeba vzít v úvahu dobu trvání a způsob účinku těchto léčivých přípravků z důvodu možných aditivních imunosupresivních účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Kesimpta a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Kesimpta používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání ofatumumabu těhotným ženám jsou omezené. Ofatumumab může podle zjištění ze studií na zvířatech procházet placentou a způsobit depleci B-buněk plodu. **Léčba ofatumumabem nemá být zahajována během těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod.** Použití ofatumumabu u žen během kojení nebylo studováno. **Není známo, zda se ofatumumab vylučuje do mateřského mléka.** **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, reakce v místě vpichu (lokální), reakce související s injekcí (systémové). Časté: Orální herpes, snížený imunoglobulin M v krvi. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Pokud je to nezbytné, může být přípravek Kesimpta jedenkrát uchováván nechlazený po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (ne vyšší než 30 °C). Pokud se během této doby nepoužije, může být přípravek Kesimpta vrácen do chladničky na maximálně 7 dní. Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Kesimpta je k dispozici v jednotlivých baleních obsahujících 1 předplněné pero a v mnohočetných baleních obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/21/1532/001-004. Datum registrace: 26.3.2021 Datum poslední revize textu SPC: 18.01.2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** * Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. SPC Kesimpta. 2. Rozhodnutí SÚKL o stanovení výše a podmínek úhrady LP Kesimpta ze dne 10.3.2022 – Správní řízení sp. zn. SUKLS143841/2021. 3. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med 2020;383:546-57. Suppl. Appendix.

Novartis s. r. o., Na Pankráči 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

CZ2403114876/03/2024

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

tremor my neurologové známe, diagnostikujeme jej a léčíme. Tremor je často součástí Parkinsonovy nemoci, léčíme jej pak antiparkinsoniky. Může být také projevem Wilsonovy nemoci nebo může být také rubrální třes, někdy se přidává k dystonií jako dystonický třes. Vidíme jej také u pacientů s epilepsií – často je příčinou třesu medikace, nejčastěji lék valproát. Řada dalších léků může vést k třesu, např. antidepressiva, amitryptilin, antiarytmika, haloperidol... Tremor nemusí být jenom patologický, může být například důsledkem stresu...

Dnes bych se zaměřil na esenciální tremor. Esenciální tremor je idiopatický, někdy familiární (třeba genetický). Třes je akční a může být obtížně léčitelný. Někdy reaguje pozitivně na alkohol, ale to evidentně není optimální terapie. Tremor byl už léčen v 18. století. Dr. Georg Ernest Stahl (1659–1734) byl

přední lékař, v roce 1715 se stal předsedou pruského Collegium medicorum. Dr. Stahl publikoval v roce 1729 v Lipsku medicínskou knihu: *Der Medicinische Haupt-Schlüssel*. Kniha má 33 kapitol, popisuje bolest hlavy, nosu, ale také problémy psychiatrie a neurologie, které v té době ještě moc jasné nebyly – například epilepsie, melancholie, manie, coma atd. Autor se snažil o nový pohled na nemoci – kniha mířila ke studentům medicíny a mladým lékařům. Snažil se být moderní ve své době. A byl tam i tremor. Věnována je mu kapitola 13 – *Tremore, Von dem Zittern* (viz obr. níže). Popisuje tremor i jeho terapii. Popisuje různé druhy třesu, podstatný je esenciální tremor (Parkinsonova nemoc nebyla ještě definována). Terapii, kterou doporučuje, je například *Herba fumariae* (alkaloid); *Flos papaveris rhoeas* (anthocyanins a tetrahydrobenzazepin) atd. A další a další léky... Zdá se, že některé léky mohly mít dopad na tremor, i když nevíme, jak velké dávky měly být podány.



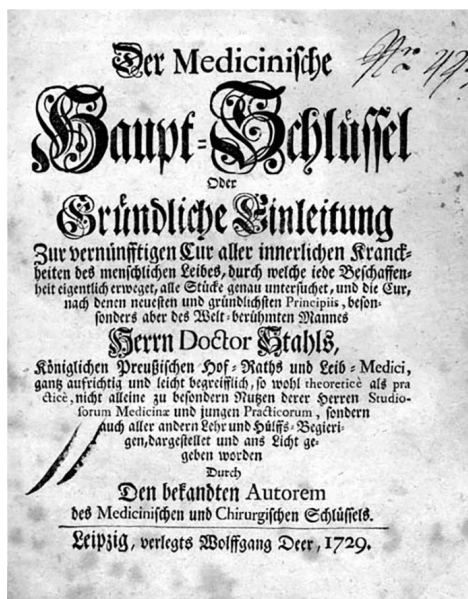
Obraz operace hlavy maloval Jan Sanders van Hemessen v 16. století

Dnes máme samozřejmě řadu mnohem účinnějších léků. Například propranolol, trimepranol, primidon, clonazepam, gabapentin, clozapin... V publikacích vidíme, že léky první volby jsou primidon a betablokátoři (metipranolol), další efekt lze očekávat od benzodiazepinů (clonazepam, alprazolam) či gabapentinu. Nebo lze aplikovat injekce botulotoxinu zejména pro třes hlavy. Chirurgie – hluboká mozková stimulace (DBS; Deep Brain Stimulation) cílí na thalamus (ViM jádro). Jsou i další chirurgické možnosti například s pomocí ultrazvuku (focused ultrasound), které u nás zatím nejsou k dispozici.

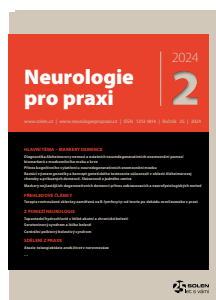
Já sám podávám pacientům s tremorem mimo jiné také nízké dávky topiramátu (Topamax, původně antiepileptikum), efekt je často pozitivní.

Na vaše příspěvky se i s redakční radou těší prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

předseda redakční rady



www.neurologiepropraxi.cz



SLOVO ÚVODEM

- 83** prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN
Slovo úvodem

HLAVNÍ TÉMA – MARKERY DEMENCE

- 88** prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.
Markery demence
- 90** doc. MUDr. Martin Vyhnaněk, Ph.D., RNDr. Kateřina Veverová, Ph.D.
Diagnostika Alzheimerovy nemoci a ostatních neurodegenerativních onemocnění pomocí biomarkerů z mozkomíšního moku a krve
- 97** prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD., MUDr. Patrik Karapin, PhD., RNDr. Róbert Petrovič, PhD., RNDr. Katarína Kolejková, PhD., prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.
Rastúci význam genetiky a koncept genetického testovania súčasnosti v oblasti Alzheimerovej choroby a príbuzných demencií. Skúsenosti z jedného centra
- 108** David Ondráček, Mgr. Žaneta Železníková, MUDr. Zuzana Balážová, Ph.D., Ing. Martin Lamoš, Ph.D., prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.
Markery nejčastějších degenerativních demencií: přínos zobrazovacích a neurofyzilogických metod
- 116** Mgr. Nela Němcová Elfmarková, Ph.D., Mgr. Kristína Mitterová, Ph.D., Mgr. Luboš Brabenec, Ph.D., Mgr. Jan Farkaš, doc. Mgr. et Mgr. Tomáš Nikolai, Ph.D., prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.
Přínos kognitivního vyšetření u neurodegenerativních onemocnění mozku

» NEUROLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 25, 2024, ČÍSLO 2

TIRÁŽ

Předseda redakční rady: prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN **Místopředseda redakční rady:** prof. MUDr. Pavol Traubner, PhD.

Redakční rada: prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP, doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD., prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., MUDr. Pavel Rössner, Ph.D., prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.

Širší redakční rada: doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., prof. MUDr. Michal Bar, Ph.D., doc. MUDr. Hana Brožová, Ph.D., MUDr. Miloslav Dvorák, PhD., doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN, prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., prof. MUDr. Jana Haberlová, Ph.D., doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D., prof. MUDr. Peter Kukumberg, PhD., prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D., MUDr. Ján Necpál, MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D., doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D., prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D., prof. MUDr. Jan Roth, CSc., doc. MUDr. Štefan Sivák, PhD., prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD., doc. MUDr. Pavel Šiarnik, Ph.D., prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD., doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., prof. MUDr. Peter Valkovič, PhD., prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D., MUDr. Branislav Veselý, Ph.D., MUDr. David Zeman, Ph.D.

Vydavatel:
SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:
SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Šéfredaktorka:
Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:
DTP SOLEN, Mgr. Tereza Krejčí

Obchodní oddělení:
Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 233 340 201

Citační zkratka: Neurol. praxi.

Registrace MK ČR pod číslem 10340
ISSN 1213-1814 (print)
ISSN 1803-5280 (online)

Časopis je excerpován do:
EBSCO, Bibliographia Medica Českoslovaci.

Články prochází dvojistou recenzí. Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce. Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné šesti čísel časopisu včetně supplement na rok 2024.

ČR: tištěná 1 980 Kč, elektronická 1 188 Kč.

Objednávky na www.solen.cz →
predplatne@solen.cz
nebo 585 204 335.

SR: tištěná 36€, elektronická 24€.
Objednávky na www.solen.sk →
predplatne@solen.sk
nebo (00421) 252 632 409 .



25 SOLEN
let s vámi



NEUROBION®

Život se zdravějšími nervy



NOVÝ NEUROBION®

k prevenci a léčbě deficitu vitaminů B1, B6 a B12, který se může projevovat poruchami citlivosti a brněním v rukou a nohou.*
Léčí častou příčinu těchto příznaků.**



Jen 1 tableta denně.



*Způsobené nedostatkem vitaminů B1, B6 a B12. **Nedostatek vitaminů B1, B6 a B12

Neurobion 100 mg / 50 mg / 1 mg potahované tablety. Složení: 1 potahovaná tableta obsahuje 100 mg thiaminu-nitratu, 50 mg pyridoxinu-hydrochloridu a 1 mg kyanokobalaminu. **Indikace:** U dospělých k prevenci a léčbě deficitu vitaminů B1, B6 a B12, který může vést ke smíšené senzorio-motorické polyneuropatii při nedostatečném příjmu, narušení absorpce, zvýšené ztrátě/požadavku na tyto vitaminy. **Dávkování:** 1 tableta denně, polknout celou, s jídlem nebo po jídle. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé nebo pomocné látky; děti a dospívající do 18 let. **Interakce:** Vitamin B6 může snižovat účinek L-DOPA; inhibitory DOPA-dekarboxylázy (karbidopa, benserazid) mohou vést k depleci vitaminu B6; antagonisté pyridoxinu (isoniazid, cykloserin, penicilamin, hydralazin) mohou snížit účinnost vitaminu B6; dlouhodobé užívání klíčových diuretik (furosemid) může snížit sérové hladiny vitaminu B1 a B6. Alkohol snižuje absorpci a reabsorpci vitaminu B1 (thiaminu). **Fertilita:** žádné studie; **těhotenství:** riziko není známo, je třeba zvážit poměr přínosů a rizik; **kojení:** vitaminy B1, B6 a B12 jsou vylučovány do mateřského mléka, rizika předávování pro novorozence a kojení nejsou známa, je třeba zvážit poměr přínosů a rizik. **Nežádoucí účinky:** Poruchy imunitního systému (pocení, tachykardie a kožní reakce); bolesti hlavy; gastrointestinální poruchy; poruchy ledvin a močových cest (chromaturie – odezní po vysazení přípravku). Frekvence nejsou známy. **Předávování:** Literárně popsané neuropatie po dlouhodobém příjmu (6 a více měsíců) více než 50 mg vitaminu B6, zlepšují se po vysazení. **Druh obalu:** PVC blistr zakrytý hliníkovou fólií, 30 tablet. **Podmínky uchování:** žádné zvláštní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** P&G Health Germany GmbH, Sulzbacher Strasse 40, 65824 Schwalbach am Taunus, Německo. **Registrační číslo:** 86/492/18-C. **Datum poslední revize textu:** 18.12.2023. **Volně prodejný léčivý přípravek.** Není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Přečtěte si prosím úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Procter & Gamble Czech Republic s.r.o., Ottava 402, 269 01 Rakovník.**

MAT-CZ-NEUROBION-23-000022

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 124** MUDr. Dominika Šťastná, Ph.D., MUDr. Jana Seňavová, prof. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.
Terapie roztroušené sklerózy zaměřená na B-lymfocyty: od teorie po dekádu ocrelizumabu v praxi

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

- 130** MUDr. Marek Hakl, Ph.D.
Tapentadol hydrochlorid v léčbě akutní a chronické bolesti
- 135** MUDr. Jan Procházka, Ph.D.
Serotoninový syndrom a léčba bolesti
- 146** MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D.
Centrální poiktový bolestivý syndrom

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 151** MUDr. Sandra Vorlíčková
Ataxie-telangiektázie aneb život v nerovnováze

Z HISTORIE NEUROLOGIE

- 155** doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., prof. MUDr. Jan Chrastina, Ph.D., MUDr. Tomáš Zeman, Ph.D.
Neurochirurgická operace, která změnila historii

INFORMACE

- 158** MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D., MUDr. Barbora Sklenářová, MUDr. Kateřina Bočková
Den povědomí o cluster headache 2024

» VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



ZAZNĚLO NA 11. KONFERENCI NEUROLOGIE PRO PRAXI V PLZNI

29.–30. 1. 2024

Parkhotel Congress Center Plzeň

OD 1. 12. 2023 HRAZENÁ ZE ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ!

MĚNĚ ZÁCHVATŮ, VÍČ ČASU NA HRANÍ.

FINTEPLA - NOVÝ STANDARD
KONTROLY ZÁCHVATŮ
PŘI SYNDROMU DRAVETOVÉ

Fintepla[®] ▼
(fenfluramin)
2,2 mg/ml perorální roztok

Mnohé rodiny žijící se syndromem Dravetové mohou zapomenout na koncept „běžného“ života. Frekvence a závažnost záchvatů znamená, že vztahy se těžko udržují, což vede k sociální izolaci dítěte i jeho rodičů.¹

Fintepla ▼ nabízí naději na svobodu od záchvatů, která by mohla potenciálně otevřít úplně nový svět těm, kteří žijí se syndromem Dravetové.



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Zkrácená informace o přípravku

Fintepla 2,2 mg/ml perorální roztok. Složení: Jeden ml obsahuje fenfluraminu 2,2 mg (ve formě fenfluraminu hydrochloridum). **Indikace:** Léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové a Lennoxovým-Gastautovým syndromem jako přidatná terapie k dalším antiepileptikům u pacientů od 2 let. **Dávkování:** Podávání přípravku Fintepla má zahájit a dohlížet na něj lékař se zkušenostmi v léčbě epilepsie. **Syndrom Dravetové: Pediatrická populace (děti od 2 let) a dospělá populace: Bez stiripentolu:** počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Se stiripentolem:** počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - udržovací dávka 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - neuplatňuje se, maximální doporučená dávka - 17 mg (8,6 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Lennoxův-Gastautův syndrom:** Počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně. Plicní arteriální hypertenze. Období 14 dnů od podání inhibitorů monoaminooxidázy kvůli zvýšenému riziku serotoninového syndromu. **Zvláštní upozornění a opatření při používání: Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně a plicní arteriální hypertenze.** Vzhledem k hlášeným případům onemocnění srdečních chlopní, které mohly být způsobeny fenfluraminem ve vyšších dávkách podávaných k léčbě obezity u dospělých, se musí provádět monitorování srdce pomocí echokardiografie - více viz SmPC. **Snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti.** Tělesnou hmotnost pacienta je třeba sledovat. Byl vytvořen program kontrolovaného přístupu za účelem 1) zabránění použití mimo indikaci ke kontrole tělesné hmotnosti u obézních pacientů a 2) potvrzení, že předepisující lékaři byli informováni o nutnosti pravidelného monitorování srdce u pacientů užívajících přípravek Fintepla. **Somnolence.** Fenfluramin může způsobit somnolenci. **Sebevražedné chování a myšlenky.** U některých pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. **Serotoninový syndrom.** Stejně jako u jiných serotonergních látek se může při léčbě fenfluraminem objevit serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující stav, zejména při souběžném užívání dalších serotonergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů); látek, které narušují metabolismus serotoninu, jako jsou MAOI; nebo antipsychotik, která mohou ovlivnit serotoninový neurotransmiterový systém. **Zvýšená frekvence záchvatů.** Stejně jako u jiných antiepileptik může při léčbě fenfluraminem dojít ke klinicky významnému zvýšení frekvence záchvatů, které může vyžadovat úpravu dávky fenfluraminu a/nebo souběžně podávaných antiepileptik nebo ukončení léčby fenfluraminem, pokud je poměr přínosů a rizik nepříznivý. **Cyproheptadin.** Cyproheptadin je silný antagonist serotoninových receptorů, a proto může snížit účinnost fenfluraminu. **Glaukom.** Fenfluramin může způsobit mydriázu a může urychlit rozvoj glaukomu s uzavřeným úhlem. U pacientů s akutním snížením zrakové ostrosti ukončete léčbu. Zvažte ukončení léčby, jestliže se objeví bolest oka a není možné zjistit jiný důvod. **Účinek induktořů CYP1A2 a CYP2B6.** Souběžné podávání

se silnými induktořmi CYP1A2 nebo CYP2B6 snižuje plazmatické koncentrace fenfluraminu, což může snížit účinnost fenfluraminu - více v SPC. **Účinek inhibitorů CYP1A2 nebo CYP2B6.** Zahájení souběžné léčby může mít za následek zvýšenou expozici fenfluraminu. Je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků a může být zapotřebí snížit dávku. **Interakce:** Farmakodynamické interakce s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém zvyšují riziko zhoršeného útlumu centrálního nervového systému - více v SmPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Fintepla v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Riziko pro kojení dětí nelze vyloučit. Nebyly zaznamenány žádné účinky fenfluraminu na lidskou fertilitu při klinických dávkách až 104 mg/den. **Nežádoucí účinky: Syndrom Dravetové: Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, horečka, únava, snížená hladina glukózy v krvi, abnormální echokardiogram, časté: bronchitida, abnormální chování, agresivita, agitace, insomnie, výkyvy nálad, ataxie, hypotonie, letargie, epileptický záchvat, status epilepticus, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina prolaktinu k krvi. **Lennoxův-Gastautův syndrom: Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, zvracení, únava, časté: bronchitida, chřipka, pneumonie, epileptický záchvat, status epilepticus, letargie, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, zvýšená hladina prolaktinu v krvi, pokles tělesné hmotnosti, pád. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření: do 3 měsíců. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Chraňte před chladem nebo mrazem. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Lahvička obsahující 60 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 120 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 250 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 360 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Belgie **Registrační čísla:** EU/1/20/1491/001-004. **Datum revize textu:** 19. 3. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčby epileptických záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku. **Přípravek Fintepla je předepisován a vydáván v souladu s programem kontrolovaného přístupu k přípravku Fintepla.**

Reference

1. Lagae L, Irwin J, Gibson E, Battersby A. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: A multinational cohort study. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2019;65:72-79.



Inspired by patients.
Driven by science.

Markery demence

prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D. – editorka hlavního tématu

1. neurologická klinika LF MU ve FN u sv. Anny a CEITEC, Masarykova univerzita, Brno

Milé čtenářky, milí čtenáři,

naše hlavní téma je velmi dobře načasované, neboť v současné době jsme svědky zásadního průlomu v diagnostice a terapii Alzheimerovy nemoci (AN) a dalších degenerativních onemocnění mozku spojených s demencí. V časopise *Lancet Neurology* byly v lednu tohoto roku publikovány dva zásadní články (Simuni et al., 2024; Höglinger et al., 2024) zabývající se diagnostikou pro výzkum, biologickou klasifikací a hodnocením stadií Parkinsonovy nemoci (PN) založenou na biomarkerech. Hlavním posunem je možnost identifikace patologického hyperfosforylovaného α -synukleinu pomocí nové metody RT-QuIC v mozkomíšním moku (detailněji viz článek kolegů Vyhňálka a Veverové v tomto hlavním tématu), ale i pokroky v genetice synukleinopatií. Metoda RT-QuIC odhalil s velmi vysokou senzitivitou a specifitou, zda se jedná, nebo nejedná o onemocnění s Lewyho tělísky (v práci Simuni et al. se hovoří přímo o „neuronálních synukleinopatiích“, autoři mají na mysli Parkinsonovu nemoc a demenci s Lewyho tělísky). A první vědecké práce již poukazují na možnost diagnostiky z dalších tělních tekutin, jako je krevní plazma nebo z kožní biopsie. Ve výše zmiňovaných pracích není zatím vyjasněn způsob hodnocení tíže neurodegenerace. Předpokládá se, že bude hodnocen pomocí specifických neurovizuálních metod, různé skupiny (zejména Neuroimaging Study Group International Parkinson and Movement Disorders Society; IP MDS) již intenzivně pracují na harmonizaci akvizice a analýz dat s pomocí PET, SPECT, ale zejména všeobecně dostupnějšího a levnějšího MRI mozku.

Na rozdíl od synukleinopatií je diagnostika AN založená na biomarkerech (tzv. ATN klasifikace hodnotící ukládání β -amyloidu, tau proteinu a neurodegenerace) již dávno dobře známá (Jack et al., 2016), v tomto roce je plánována nová upravená verze doporučení, která

má za cíl zohlednit zejména nové tekutinové markery zánětu a aktivity procesu. Obrovským pokrokem je i příchod nového léku na trh v USA – lecanemabu. Jedná se o monoklonální protilátku proti β -amyloidu s klinickými účinky pro léčbu AN, přípravek zpomaluje průběh onemocnění a má být zatížen méně nežádoucími účinky než první lék této třídy na americkém trhu, aducanumab. S napětím se očekává schválení lecanemabu v Evropě. Každopádně nový lék odstartoval obrovský zájem o experimentální vývoj nových terapií neurodegenerací mozku působících na imunologickém podkladě, ale i těch vycházejících například z metabolických, proteomických nebo genetických dat s cílem individualizované precizní terapie. Dalším směrem je vývoj individualizovaných metod prevence a vůbec nárůst všeobecného zájmu o zdraví mozku, studium vlivu environmentálních a sociálních faktorů, zdravý životní styl a celou řadu možností aktivní intervence. V tomto ohledu je například velmi aktivní společnost EAN (Evropská neurologická akademie) se svou misí „Zdravý mozek: Jeden mozek, jeden život, jeden přístup.“ V optimistickém duchu proběhla i ADPD konference, která se konala v březnu t.r. v Lisabonu a která se tradičně věnuje zejména (ale nejenom) dvěma nejčastějším degenerativním onemocněním mozku.

Co vás čeká v hlavním tématu *Neurologie pro praxi* a na co dalšího se můžete těšit? Popis nových průlomových metod v diagnostice AN a PN a dalších synukleinopatií z tělních tekutin najdete v článku doc. MUDr. Martina Vyhňálka a RNDr. Kateřiny Veverové. Autoři velmi pěkně a prakticky popisují již dostupné metody hrazené pojišťovnou i nové trendy možného hodnocení biomarkerů v krevní plazmě nebo séru pro diagnostiku AN a dalších degenerativních demencí. Zdá se, že zejména pTau 217 bude brzy komerčně k dispozici a během ADPD konference se intenzivně diskutovalo, zda a za jakých pod-

mínek má být tento marker zpřístupněn jako skriningový v rukách praktických lékařů, resp. co všechno je třeba udělat a ošetřit, než k tomu případně dojde. Další již výše zmíněnou novinkou je hodnocení hyperfosforylovaného α -synukleinu z mozkomíšního moku metodou RT-QuIC, v ČR se jedná o metodu právě zaváděnou zatím pro výzkumné účely, ale je jistě otázkou času, kdy bude metoda zavedena i do běžné lékařské praxe.

Článek prof. MUDr. Stanislava Šutovského a kolektivu autorů z Bratislavy poutavě popisuje novinky v genetice zejména AN, řeč je nejen o genech přímo způsobujících onemocnění, ale hlavně o genech zvyšujících nebo modifikujících riziko vzniku onemocnění. Autoři dále vysvětlují vliv epigenetiky a uvádějí možnosti matematického výpočtu polygenního rizikového skóru pro predikci rizika vzniku onemocnění u daného jedince. Nové genetické poznatky mají velký význam i pro pochopení některých patofyziologických mechanismů geneticky vázaných onemocnění, které mohou vést ke zcela specifické léčbě. Příkladem může být výzkum na poli malých molekul směřujících k úpravě APOE4 na APOE3 metodou proteinového inženýrství (Nemergut et al., 2023) nebo výzkum inhibitorů specifických kináz u nosičů LRRK2 mutace, která je častá u pacientů s PN (Morris, 2007). Autoři popisují své zkušenosti s genetickým vyšetřením pacientů na Slovensku, uvádějí zaužívaný genetický panel pro různé typy neurodegenerací a sdílejí své vlastní kazuistiky pacientů s prokázanými patogenními mutacemi.

Článek skoro již lékaře Davida Ondráčka a brněnských spoluautorů popisuje metody neurovizuálního mozku, které se v současnosti používají v diagnostice hlavních degenerací mozku dle publikovaných diagnostických doporučení, ale také novinky zejména na poli MRI mozku. K metodám, o kterých zcela jistě ještě v budoucnu uslyšíme, patří například neuromelanin-senzitivní MRI, které hodnotí úbytek dopaminergních buněk v substan-

cia nigra a noradrenergických buněk v locus coeruleus. Tato metoda se jeví jako nejnadějnější pro budoucí klinické využití, zejména pro časnou diagnostiku Parkinsonovy nemoci a dalších onemocnění s Lewyho tělísky. Ve srovnání se zlatým standardem, tedy vyšetřením dopaminergních transporterů pomocí DaT SPECT, by mohla být metoda dostupnější, levnější, méně invazivní a více specifická. Zajímavou součástí článku je hodnocení neurofyziologické, zejména s pomocí neurologům dobře známého EEG (možný levný marker pro diagnostiku demence s Lewyho tělísky) a polysomnografie pro diagnostiku poruchy chování v REM spánku.

Bude ještě vůbec nutné provádět poměrně zdoluhavé neurokognitivní vyšetření v době, kdy budeme schopni z odběru krve odhalit časná stadia neurodegenerací? Na tu-

to otázku a další naleznete odpovědi v článku Mgr. Němcové-Elfmarkové a kolektivu brněnských spoluautorů.

Závěrem bych vás ještě ráda pozvala na dvě akce. Jednak na **21. ročník kurzu „Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc a další mozkové neurodegenerace“** (20 let probíhajícího pod názvem „Kognitivní poruchy a demence“). Tento rok jsem se po četných diskuzích s kolegy rozhodla přizvat nejen odborníky zabývající se kognitivní problematikou, ale i experty z EXPY sekce ČNS s cílem vykročit novým směrem, tak trochu po vzoru úspěšné ADPD konference. **Kurz proběhne ve dnech 17.–18. října 2024 v Brně**, více informací bude již brzy k dispozici na stránkách společnosti TA-SERVICE: <https://ta-service.cz>.

Další akcí, na kterou srdečně zvu jakožto lokální organizátor, je **19. světový kongres CONY (Kontroveze v neurologii), který proběhne**

v Praze 20.–22. března 2025, sledujte prosím webovou stránku <https://cony2025.com/ta-service.com/welcome-note/>. Kongres již tradičně nabízí debaty na aktuální neurologická témata vždy ze dvou pohledů (PRO a PROTI) a je výborným způsobem, jak se dozvědět zábavnou formou a v krátké době co nejvíce novinek. Formát podporuje aktivní diskuzi, součástí je i hlasování všech účastníků kontroverzních debat.

Přeji vám zajímavé a poučné čtení a těším se i na případné ohlasy.

Se srdečným pozdravem,



prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

LITERATURA

1. Simuni T, Chahine LM, Poston K, et al. A biological definition of neuronal α -synuclein disease: towards an integrated staging system for research. *Lancet Neurol.* 2024;23(2):178-190. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00405-2.
2. Höglinger GU, Adler CH, Berg D, et al. A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria. *Lan-*

3. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016;87(5):539-47. doi: 10.1212/WNL.0000000000002923.
4. Nemerit M, Marques SM, Uhrík L, et al. Domino-like effect of C112R mutation on ApoE4 aggregation and its re-

duction by Alzheimer's Disease drug candidate. *Mol Neurodegener.* 2023;18(1):38. doi: 10.1186/s13024-023-00620-9.

5. Morris HR. Autosomal dominant Parkinson's disease and the route to new therapies. *Expert Rev Neurother.* 2007;7(6):649-56. doi: 10.1586/14737175. 7. 6.649.

Neurologie pro praxi na rok 2024

Už máte předplaceno?

 SOLEN
let s vámi



**PŘEDPLATNÝM
ČASOPISU
NA ROK 2024
ZÍSKÁTE**

6 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

Čtení na tabletech,
PC a telefonech

Přístup do archivu
časopisu on-line

Cena předplatného
na rok 2024: 1 980 Kč

OBJEDNÁVEJTE

www.neurologiepropraxi.cz

předplatne@solen.cz

585 204 335



Diagnostika Alzheimerovy nemoci a ostatních neurodegenerativních onemocnění pomocí biomarkerů z mozkomíšního moku a krve

doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D., RNDr. Kateřina Veverová, Ph.D.

Kognitivní centrum, Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Biologické markery v mozkomíšním moku jsou již ověřenou součástí diagnostického procesu Alzheimerovy nemoci (AN). Rozvoj ultrasenzitivních technologií v nedávné době umožnil vývoj krevních biomarkerů, které mají sloužit k identifikaci jedinců v preklinických i klinických stádiích, náboru do klinických studií, stanovení prognózy onemocnění a v budoucnosti jako nástroj populačního screeningu AN. Vedle standardních biomarkerů AN, amyloidové a tau patologie, jsou v ohnisku zájmu biomarkery nespecifických procesů doprovázející neurodegenerativní onemocnění jako hodnocení stupně neurodegenerace, synaptické dysfunkce nebo zánětu. Článek shrnuje poznatky o standardních i experimentálních biomarkerech neurodegenerativních onemocnění a preanalytické faktory, které ovlivňují jejich stanovení.

Klíčová slova: biomarkery, mozkomíšní mok, krevní biomarkery, Alzheimerova nemoc, frontotemporální lobární degenerace.

Diagnosis of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases using cerebrospinal fluid and blood-based biomarkers

Cerebrospinal fluid biomarkers have become a standard part of diagnostic process in Alzheimer's disease (AD). The recent development of ultrasensitive technologies has enabled the development of blood-based biomarkers to be used for identifying individuals in the preclinical and clinical stages of the disease, recruitment for clinical trials, disease prognosis, and, in the future, as an AD population screening tool. In addition to the standard biomarkers of AD, amyloid, and tau pathology, biomarkers of non-specific processes accompanying neurodegenerative diseases, such as the degree of neurodegeneration, synaptic dysfunction, or inflammation, are of interest. This article summarizes the knowledge on standard and experimental biomarkers of neurodegenerative diseases and the preanalytical factors influencing their assessment.

Key words: biomarkers, cerebrospinal fluid, blood-based biomarkers, Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration.

Úvod

V souvislosti s rozvojem nových léků specificky zasahujících do patofyziologických změn při Alzheimerově nemoci (AN) stoupá význam její časné diagnostiky a odlišení od ostatních neurodegenerativních onemocnění. Je prokázáno, že neuropatologické změny AN předchází klinicky detekovatelný deficit kog-

nitivních funkcí o cca 15–20 let a amyloidová patologie je detekovatelná u cca 1/4 kognitivně zdravých sedmdesátníků a 1/3 kognitivně zdravých 80letých dobrovolníků (Jansen et al., 2015). Biomarkery měřitelné v mozkomíšním moku dokážou s vysokou senzitivitou a specifitou potvrdit alzheimerovskou patologii. Jejich použití však limituje invazivita lumbální

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

MV – writing – original draft, review and editing, conceptualization; KV – writing – original draft, review and editing

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(2):90-95

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.065>

Článek přijat redakcí: 30. 6. 2023

Článek přijat k publikaci: 29. 9. 2023

doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.

martin.vyhnalek@fnmotol.cz

punkce. V popředí zájmu je snaha stanovovat markery neurodegenerace z krve a nalezení a validizace markerů ostatních neurodegenerativních onemocnění. Kromě markerů specifických pro daný neuropatologický proces jsou ve výzkumu i klinické praxi měřeny látky kvantifikující neurodegeneraci, zánět, poruchu metabolických drah či mitochondriální dysfunkci (Delaby et al., 2023).

Následující text shrnuje praktické poznatky o aktuálně dostupných a o nových biomarkerech, které se používají ve výzkumu, a je předpoklad jejich uvedení do klinické praxe.

Krevní biomarkery a nové metody měření

Výzkum biomarkerů se dlouho zaměřoval na analýzu z mozkomíšního moku, důvodem je anatomická a funkční souvislost s procesy odehrávajícími se v mozkové tkáni a s tím spojená vyšší koncentrace specifických proteinů v porovnání s krví (Delaby et al., 2023). Dosavadní výzkum potvrdil výraznou klinickou užitečností markerů amyloidové a tau patologie. Širokému rozšíření a eventuálnímu nasazení v rámci populačního screeningu brání invazivita lumbální punkce. To vedlo ke snaze o validizaci markerů neurodegenerace v krvi (Delaby et al., 2023).

I když se proteiny z mozkomíšního moku dostávají do krevního oběhu, stanovení a interpretace jejich hladin je mnohdy obtížná. Důvodem je nízká koncentrace způsobená nařazením proteinu či jeho rychlou degradací krevními enzymy, vazba analytů na proteiny plazmy znemožňující přesné měření standardními metodami ELISA, a také interakce analytických metod se sérovými protilátkami. Část proteinů jako například amyloid prekurzorový protein jsou navíc syntetizovány i mimo centrální nervový systém, což dále komplikuje interpretaci (Toombs et Zetterberg, 2020). Průlom ve validizaci krevních biomarkerů přineslo zavedení ultrasenzitivních metod umožňujících detekci analytů na úrovni několika málo molekul, jako například metoda Simoa (z angl. single molecule array) či imunoprecipitace a hmotnostní spektrometrie (Toombs et Zetterberg, 2020). Rozšíření těchto metod omezuje jejich přístrojová náročnost, vysoká pořizovací cena a potřeba adaptace stávajících laboratorních postupů.

Biomarkery specifické pro Alzheimerovu nemoc

Na neuropatologické úrovni je AN definována hromaděním beta amyloidu 42 (**Aβ42**) s tvorbou beta amyloidových plaků, následovaných po několika letech intracelulární akumulací hyperfosforylovaného tau proteinu (**p-tau**). Tyto změny postupně vedoucí k odumírání neuronů a následné mozkové atrofii manifestující se kognitivním deficitem začínají již mnoho let před klinickou manifestací. K potvrzení AN je vyžadováno ověření amyloidové i tau patologie za pomoci biomarkerů z mozkomíšního moku (alternativně pozitronovou emisní tomografií; PET) (Jack et al., 2018). V pokročilé fázi výzkumu je množství biomarkerů z krve, které však čeka-

jí na definitivní ověření klinické užitečnosti. Kromě markerů specifických pro AN patologii byly navrženy markery reflektující neurodegeneraci a další neuropatologické děje, které jsou přítomny u AN. Tyto markery nejsou specifické pro AN a slouží k upřesnění stadia onemocnění. Předpokládá se též jejich použití v monitoraci efektu nových léků (Delaby et al., 2023). V současnosti používané biomarkery a biomarkery v pokročilé fázi výzkumu jsou shrnuté v tabulce 1.

Markery amyloidové patologie

Přítomnost Aβ plaků je nutnou podmínkou neuropatologické diagnózy AN. Tyto změny se odráží i v tělních tekutinách. Z důvodu agregace v mozkové tkáni je u pacientů s AN

Tab. 1. Vybrané biomarkery používané v diagnostice Alzheimerovy choroby a ostatních neurodegenerací v krvi a mozkomíšním moku

Biomarker	Interpretace
Aβ42 v MM	Základní marker AN patologie, snížen o 50 % u pacientů s AN, a to již v preklinickém stadiu. Změny Aβ42 předchází změny tau i p-tau.
Aβ40 v MM	Používá se výhradně v poměru s Aβ42, kdy zpřesňuje jeho diagnostickou užitečnost.
t-tau v MM	Základní marker neurodegenerace, u AN zvýšený již v časných klinických stadiích. Není zcela specifický pro AN. Výrazné zvýšení u prionových onemocnění.
p-tau181 v MM	Specifický marker neurodegenerace při AN, zvýšený již v časných klinických stadiích, specifický pro AN.
p-tau181, p-tau231 a p-tau217 v P/S	Specifické markery neurodegenerace při AN měřitelné v krvi. Nízké hladiny v P/S vyžadují použití ultrasenzitivních metod. Na ověření užitečnosti v rutinní klinické diagnostice a populačním screeningu se čeká.
Neurogranin v MM	Marker synaptické dysfunkce, navzdory ubikviternímu výskytu na synapsích je specificky zvýšen u AN, a nikoli u ostatních neurodegenerativních onemocnění. Koreluje s kognitivní dysfunkcí i standardními biomarkery AN.
NfL v MM i P/S	Nespecifický marker neuronálního poškození, zvýšen u AN, ostatních neurodegenerativních onemocnění i ostatních afekcí centrálního i periferního nervového systému. U AN predikuje rychlost progresu. Doporučený pro diferenciální diagnostiku organicky vs. funkčně podmíněných poruch v mladším věku. Ve stáří často zvýšen i u zdravých osob.
Protein 14-3-3	Marker rychlého zániku neuronů používaný v diagnostice Creutzfeldt-Jakobovy nemoci, u které je zvýšen. Není však zcela specifický – pozitivní i u cévní mozkové příhody, vaskulitidy či jiných procesů spojených s rychlým zánikem neuronů.
Patologický prionový protein měřený metodou RT-QuIC	Vysoce specifická metoda k diagnostice sporadické formy Creutzfeldt-Jakobovy nemoci. Standardem je měření v mozkomíšním moku. V procesu validizace jsou metody měření z nosních stěrů a jiných tělních tekutin.
α-synuklein měřený metodou RT-QuIC	Nadějná metoda k diagnostice synukleinopatií (Parkinsonova nemoc, multisystémová atrofie, demence s Lewyho tělísky). Vysoká prediktivní hodnota pro detekci synukleinopatií jako celku. Využitelnost v diferenciální diagnostice jednotlivých klinických syndromů v rámci synukleinopatií se intenzivně zkoumá. Vyžaduje specifické přístrojové vybavení.

Tučně označené biomarkery jsou již zavedené v klinické praxi a proplácené zdravotní pojišťovnou, ostatní biomarkery jsou zatím používané jen ve výzkumu. Aβ – beta amyloid; MM – mozkomíšní mok; NfL – lehká neurofilamenta; P/S – plazma/sérum; p-tau – hyperfosforylovaný tau protein; t-tau – celkový tau protein

snížena hladina **Aβ42** v mozkomíšním moku o cca 50 %, a to již v časných klinických a pozdních preklinických stádiích onemocnění (Olsson et al., 2016). V mozkomíšním moku může být měřena i rozpustná forma amyloidu (**Aβ40**), která je produkována v rámci stejné metabolické dráhy, ale neukládá se v mozkové tkáni. Vzhledem k rozdílné interindividuální produkci amyloidu je v klinické praxi doporučeno použití poměru **Aβ42/40**, což tento nedostatek kompenzuje a dále zvyšuje diagnostickou přesnost, kdy korelace s vyšetřením amyloidovým PET se blíží 100 % (Zetterberg et Bendlin, 2020).

Velká snaha byla věnována validizaci markerů amyloidové patologie z krve. Vzhledem k výrazně nižší koncentraci Aβ přineslo nadějně výsledky až použití ultrasenzitivních metod měření. Zatím nejslibnější se jeví měření poměru Aβ42/40. I tak je u pacientů s AN tato hodnota redukována pouze o 14–20 % oproti zdravým kontrolám a existuje výrazný překryv mezi oběma skupinami, což zatím znemožňuje jejich použití v běžné klinické praxi (Zetterberg & Bendlin, 2020).

Současný výzkum se dále soustředí na stanovování plazmatických Aβ oligomerů – fragmentů Aβ specifických pro AN (Delaby et al., 2023).

Biomarkery tau patologie

Kromě ukládání amyloidu beta je AN charakterizována intraneuronální agregací celkového proteinu tau (**t-tau**) a jeho hyperfosforylované formy (**p-tau**), což se odráží zvýšenými hladinami obou proteinů v mozkomíšním moku. Tyto změny jsou spolu se snížením poměru **Aβ42/40** považovány za zlatý standard v biologické diagnostice AN. Zatímco zvýšení **p-tau** je považováno za relativně specifické pro AN, t-tau protein může být zvýšen (a to často velmi výrazně) i v jiných klinických situacích spojených s rychlým zánikem neuronů – např. po kraniotraumatu, cévní mozkové příhodě či u prionových onemocnění (Zetterberg et Bendlin, 2020). Aβ42, t-tau a p-tau tvoří tzv. triplet a jsou zlatým standardem v diagnostice AN a součástí aktuálních diagnostických kritérií (Albert et al., 2011; Bartoš et al., 2012). Diagnostická přesnost markerů tau patologie v mozkomíšním moku se dále zvyšuje hodno-

cením poměru mezi t-tau a p-tau popř. mezi p-tau a amyloidovými markery.

Změny t-tau jsou u AN měřitelné i v krvi, nicméně nevykazovaly dostatečnou senzitivitu a specifitu pro použití v klinické praxi či výzkumu. O to větší pozornost je nyní zaměřena na stanovení specifických forem p-tau z plazmy či séra. Zvýšení u pacientů s AN bylo detekováno u proteinů **p-tau181**, jehož hladina vysoce korelovala s hladinami v mozkomíšním moku, **p-tau231** a **p-tau217**. Výsledky studií svědčí pro vysokou senzitivitu i specifitu, a tedy i pro použitelnost jak v časné, tak i v diferenciální diagnostice neurodegenerativních onemocnění. I přes slibné výsledky existují rozpory mezi studii a na definitivní doporučení stran klinické praxe se zatím čeká (Delaby et al., 2023).

Biomarkery nespecifických procesů doprovázejících neurodegenerativní onemocnění

Kromě proteinů specifických pro jednotlivé neurodegenerativní procesy jsou v tělních tekutinách měřitelné i markery nespecifických procesů doprovázejících neurodegenerativní onemocnění.

Nejvíce prozkoumané a ve výzkumu používané jsou lehké řetězce neurofilament (**NfL**; neurofilament light chain protein). Jedná se o protein cytoskeletu, který se uvolňuje při poškození proteinů v centrálním i periferním nervovém systému. Jeho hladiny jsou detekovatelné v mozkomíšním moku i v krvi a vzájemně úzce korelují. Zvýšení NfL je nespecifické a je přítomné jak u neurodegenerativních onemocnění, tak i u dalších afekcí nervového systému (zánět, trauma, cévní mozkové příhody atd.). Nejvyšší hladiny NfL byly pozorovány u neurokognitivní poruchy v důsledku HIV, frontotemporální lobární degenerace (FTLD), vaskulární etiologie, amyotrofické laterální sklerózy a u atypických parkinsonských syndromů (Bridel et al., 2019). Hladina NfL predikuje rychlost progresu u pacientů s AN. Pro spolehlivé stanovení NfL v séru se v současné době doporučují ultrasenzitivní metody, v mozkomíšním moku je možnost měření standardní ELISA metodou (Fialová

et al., 2022). V současné době je doporučeno použití NfL pro diferenciální diagnostiku psychiatrických onemocnění (normální hladiny) vs. FTLD (zvýšeno) (Ducharme et al., 2020). Se vzrůstajícím věkem narůstají ve zdravé populaci hladiny tohoto proteinu a dochází k překryvům mezi zdravou populací a pacienty s AN, proto je klinická využitelnost nejvyšší u mladších pacientů. Další potenciální indikací je monitorace pacientů v čase event. monitorace účinnosti neuroprotektivní léčby (Delaby et al., 2023; Zetterberg et Bendlin, 2020). Longitudinální důkazy naznačují, že NfL v krvi může být užitečný nejen jako prognostický biomarker pro předvídaní rychlosti progresu neurodegenerace u pacientů s AN, ale také jako biomarker rizika vzniku patologických strukturálních a funkčních změn v mozku u kognitivně zdravých jedinců s vyšším rizikem rozvoje AN (např. u pacientů s hraničně patologickým amyloidem beta) (Jung et al., 2023). Na své definitivní místo v klinické praxi NfL protein zatím čeká.

Dalším nadějným biomarkerem je stanovení hladiny **neurograninu (Ng)** v mozkomíšním moku. Ač se jedná o marker synaptické dysfunkce a je zvýšený téměř výhradně u AN a zdá se relativně specifický pro toto onemocnění. Jeho hladiny korelují s kognitivním deficitem a tento vztah je silnější než u běžně užívaných biomarkerů AN (t-tau, p-tau) (Casaletto et al., 2017; Zetterberg et Bendlin, 2020).

Další potenciálně zajímavé markery jsou **biomarkery zánětu** – např. **gliální acidický fibrilární protein (GFAP)**, **YKL-40**, **TREM-2**. Společným znakem těchto zánětlivých markerů je jejich aktivace v důsledku preklinického hromadění Aβ v mozkové tkáni, proto jejich zvýšené hladiny značí Alzheimerovou patologii. Ve většině případů není ale toto zvýšení specifické pro AN a na své klinické využití teprve čekají.

Biomarkery v diagnostice nealzheimerovských neurodegenerací a prionových onemocnění

Biomarkery z tělních tekutin hrají klíčovou roli i v diagnostice **prionových onemocnění**. Pro sporadickou Creutzfeldt-Jakobovu nemoc (sCJD) je charakteristické patologické zvýšení proteinu **14-3-3 v mozkomíšním moku**. Tento

Tebofortan®

240 mg

Mírná kognitivní porucha

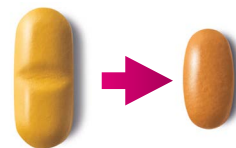
Demence



1x denně

Rp. ✓

Nyní
menší tableta pro
pohodlnější užívání



Tebofortan 240 mg potahované tablety. Zkrácená informace o přípravku.

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 240 mg extraktu z Ginkgo biloba L., folium (jinanový list) (35 – 67:1). **Indikace:** Zlepšení (s věkem související) kognitivní poruchy a kvality života u dospělých s mírnou demencí. **Dávkování:** Dospělí užívají 1 potahovanou tabletu denně, nejlépe ráno. Přípravek se může užívat nezávisle na jídle. Délka užívání nejméně po dobu 8 týdnů. Jestliže se příznaky po 3 měsících nezlepší nebo pokud se patologické příznaky zintenzívní, je nutné se poradit s lékařem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství.

Upozornění: U pacientů s patologicky zvýšeným sklonem ke krvácení, kteří současně užívají antikoagulační a antiagregační, se má přípravek užívat pouze po poradě s lékařem. Přípravky obsahující jinan dvoulaločný mohou zvyšovat sklon ke krvácení, a proto se má tento léčivý přípravek přestat z preventivních důvodů užívat 3 až 4 dny před chirurgickým výkonem. U pacientů s epilepsií nelze vyloučit možnost, že užívání přípravků obsahujících jinan dvoulaločný podporuje propuknutí dalších záchvatů. Současné užívání přípravků obsahujících jinan dvoulaločný a efavirenz se nedoporučuje. Pro pacienty s poruchou funkce ledvin a/nebo jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Pokud je užíván současně s antikoagulancí (např. fenpropukonem a warfarin) nebo antiagregační (např. klopidogrel, kyselina acetylsalicylová a další nesteroidní protizánětlivé léky), jejich účinek může být ovlivněn. Dostupné studie s warfarinem nenaznačují, že existuje interakce mezi warfarinem a přípravky s jinanem dvoulaločným, ale doporučuje se odpovídající sledování při zahájení léčby jinanem dvoulaločným, při změně dávkování, při ukončení užívání jinanu dvoulaločného nebo při změně přípravku. Studie interakcí s talinololem naznačuje, že jinan dvoulaločný může inhibovat P-glykoprotein na úrovni střevního traktu. To může vést ke zvýšené expozici lékům, které jsou ve střevě významně ovlivněny P-glykoproteinem, jako je dabigatran-etexilát. Při kombinování jinanu dvoulaločného a dabigatranu se doporučuje opatrnost. Jedna interakční studie naznačila, že jinan dvoulaločný může zvyšovat Cmax nifedipinu. U některých osob bylo pozorováno zvýšení až o 100 %, což mělo za následek závratě a zhoršení návalů horka. Současné užívání přípravků obsahujících jinan dvoulaločný a efavirenz se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy. Časté: závrata, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení. Jednotlivá hlášení, neznámá četnost: krvácení, alergické reakce – kožní, šok. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** nevyžaduje se. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.KG, Německo. **Revize textu:** 18. 7. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



Schwabe
Czech
From Nature. For Health.

Schwabe Czech s.r.o.
Pod Klikovkou 1917/4, 150 00 Praha 5 - Smíchov
e-mail: info@schwabe.cz

www.schwabe.cz

Tab. 2. Doporučení pro odběr a preanalytické zpracování mozkomíšního moku (upraveno dle Vanderstichele et al., 2012)

Souhrn doporučení pro odběr a iniciální zpracování mozkomíšního moku
Denní doba odběru neovlivňuje výsledky
Není potřeba lačnění
Pozice odběru neovlivňuje výsledky (sed vs. lež)
Použití polypropylenových zkumavek pro odběr i archivaci, naplnit zkumavky alespoň z 50 % (vyhnout se použití skleněných či polystyrenových zkumavek z důvodu vazby A β na stěny zkumavky, tuto vazbu též zvyšuje použití neadekvátně velkých zkumavek, které nejsou naplněny!!)
Centrifugace vzorků při pokojové teplotě do 2 h po odběru (je-li nutné, není-li hemoragická příměs méně než 500 erytrocytů/ml)
Možnost zaslání běžnou poštou (stabilita při pokojové teplotě do 5 dnů)
V laboratoři omezit opakované pipetování – každé pipetování snižuje obsah A β o cca 10 % z důvodu vazby na stěnu špičky
Skladování při -20 °C 2 měsíce, při -80 °C i několik let

biomarker neuronální destrukce vykazuje senzitivitu 86–97 %, nicméně není zcela specifický – 76–91 % a může být pozitivní i u jiných rychle probíhajících mozkových onemocnění (vaskulitidy, cévní mozková příhoda). Dalším standardně používaným markerem je protein tau, který je u sCJD výrazně zvýšen, a to řádově více, než u AN či jiných neurodegenerací. Další možností je hodnocení poměru celkového tau proteinu k fosforylované formě p-tau181, která je u CJD též zvýšena.

Další velmi nadějnou metodou a spolehlivou metodou k detekci sCJD je **Real-Time Quaking (RT-QuIC)**, jedná se o metodu detekující změnou konformaci proteinů, schopnou detekovat přímo patologický prionový protein (Galušková et al., 2021). U sCJD vykazuje až 100% specifitu a až 96% senzitivitu. Principem je inkubace vzorku pacienta s rekombinantním proteinem, přičemž v případě přítomnosti proteinu se změnou konformace ve vzorku dochází v čase ke změně konformace i proteinu rekombinantního, která je detekována pomocí fluorescenčního činidla. Vzhledem k velmi vysoké senzitivě je možno detekovat prionový protein i z jiných vzorků než z mozkomíšního moku, např. z nosního stěru. Zajímavé je, že senzitivita uvedených biomarkerů je často výrazně nižší u ostatních prionových onemocnění (familiární CJD, Gerstmann-Sträussler-Scheinkerova nemoc). Širokému rozšíření metody brání nutnost specifického přístrojového vybavení a specifických laboratorních postupů (Altuna et al., 2022).

Na rozdíl od AN byly pokusy o specifickou diagnostiku ostatních nealzheimerovských neurodegenerací dlouhou dobu neúspěšné. Studie s měřením α -synukleinu v mozkomíšním moku neprokázaly dostatečnou specifitu a senzitivitu pro klinické využití v diagnosti-

ce synukleionopatií, obdobná situace byla u neurodegenerativních onemocnění spojených a akumulací TDP-43.

Průlom přinesla až výše zmíněná metoda RT-QuIC, která se ukázala jako velmi přesná v detekci synukleionopatií, kdy senzitivita přesahovala 90 %, specifita se 90 % blížila (Solje et al., 2021). Obdobné hodnoty byly nalezeny u metod detekující protein TDP-43 a 3 a 4 repeatové izoformy tau proteinu (jednotlivé izoformy jsou v různé míře zastoupené u různých tauopatií, mezi něž patří AN, FTLD-tau, progresivní supranukleární paralýza a kortikobazální degenerace). Dosavadní studie prokazují využitelnost metody v detekci dané neuropatologie, specifita v diferenciální diagnostice jednotlivých klinických podtypů se intenzivně zkoumá (Solje et al., 2021).

Stejně jako u AN jsou i u nealzheimerovských neurodegenerací detekovány změny v hladinách nespecifických markerů neurodegenerace (NfL) či zánětu (GFAP) (Solje et al., 2021). Zdá se, že zejména u FTLD může být stanovení NfL užitečné v diferenciální diagnostice oproti psychiatrickým příčinám poruch chování.

Preanalytické a analytické faktory ovlivňující výsledky

Určení hladiny biomarkerů neurodegenerativních onemocnění je ovlivněno preanalytickými a analytickými faktory. Velmi důležité je **při odběru i iniciálním zpracování mozkomíšního moku používat pouze polypropylenové zkumavky** a vyhnout se zkumavkám polystyrenovým či skleněným. Důvodem je vazba A β na některé materiály. V případě hemoragické příměsi je třeba časná centrifugace. Vzorky mohou být zaslány běžnou poštou a skladovány po dobu 2 měsíců při -20 °C. Pro

delší skladování je doporučena archivace při -80 °C (Vanderstichele et al., 2011). Souhrn doporučení preanalytických a analytických faktorů vyšetření biomarkerů z mozkomíšního moku je uveden v tabulce 2.

Výsledky měření biomarkerů (a to zejména A β v mozkomíšním moku) vykazují výraznou variabilitu napříč jednotlivými laboratořemi, a to i při použití stejných laboratorních ELISA kitů. Z těchto důvodů je doporučeno, aby si každá laboratoř stanovila vlastní normy. Důvodem je pravděpodobně ovlivnění analýz četnými preanalytickými a analytickými kroky, které se nedaří při použití ELISA metody zcela standardizovat. Pro účely rutinního vyšetřování biomarkerů v klinické praxi je proto snaha zavádět automatizované analytické systémy maximálně eliminující veškerou variabilitu.

Na rozdíl od mozkomíšního moku neexistují dosud obecná doporučení pro odběr a zpracování krevních biomarkerů. **V praxi lze krevní biomarkery měřit jak ve vzorcích plazmy, tak séra, přestože celosvětově se rozšířila analýza biomarkerů v krevní plazmě.**

Problémy použití a interpretace biomarkerů v klinické praxi

Pro použití a interpretaci výsledků vyšetření biomarkerů je extrémně důležitá informace o existenci duální patologie a přirozené věkově vázané prevalenci neuropatologických změn.

Po 70. roce věku exponenciálně stoupá prevalence alzheimerovské patologie a např. ve věku nad 85 let je přítomnost A β patologie detekovatelná až u 40 % jedinců bez kognitivního deficitu (Jansen et al., 2015). Zda se u těchto jedinců jedná o preklinické stadium AN, nebo je akumulace A β **v mozkové tkáni** do jisté míry pro stáří přirozená, není doposud jasné.

Velmi častá je tzv. **duální či smíšená patologie** – tj. existence několika neuropatologických onemocnění současně u jednoho pacienta. Zejména se stoupajícím věkem je společný výskyt více markerů definujících různé neurodegenerace běžný (Rohan et al., 2015). Např. studie v populaci nad 90 let nalezla prevalenci kombinace několika neuropatologií u 45 % pacientů ve stadiu syndromu demence (Kawas et al., 2015). Z těchto důvodů je třeba být v interpretaci výsledků velmi obezřetný, a to zejména v pozdním věku. Například nález pozitivních

biomarkerů AN u 85letého pacienta se syndromem demence sice prokazuje přítomnost této patologie, ale nelze automaticky interpretovat jako jedinou ani jako hlavní příčinu obtíží pacienta a je třeba na vše nahlížet v celém klinickém kontextu a ve vztahu s výsledky dalších metod.

Dostupnost vyšetření biomarkerů v klinické praxi v ČR

V současné době je stanovení tripletu (A β 42, t-tau a p-tau181) dostupné pro klinické použití a hrazeno pojišťovnamí. Mezi nemocnice, jejichž laboratoře tyto markery stanovují, patří Fakultní Thomayerova nemocnice (FTN), FN Ostrava, FN Olomouc, laboratoř Agel Prostějov. Ve FTN lze dále změřit i protein 14-3-3, FN Ostrava stanovuje i NFL protein. RT-QuIC metoda je v ČR prováděna zatím v rámci výzkumu v Ústavu imunolo-

gie a mikrobiologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kde lze telefonicky dohodnout analýzu vzorků (Galušková et al., 2021).

Navzdory tomu, že vyšetření markerů AN v mozkomíšním moku je dobře ověřenou metodou, je využíváno jen u malé části pacientů s AN. Recentní celosvětový výzkum zjistil využívání jen u 26 % lékařů v různých zemích (Judge et al., 2019). Předpokládá se, že se situace výrazně změní s příchodem nových léků, u kterých bude nejspíše vyžadováno potvrzení přítomnosti alzheimerovské patologie pomocí biomarkerů.

Závěr

Stanovení biomarkerů se v klinické diagnostice začíná stávat součástí klinických doporučení i rutinní diagnostiky. Pro klinickou praxi je v ČR rutinně dostupná analýza

biomarkerů AN v mozkomíšním moku. Pro současné klinické využití je třeba znát některé záležitosti v preanalytických postupech a naučit se výsledky interpretovat v kontextu ostatních vyšetření. V souvislosti s rozvojem nových léků je snaha validizovat pro klinické použití stanovení biomarkerů z krve, a to jak pro diferenciální diagnostiku kognitivních poruch, tak i pro populační screening časných stadií neurodegenerace. Ve stadiu výzkumu je analýza biomarkerů z dalších tělních tekutin (slzy, sliny).

Finančně podpořeno projektem č. LQ1605 z Národního programu udržitelosti II (MŠMT), Projekt MitAD byl podpořen částkou 1 404 000 € z Islandu, Lichtenštejska a Norska z Fondů EHP a Technologické agentury ČR v rámci Programu KAPPA (TO01000215).

LITERATURA

1. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
2. Altuna M, Ruiz I, Zelaya MV, et al. Role of Biomarkers for the Diagnosis of Prion Diseases: A Narrative Review. *Medicina.* 2022; 58(4):473. <https://doi.org/10.3390/medicina58040473>
3. Bartoš A, Čechová L, Švarcová J, et al. Likvorový triplet (tau proteiny a beta-amyloid) v diagnostice Alzheimerovy-Fischerovy nemoci. *Cesk Slov Neurol N.* 2012;75/108(5):587-594.
4. Bridel C, van Wieringen WN, Zetterberg H, et al. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76(9):1035-1048. <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2019.1534>.
5. Casaleto KB, Elahi FM, Bettcher BM, et al. Neurogranin, a synaptic protein, is associated with memory independent of Alzheimer biomarkers. *Neurology.* 2017;89(17):1782-1788. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004569>.
6. Delaby C, Hirtz C, Lehmann S. Overview of the blood biomarkers in Alzheimer's disease: Promises and challenges. *Revue Neurologique.* 2023;179(3):161-172. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROL.2022.09.003>.
7. Ducharme S, Dols A, Laforce R, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain.* 2020;143(6):1632-1650.

<https://doi.org/10.1093/brain/awaa018>.

8. Fialová L, Nosková L, Kalousová M, et al. Analytické a preanalytické aspekty stanovení lehkých řetězců neurofilament v biologických tekutinách. *Cesk Slov Neurol N.* 85/118(1). <https://doi.org/10.48095/cccsnn202211>.
9. Galušková S, Moško T, Dušek P, et al. Nové možnosti laboratorní diagnostiky onemocnění spojených s tvorbou amyloidov. *Cesk Slov Neurol N.* 2021;84/117(4):334-340. doi: 10.48095/cccsnn2021334.
10. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* 2018;14(4):535-562. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
11. Judge D, Roberts J, Khandker RK, et al. Physician Practice Patterns Associated with Diagnostic Evaluation of Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Int J Alzheimers Dis.* 2019;2019:4942562. doi: 10.1155/2019/4942562.
12. Jung Y, Damoiseaux JS. The potential of blood neurofilament light as a marker of neurodegeneration for Alzheimer's disease. *Brain.* 2023;awad267. doi: 10.1093/brain/awad267. Epub ahead of print.
13. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(19):1924-1938. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2015.4668>.
14. Kawas CH, Kim RC, Sonnen JA, et al. Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old:

The 90+ Study. *Neurology.* 2015;85(6):535-542. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001831>.

15. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016;15(7):673-684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3).
16. Rohan Z, Matěj R, Rusina R. Překrývání neurodegenerativních demencí. *Cesk Slov Neurol N.* 2015;78/111(6):641-648. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2015641>.
17. Solje E, Benussi A, Buratti E, et al. State-of-the-Art Methods and Emerging Fluid Biomarkers in the Diagnosis of Dementia – A Short Review and Diagnostic Algorithm. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(5). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050788>.
18. Toombs J, Zetterberg, H. In the blood: biomarkers for amyloid pathology and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain Commun.* 2020;2(1):fcaa054. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa054>.
19. Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, et al. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement.* 2011;8(1):65-73. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.07.004>.
20. Zetterberg H, Bendlin BB. Biomarkers for Alzheimer's disease-preparing for a new era of disease-modifying therapies. *Mol Psychiatry.* 2020;26(1):296-308. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0721-9>.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázi EBSCO

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.





21. symposium praktické neurologie

6.–7. 6. 2024
BRNO

AKREDITACE

Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře

PREZIDENT AKCE

■ prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- od 1. 4. 2023: **2 400 Kč**
- při registraci na místě: **2 700 Kč**
- **25% sleva** pro lékaře do 35 let

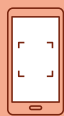
POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s I. neurologickou klinikou LF MU a FN u sv. Anny Brno; Centrem neurověd, CEITEC MU Brno
- Markéta Slezáková,
721 135 146, slezakova@solen.cz

STŘÍBRNÍ PARTNEŘI



Registrace
a další informace na



www.neubrno.cz

SOLEN MEDICAL EDUCATION



MÍSTO KONÁNÍ

Hotel International Brno

Husova 200/16, 602 00 Brno



ČTVRTEK 6. 6. 2024

9.00 Slavnostní zahájení

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

Spinální stenózy

odborná garantka prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.

- **Kde začíná degenerativní cervikální myelopatie?** – prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.
- **Od lumbální spinální stenózy k neurogenním klaudikacím** – prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.
- **Operační možnosti řešení spinální stenózy** – MUDr. Luděk Ryba, Ph.D.

Neurooftalmologie

odborná garantka doc. MUDr. Jana Preiningerová Lízrová, Ph.D.

- **Herpes zoster ophthalmicus** – MUDr. Pavel Diblík, MBA
- **Oční komplikace periferní parézy nervus facialis a možnosti jejich terapeutického řešení** – MUDr. Pavel Diblík, MBA
- **Zánět očního nervu a jeho prognóza** – doc. MUDr. Jana Preiningerová Lízrová, Ph.D.

Paroxysmální neepileptické stavy v neurologii

- **Paroxysmální dyskineze** – prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D.
- **Virtuální autismus alias pseudoautismus** – doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.
- **Paroxysmální závratě** – MUDr. Lukáš Martinkovič

Z historie neurologie

odborný garant prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

- **David Marsden** – prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

Soutěžní blok kazuistik

odborní garanti doc. MUDr. Martina Bočková, Ph.D., prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.

- Témata sdělení budou doplněna.

PÁTEK 7. 6. 2024

Neuroonkologie

odborný garant MUDr. Jiří Polívka, CSc.

- **Úloha neurologie v neuroonkologii** – MUDr. Jiří Polívka, CSc., Ing. et Ing. Jiří Polívka, Ph.D., MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.
- **Zobrazovací metody v neuroonkologii** – MUDr. Martin Vítovec
- **Současná role neurochirurgie v neuroonkologii** – doc. MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.

Vzácnější autoimunitní onemocnění CNS

odborný garant prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

- **Úvod a přehled** – prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
- **Autoimunitní encefalitidy: update** – MUDr. David Krýsl, Ph.D.
- **Nástrahy v diagnostice autoimunitních encefalitid** – MUDr. Hana Mojžišová
- **Autoimunitní onemocnění s postižením mozkového kmene a mozečku** – prof. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.

Kontroverze

- **Podávat léky proti neuropatické bolesti u bolesti v dolním úseku páteře?**

15.00 Předpokládaný závěr odborného programu

Rastúci význam genetiky a koncept genetického testovania v oblasti Alzheimerovej choroby a príbuzných demencií. Skúsenosti z jedného centra

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.¹, MUDr. Patrik Karapin, PhD.¹, RNDr. Róbert Petrovič, PhD.², RNDr. Katarína Kolejková, PhD.², prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.¹

¹I. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

²Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

Vedecká obec postupne rozuzluje etiologické faktory a patogenetické mechanizmy neurodegeneratívnych ochorení. Z roka na rok pribúdajú dôkazy o čoraz väčšej sile genetického pozadia ako etiologického faktora. V našom príspevku integrujeme dve roviny pohľadu na genetiku Alzheimerovej choroby a príbuzných demencií. V prvej časti článku sumarizujeme súčasné poznatky o genetickom pozadí neurodegeneratívnych demencií s hlavným zameraním sa na Alzheimerovu chorobu. Okrem „klasických“ kauzálnych génov a génov susceptibility prinášame prehľad vybraných „nových“ génov, ktorých polymorfizmy môžu zvyšovať náchylnosť na Alzheimerovu chorobu. V druhej časti – Skúsenosti z jedného centra – prinášame pohľad na vývoj a súčasný koncept genetického testovania na I. neurologickej klinike v Bratislave. Predstavujeme panel génov pre demencie, ktorý v súčasnosti zahŕňa 45 génov zapojených do patogenézy Alzheimerovej choroby, frontotemporálnej demencie, Parkinsonovej choroby a zriedkavých demencií. V blízkej budúcnosti ho plánujeme rozšíriť na 150-génový panel a postupne kontinuálne aktualizovať. Rozsah genetického testovania, ktorý prinášame v tomto príspevku, sa vzťahuje hlavne na kliniky špecializované na demencie a špecializované centrá pre demencie. Načrtávame koncept, akým by sa mohlo testovanie uberať do budúcnosti na príklade konceptu testovania na našej I. neurologickej klinike. V každom prípade sa snažíme priblížiť problematiku aj ostatným neurologickým klinikám, oddeleniam a ambulanciám, ktoré sa rovnako môžu zapojiť do tohto systému, ak majú vhodných pacientov. Článok ukončujeme kapitolou o relativite súčasných poznatkov, ktorá odzrkadľuje turbulentnú tému genetiky Alzheimerovej choroby, ktorá sa neustále mení, rozširuje, aktualizuje a možno prinesie odpovede na množstvo v súčasnosti nezodpovedaných otázok.

Kľúčové slová: Alzheimerova choroba, apolipoproteín E4, genetické testovanie, panel génov.

The growing importance of genetics and the concept of genetic testing in Alzheimer's disease and related dementias. Experience from one center

The scientific community is gradually unraveling the etiological factors and pathogenetic mechanisms of neurodegenerative diseases. From year to year there is the robust evidence of the increasing power of the genetic background as an etiological factor. In our paper, we integrate two levels of insight into the genetics of Alzhei-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(2):97-106

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.014>

Článok prijat redakci: 4. 8. 2023

Článok prijat k publikaci: 1. 3. 2024

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.

nilusuto@gmail.com

mer's disease and related dementias. In the first part of the article, we summarize current knowledge about the genetic background of neurodegenerative dementias, with the main focus on Alzheimer's disease. In addition to "classic" causal genes and susceptibility genes, we provide an overview of selected "new" genes whose polymorphisms can increase susceptibility to Alzheimer's disease. In the second part – Experience from one center – we present an insight into the development and current concept of genetic testing at the I. Neurological Clinic. We present a dementia gene panel that currently includes 45 genes involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease, Frontotemporal dementia, Parkinson's disease and rare dementias. In the near future, we plan to expand it to a 150 gene panel and gradually update it continuously. The scope of genetic testing that we present in this manuscript mainly applies to dementia clinics and dementia centers. We outline the concept of how testing should proceed in the future using the example of the testing concept at our I. Neurological Clinic. In any case, we are trying to bring this issue closer to other neurological clinics, departments and outpatient clinics, which can also join this system if they have suitable patients. We conclude the article with a chapter on the relativity of current knowledge, which reflects the turbulent topic of the genetics of Alzheimer's disease, which is constantly changing, expanding and updating, and may bring answers to a number of currently unanswered questions.

Key words: Alzheimer's disease, apolipoprotein E4, genetic testing, gene panel.

I. Genetika Alzheimerovej choroby

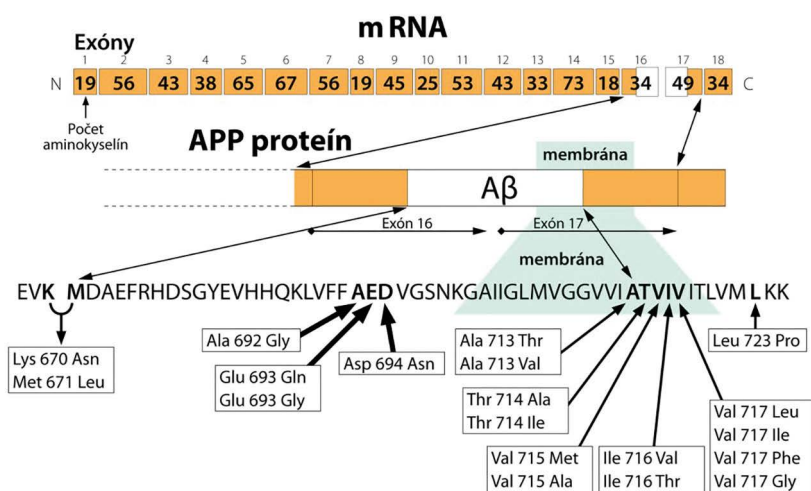
Od Aloisa Alzheimerova po súčasnosť

Neurodegeneratívne ochorenia predstavujú unikátnu skupinu ochorení, pri ktorých degenerujú špecifické populácie neurónov, charakteristické pre konkrétne ochorenie, s postupným rozšírením podmieňujúcej patológie do väčšiny mozgových teritórií. Až do 80. rokov 20. storočia vychádzala histológia neurodegeneratívnych

ochorení z klasických histopatologických farbení (H & E, Bielschowského impregnácia striebrom a podobne), ktoré pri Alzheimerovej chorobe detegovali neurofibrilárne kľbká a senilné plaky, pri Pickovej chorobe Pickove telieska, pri Parkinsonovej chorobe Lewyho telieska, a mohli by sme pokračovať ďalšími neurodegeneratívnymi ochoreniami. Patológie, ktoré neboli identifikovateľné týmito farbeniami, ostávali nerozpoznané a dokonca bol pre ne rezervovaný názov *dementia lacking distinctive histopathology*. Až rozvoj poznania na konci ose-

mdesiatych rokov odhalil proteíny, z ktorých sú tieto histopatologické morfy zložené. Boli vytvorené protilátky proti patologickým formám proteínov, ktoré omnoho presnejšie detegovali molekulárnu patológiu v post mortem vzorkách. V priebehu ďalších piatich rokov boli objavené a osekvenované ich kódujúce gény – gén pre amyloidový prekurzorový proteín (APP), tau proteín (MAPT) a neskôr presenilín 1 a 2 (PSEN1 a PSEN2). Familiárne prípady Alzheimerovej a Pickovej choroby boli známe už od tridsiatych rokov minulého storočia. Až v roku 1991 sa tímu okolo Alison Goate podarilo preukázať prvú mutáciu APP génu vo veľkej rodine s familiárnym výskytom Alzheimerovej choroby (Goate, 1991). Týmto seminálnym objavom bola odštartovaná éra genetiky Alzheimerovej choroby a neurodegeneratívnych demencií.

Obr. 1. Mutácie amyloidového prekurzorového proteínu (APP)



Variácie histopatologického obrazu pri jednotlivých mutáciách APP

- Ala692Gly (Flemish) veľké denzné plaky
- Glu693Gly (Arctic) prstencovité plaky
- Asp694Asn (Iowa); Ala 713 Thr výrazná CAA
- Glu693Gln (Dutch) CAA, minimálne plaky a kľbká, len CAA
- Val717Ile, Phe, Gly Leu najčastejšia mutácia, k histopatologickému obrazu patria aj Lewyho telieska

Didaktické rozdelenie Alzheimerovej choroby na základe veku nástupu ochorenia a genetiky

Alzheimerova choroba so skorým začiatkom (do 65. roku života) zahŕňa familiárnu autozomálne dominantnú Alzheimerovu chorobu a takisto sporadické prípady, ktoré sa vyskytujú do 65. roku života.

Familiárna autozomálne dominantná Alzheimerova choroba (FAD)

Amyloidový prekurzorový proteín (APP), tau proteín, presenilín 1 (PS1) a presenilín 2 (PS2)

Familiárna autozomálne dominantná Alzheimerova choroba je spôsobená

mutáciami tzv. veľkých génov (*APP*, *PSEN1* a *PSEN2*). Tieto mutácie síce predstavujú len menej ako 5 % všetkých prípadov AD, avšak priniesli okno do patogenézy ochorenia. Slúžili ako nástroje na produkciu transgénnych zvierat, hlavne myší, ako animálnych modelov pre Alzheimerovu chorobu.

Amyloidový prekurzorový proteín (APP) je transmembránový glykoproteín, ktorý je kódovaný génom na 21. chromozóme. Alternatívnym zostrihom vznikajú tri izoformy s dĺžkou 770, 751 a 695 aminokyselín, pričom posledná z menovaných izoformiem je najviac zastúpená v neurónoch. *APP* gén pozostáva z 18 exónov, pričom exón 16 a 17 zodpovedá úseku beta amyloidu, je najčastejšie postihnutý bodovými mutáciami, ktoré sú vo väčšine prípadov asociované s patologickým fenotypom (Obr. 1). Vek nástupu príznakov varíruje v závislosti od typu mutácie, ale aj v rámci tej istej mutácie sú prítomné inter-individuálne variability, pravdepodobne na podklade epistatickej interakcie s inými génmi, napr. ApoE4 (Bu, 2009). Napríklad nositelia mutácie p. Val717Ile vyvíjajú prvé príznaky ochorenia vo veku okolo 35 – 40 rokov, ochorenie má rýchlu progresiu a v priebehu 5 rokov končí letálne alebo vedie do stavu akinetického mutizmu. Mutácie *APP* predstavujú približne 10 % prípadov familiárnej Alzheimerovej choroby (Goate et Hardy, 2011).

Mutácie presenilínu 1 a presenilínu 2 majú podobnú fenotypovú prezentáciu ako v prípade *APP*, ochorenie však spravidla začína neskôr a priebeh je benígnejší. Presenilín 1 a 2 sú transmembránové glykoproteíny s enzymatickou aktivitou proteáz. Lokalizované sú v membráne endoplazmatického retikula a sú hlavnými jednotkami gama-sekretázového komplexu, ktorý štiepi *APP* za vzniku patologického amyloidu beta. Mutácie presenilínu sú spojené s nadprodukciou amyloidu beta (Herz, 2000). V géne pre presenilín 1 bolo doposiaľ identifikovaných vyše 180 bodových mutácií a defektný presenilín 1 je zodpovedný až za 69 % prípadov familiárnej Alzheimerovej choroby (Schelenberg et Montine, 2012; Ali et al., 2023). Pri presenilíne 2 je známych 16 bodových mutácií a sú zodpovedné približne za 5 % prípadov familiárnej Alzheimerovej choro-

by. Penetrancia *APP*, *PSEN1* a *PSEN2* mutácií je prakticky 100 %, to znamená, že do 65. roku života každý nositeľ patologickej mutácie rozvinie patologický fenotyp. Približne u 15 % pacientov s FAD neboli zistené mutácie v žiadnom z vyššie uvedených troch génov. V týchto prípadoch prichádzajú do úvahy zriedkavejšie mutácie v génoch pre Alzheimerovu chorobu so skorým začiatkom, ktoré preberáme nižšie.

Na Slovensku sme za dvadsaťročné obdobie testovania doposiaľ identifikovali dve rodiny s familiárnou Alzheimerovou chorobou spojenou s mutáciami týchto génov. Prvá rodina je zo Záhoria s familiárnym výskytom Alzheimerovej choroby v minimálne piatich generáciách s vekom začiatku medzi 35. a 50. rokom života. Sekvenčnou analýzou sme u postihnutých identifikovali mutáciu v *APP* géne s následnou zámennou p. Val717Phe. Druhá rodina je z východného Slovenska, kde sme vyšetrili pacienta, u ktorého ochorenie začalo v 37. roku života a zomrel ako 44-ročný. V rodokmeni sme identifikovali segregáciu patogénnej alely v 4 generáciách. U pacienta sme zistili mutáciu v géne pre *PSEN1* s následnou zámennou p. Thr116Asn. Histopatologickým rozborom post mortem sme identifikovali typický vzorec distribúcie tau proteínovej (6/6 štádium podľa Braaka) aj beta amyloidnej patológie (5/6 štádium podľa Thala) v mozgu pacienta (Štovský et al., 2018).

Alzheimerova choroba s neskorým začiatkom (po 65. roku života) predstavuje viac ako 85 % všetkých prípadov Alzheimerovej choroby. Na jej rozvoji sa podieľajú gény, ktoré zvyšujú susceptibilitu na Alzheimerovu chorobu, hlavne $\epsilon 4$ alela apolipoproteínu E, tzv. ApoE4, a množstvo ďalších génov. Je potrebné uviesť, že delenie na AD so skorým začiatkom a AD s neskorým začiatkom sa používa do veľkej miery z didaktických dôvodov, vo svetle nových poznatkov by sa dalo skôr hovoriť o určitom kontinuu.

Gény zvyšujúce susceptibilitu (vnímavosť) na Alzheimerovu chorobu

Gény zvyšujúce susceptibilitu na Alzheimerovu chorobu predstavujú veľkú skupinu génov, ktorých génové produkty sú zapojené do molekulárnych dráh Alzheimerovej

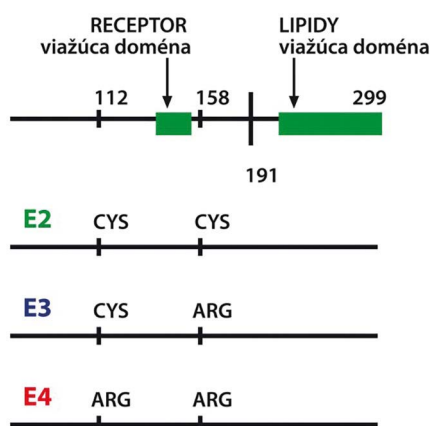
choroby. Dodnes ich bolo opísaných okolo sto, avšak väčšiu klinickú relevanciu má približne dvadsať z nich. S cieľom bližšej identifikácie sme vybrali päť najdôležitejších génov na základe robustnosti dôkazu ich zapojenia do patogenézy AD, celkového významu a frekvencie ich výskytu v rôznych monocentrických aj multicentrických genetických štúdiách (Bellenguez et al., 2022). Zo všetkých týchto génov má najvýznamnejšie postavenie gén pre apolipoproteín E.

Apolipoproteín E (APOE)

Tím Alana Rosesa v roku 1993 preukázal, že u pacientov s Alzheimerovou chorobou s neskorým začiatkom je signifikantne výraznejšie zastúpená izoforma 4 apolipoproteínu E, neskôr skrátene označovaná ako ApoE4 (Strittmatter et al., 1993), ktorá je kódovaná alelou $\epsilon 4$ *APOE* génu, ktorý je lokalizovaný na 19. chromozóme. V populácii sa vyskytujú tri frekventované alely apolipoproteínu E – $\epsilon 2$ s výskytom 8 %, $\epsilon 3$ vyskytujúca sa v 77 % a $\epsilon 4$ s výskytom 15 %, ktoré kódujú príslušné izoformy apolipoproteínu E, označované ako ApoE2, ApoE3 a ApoE4. Syntetizované izoformy sa rozlišujú na základe prítomnosti cysteínu alebo arginínu na 112. a 158. pozícii v poradí polypeptidového reťazca (Obr. 2), (Strittmatter et al., 1993). ApoE4 dnes vnímame ako suverénne najvýznamnejší rizikový faktor (nielen genetický) pre rozvoj Alzheimerovej choroby s neskorým začiatkom, ktorá býva často označovaná aj ako sporadická. Pojem sporadická sa vo svetle dnešných poznatkov javí ako obsolentný a prekonaný. Mal by byť nahradený pojmom *Alzheimerova choroba s neskorým začiatkom*, v anglickej literatúre *late onset Alzheimer's disease (LOAD)*. V ďalších dvadsiatich rokoch sa postupne hromadili dôkazy o funkcii ApoE a objasňovala sa patologická úloha ApoE4. Zistilo sa, že ApoE4 podporuje tvorbu a ukladanie amyloidu beta viacerými spôsobmi, pričom kľúčovú úlohu zohráva pravdepodobne nízka lipidizácia molekuly ApoE4 a slabá väzba na lipidy (Huang et al., 2016). ApoE4 znižuje klírens, podporuje agregáciu a ukladanie amyloidu beta. ApoE4 tiež prispieva k patogenéze AD mechanizmami nezávislými od amyloidu beta, ktoré zahŕňajú synaptickú plasticitu, homeostázu cholesterolu, neurovaskulárne funkcie

a neurozápal (Liu et al., 2013). Liečba AD zameraná na ApoE by sa mala orientovať na obnovenie fyziologického stavu funkcie ApoE prostredníctvom zvýšenia expresie protektívnej izoformy ApoE2 a/alebo znížením expresie ApoE4 (Liu et al., 2013). Rovnako sú skúmané stratégie zamerané na zvýšenie lipidizácie molekuly ApoE4 a tým inhibíciu jej škodlivých účinkov (Noveir et al., 2022). Stále však neexistuje jednoznačný dôkaz o prepojení amyloidovej a tau proteínovej patológie v mozgu, ako ani presný mechanizmus, akým ApoE4 stimuluje rozvoj tau proteínovej patológie. Ďalšou prominujúcou otázkou naďalej ostáva, čo spôsobuje neurodegeneráciu u ApoE4 nositeľov, ktorých je minimálne 30 % spomedzi LOAD. Od roku 2005 prebieha intenzívne hľadanie ďalších kauzálnych génov pre Alzheimerovu chorobu s neskorým začiatkom, ale aj iné demencie so skorým začiatkom. Postupne boli objavované ďalšie gény.

Obr. 2. Tri izoformy apolipoproteínu E líšia sa v prítomnosti cysteínu alebo arginínu na 112. a 158. pozícii



Ďalšie významné gény susceptibilitity na Alzheimerovu chorobu

V ďalšom texte opisujeme tri gény susceptibilitity na Alzheimerovu chorobu. V literatúre sa uvádzajú ako gény susceptibilitity na AD so skorým aj neskorým začiatkom. Individuálna vnímavosť a potenciálna interakcia s inými génmi, hlavne s *APOE*, bude pravdepodobne hrať zásadnú úlohu pri vytváraní individuálneho rizika. Gény *TREM2*, *ABCA7* a *SORL1* majú ako „nové“ gény susceptibilitity najrobustnejšiu podporu významu prostredníctvom celogenómových asoci-

ačných štúdií (GWAS) a metaanalýz (okrem ApoE) (Holstege et al., 2022). Samozrejme je potrebné povedať, že pri porovnaní s významom ApoE predstavujú len menej ako 5 % prípadov LOAD, ich význam však narástá v kategórii EOAD či už s familiárnym, alebo sporadickým výskytom.

TREM2

TREM2 (*triggering receptors expressed on myeloid cells – TREMs receptors*) predstavujú receptorovú rodinu modulujúcu nešpecifickú imunitu. Sú exprimované na mnohých bunkách imunitného systému vrátane neutrofilov, monocytov, mikroglie a osteoklastov. Napomáhajú odstraňovaniu bunkového detritu a opotrebovaných proteínov bez aktívacie excesívneho zápalu. Zriedkavé mutácie v *TREM2* géne sú asociované s rizikom Alzheimerovej choroby, ale aj s rizikom FTD/ALS komplexu (Winfree et al., 2023). V našej kohorte 100 pacientov sme identifikovali zatiaľ troch s mutáciou *TREM2* p. R62H, všetci traja boli zároveň nositeľmi ApoE4/3, takže posúdiť mieru patologického efektu je zložité (Ďurmanová et al., 2022). Hoci mutácie *TREM2* ani zďaleka nedosahujú význam ApoE, ukázali však dovtedy neznáme prepojenie Alzheimerovej choroby s mikrogliou a zápalom a tým aj novú cestu výskumu.

ABCA7

V roku 2011 dve celogenómové asocičné štúdie identifikovali gén *ABCA7* (*ATP binding cassette subfamily A member 7*) ako nový lokus náchylnosti na Alzheimerovu chorobu s neskorým začiatkom (Reitz et al., 2013). Zistenie potvrdili aj ďalšie metaanalýzy (Lambert et al., 2013). V súčasnosti vieme, že *ABCA7* kóduje proteín, ktorý patrí do rodiny ABC transportérov. Podieľa sa na metabolizme fosfolipidov a cholesterolu a pravdepodobne zasahuje do *traffickingu* amyloidu beta. *ABCA7* knock-outované myši akumulovali Aβ40 a Aβ42 omnoho rýchlejšie ako kontroly. *ABCA7* proteín sa tiež podieľa na mikroglialnej fagocytóze a imunitných procesoch (Schelenberg et Montine, 2012). Na I. neurologickej klinike v Bratislave *ABCA7* mutácie testujeme v rámci panelu génov, ktorý uvádzame nižšie. V našej kohorte sme zatiaľ mutáciu *ABCA7* neodhalili.

V rakúskej kohorte šesťdesiatich pacientov s demenciou so skorým začiatkom identifikovali jedného pacienta s patogénnym variantom v géne *ABCA7* s vekom začiatku v 47. roku života, ktorý však mal zároveň duplikáciu génu pre APP, takže posúdiť mieru patologického efektu je rovnako ťažké (Silvaieh et al., 2023).

SORL1

SORL1 (*sortilin related receptor 1*) patrí medzi kandidátne gény pre EOAD a čiastočne LOAD od roku 2004. Jeho génový produkt je transmembránový receptor, ktorý participuje na transporte vezikúl z bunkovej membrány do Golgiho aparátu a zároveň sa podieľa na *traffickingu* beta amyloidu. Mutácie *SORL1* sú zriedkavou príčinou Alzheimerovej choroby so skorým začiatkom (Schelenberg et Montine 2012). Rovnako aj *SORL1* mutácie testujeme v rámci spomínaného panelu génov. V rakúskej kohorte šesťdesiatich pacientov s demenciou so skorým začiatkom identifikovali dvoch pacientov so *SORL1* mutáciou. Jeden z pacientov mal fenotyp logopenickej AD s vekom začiatku v 58. roku života a druhý fenotyp kortikobazálnej degenerácie (CBD) s vekom začiatku v 51. roku života (Silvaieh et al., 2023). V našej kohorte sme zatiaľ mutáciu *SORL1* neodhalili.

Deceleračný alebo protektívny gén pre Alzheimerovu chorobu

CD33

Zaujímavým objavom je zapojenie polymorfizmu v géne *CD33*, SNP rs3865444, do patogenézy Alzheimerovej choroby. *CD33*, tiež známy ako imunoglobulín viažuci kyselinu sialovú lektín-3 (Siglec-3), je transmembránový receptor, ktorý hrá dôležitú úlohu v patogenéze AD inhibíciou absorpcie amyloidu beta mikrogliou. Prvotné štúdie preukázali, že rs3865444 polymorfizmus mierne zvyšuje riziko AD (Hollingworth et al., 2011; Naj et al., 2011), ďalšie štúdie a metaanalýzy však preukázali, že znižuje riziko AD, OR 0,80 a predlžuje vek začiatku ochorenia (Ebbert et al., 2014; Lambert et al., 2013). Tento efekt je však prítomný len u ApoE4 nositeľov. V multicentrickej slovenskej štúdii, v ktorej sme vyšetřili vzorky 206 LOAD pa-

Tab. 1. Prehľad genetického pozadia Alzheimerovej choroby v kontexte súčasných informácií. Farebne je uvedená funkcia v organizme a predpokladaný mechanizmus zapojenia do patologických procesov. Legenda farieb korešponduje s Grafom 1 (adaptované podľa Guerreiro et al., 2013; Karch et Goate, 2015)

Oficiálny symbol génu	Názov génu	Lokalizácia génu	Funkcia v organizme a predpokladaný mechanizmus zapojenia do patologických procesov
Gény asociované s FAD/kausálne mutácie			
APP	amyloid β (A4) precursor protein	21q21.3	hlavný účastník amyloidnej kaskády
PSEN1	presenilin 1	14q24.3	APP metabolizmus všeobecne (amyloidná kaskáda); štiepenie APP, štiepenie Notch receptora a iných transmembránových proteínov
PSEN2	presenilin 2	1q31-q42	APP metabolizmus všeobecne (amyloidná kaskáda); štiepenie APP, štiepenie Notch receptora a iných transmembránových proteínov
Rizikové gény			
APOE	apolipoprotein E	19q13.2	cholesterol a lipidový metabolizmus, metabolizmus APP
TREM2	triggering receptor expressed on myeloid cells 2	6p21.1	imunita; chronická inflamácia
ABCA7	ATP-binding cassette, subfamily A (ABC1), member 7	19p13.3	cholesterol a lipidový metabolizmus; imunita a komplementový systém/inflamácia
SORL1	sortilin-related receptor, L(DLR class) A repeats containing	11q23.2-q24.2	endocytóza, triedenie a trafficking molekúl na export, trafficking a metabolizmus APP, transport lipidov
Rizikové lokusy			
CLU	clusterin	8p21-p12	imunita a komplementový systém/inflamácia; cholesterol a lipidový metabolizmus
PICALM	phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein	11q14	clathrinom mediovaná endocytóza
CR1	complement component (3b/4b) receptor 1 (Knops blood group)	1q32	imunita a komplementový systém/inflamácia
BIN1	bridging integrator 1	2q14	endocytóza synaptických vezikúl
MS4A6A	membrane-spanning 4 domains, subfamily A, member 6A	11q12.1	imunita a komplementový systém/inflamácia
MS4A4E	membrane-spanning 4 domains, subfamily A, member 4E	11q12.2	imunita a komplementový systém/inflamácia
CD33	CD33 molecule	19q13.3	imunita a komplementový systém/inflamácia
EPHA1	EPH receptor A1	7q34	imunita a komplementový systém/inflamácia; bunková adhézia, migrácia a tvorba axónov
CD2AP	CD2-associated protein	6p12	receptorová endocytóza a cytokinéza
HLA-DRB5 and DRB1	major histocompatibility complex, class II, DR beta 5 and DR beta 1	6p21.3	imunita a inflamácia
PTK2B	protein tyrosine kinase 2 beta	8p21.1	hipokampálna synaptická funkcia; bunková migrácia
SLC24A4	solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger), member 4	14q32.12	kardiovaskulárny systém, integrita iónovej rovnováhy
ZCWPW1	zinc finger, CW type with PWWP domain 1	7q22.1	epigenetická regulácia
CELF1	CUGBP, Elav-like family member 1	11p11	fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
FERMT2	feritin family member 2	14q22.1	angiogenéza, tau patológia
CASS4	cas scaffolding protein family member 4	20q13.31	APP patológia, tau patológia; fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
INPP5D	inositol polyphosphate-5-phosphatase, 145kDa,	2q37.1	imunita a komplementový systém/inflamácia; APP metabolizmus
MEF2C	myocyte enhancer factor 2C	5q14.3	imunita a komplementový systém/inflamácia; hipokampálna synaptická funkcia
NME8	NME/NM23 family member 8	7p14.1	fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
DCTN1	dynactin subunit 1	2p13	fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
LRRK2	leucine-rich repeat kinase 2	12q12	transport vezikúl, autofágia, lyzozomálna funkcia
MME	nepilysin syn. membrane metallo-endopeptidase (MME)	3q25.2	APP metabolizmus, štiepenie APP
VPS13C	vacuolar protein sorting 13 homolog C	15q21	autofágia, mitofágia, mitochondriálna funkcia

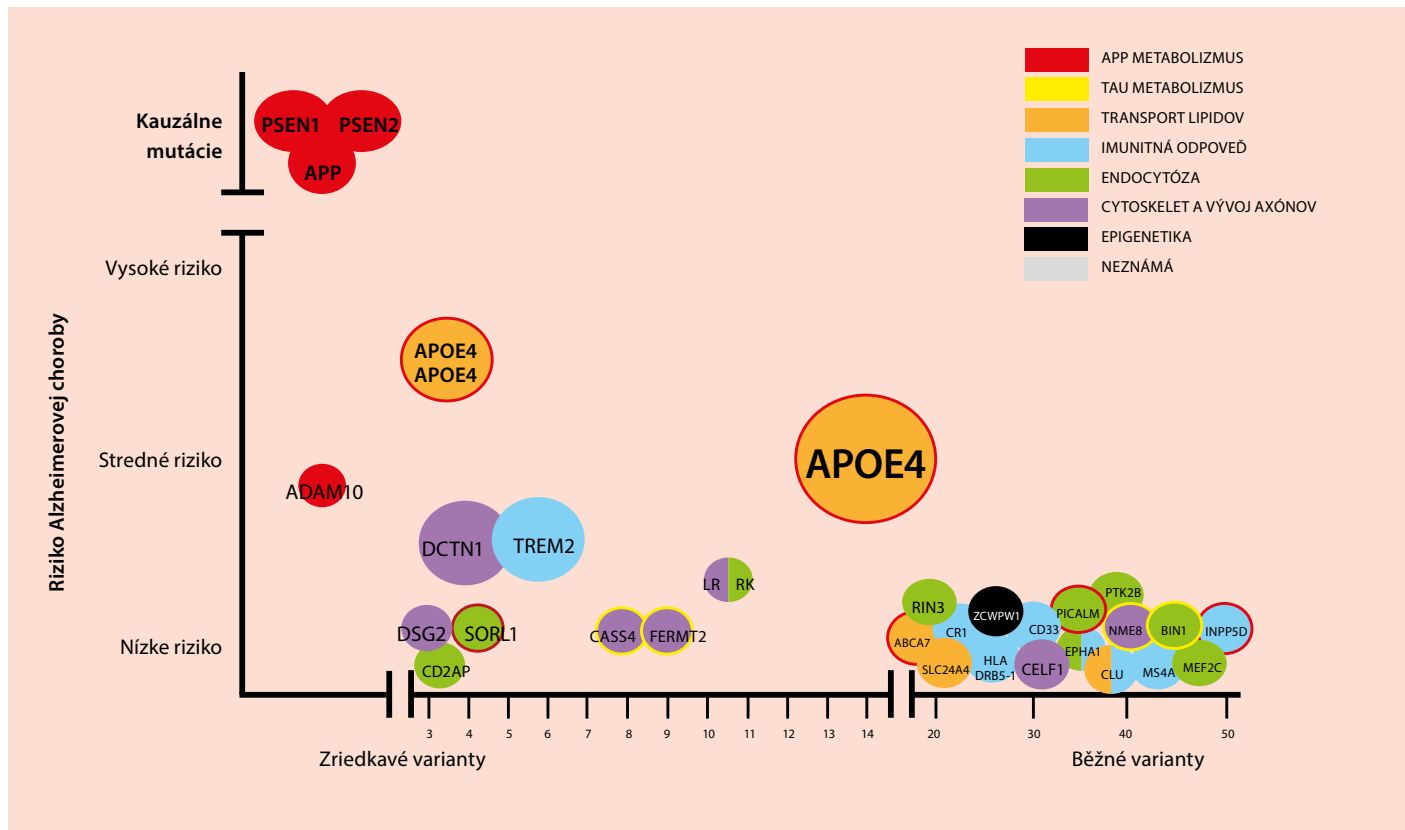
cientov a 487 kontrol, sme potvrdili deceleračný efekt CD33 rs3865444 polymorfizmu na rozvoj AD u ApoE4 nositeľov (Javor et al., 2020).

Každoročne sú publikované ďalšie gény susceptibility na Alzheimerovu choro-

bu na základe multicentrických projektov WES (*whole exome sequencing*), WGS (*whole genome sequencing*), resp. GWAS (*genome wide association studies*). V súčasnosti je ich známych viac ako 100. V ďalšom slede sme vybrali 23 génov na základe dôkazu ich zapo-

jenia sa do patogenézy Alzheimerovej choroby a relatívneho rizika. Prehľad uvádzame v Tabuľke 1 a pre lepšiu ilustráciu ich významu aj v Grafe 1. Pri týchto „nových“ génoch susceptibility sa miera ich rizikovosti ešte len formuje na základe *real world data* a ich polymorfizmy

Graf 1. Schematické znázornenie frekvencie jednotlivých variantov v populácii a im prislúchajúce riziko Alzheimerovej choroby (adaptované podľa Guerreiro et al., 2013; Karch et Goate, 2015)



ešte nemajú stanovené presné OR ani relatívne riziko. Rovnako nie je presne známa ich frekvencia u pacientov s AD ani v bežnej populácii.

Funkcia génov zapojených do patogenézy Alzheimerovej choroby

Gény zapojené do patogenézy Alzheimerovej choroby môžeme rozdeliť do siedmych hlavných kategórií na základe funkcie proteínov, ktoré tieto gény kódujú:

- APP metabolizmus (*APP, PSEN1, PSEN2, APOE, SORL1, CASS4, INPP5D, MME*),
- tau metabolizmus (*FERMT2, CASS4*),
- cholesterol a lipidový metabolizmus (*APOE, SORL1, ABCA7, CLU*),
- imunita, komplementový systém, inflamácia (*TREM2, ABCA7, CLU, CR1, CD33, EPHA1, MEF2C, INPP5D, MS4A6A, MS4A4E, HLA-DRB5 and DRB1*),
- endocytóza (*SORL1, PICALM, BIN1, CD2AP, LRRK*),
- cytoskelet a vývoj axónov, axonálny transport (*EPHA1, NME8, MEF2C, BIN1, DCTN1, CELF1*),
- epigenetika (*ZCWPW1*).

Epistatická interakcia genetických variantov pri Alzheimerovej chorobe

Epistáza je fenomén v genetike, pri ktorom je účinok génovej mutácie závislý od prítomnosti alebo neprítomnosti mutácií v jednom alebo viacerých iných génoch, označovaných ako modifikačné gény. Inými slovami, účinok mutácie je závislý od genetického pozadia, v ktorom sa vyskytuje. Ako príklad možno uviesť už spomínaný rs3865444 polymorfizmus génu *CD33*, ktorého mierny deceleračný efekt na rozvoj AD sa uplatňuje, len ak je jedinec nositeľom ApoE4. Rovnako však efekt dvoch mutácií u jedného jedinca môže byť akceleračný, napríklad výskyt ApoE4 a *TREM2* mutácie, ktorý skracuje vek nástupu AD. Súbežné mutácie u jedného jedinca môžu mať preto nielen sumačný, ale až znásobujúci sa efekt na rozvoj patologického fenotypu. Koncept epistázy vznikol v genetike už v roku 1907, ale jeho význam vo svetle nových poznatkov neustále narastá.

Epigenetika Alzheimerovej choroby

Na rozvoj patologického fenotypu má vplyv okrem génovej epistázy aj epigeneti-

ka. V literatúre je množstvo prípadov monozygotných, dizygotných dvojčiat a súrodeneckých párov, z ktorých obaja súrodenci mali ApoE4 izoformu, pričom u jedného z nich sa rozvinula Alzheimerova choroba a u druhého nie, prípadne rozdiel vo veku nástupu ochorenia bol až do 20 rokov. To znamená, že existujú ďalšie faktory, ktoré ovplyvňujú fenotypovú prezentáciu ochorenia. Týmito faktormi sú epigenetické a environmentálne faktory. Pojmom epigenetika sa rozumie súbor zmien génovej expresie, ku ktorým dochádza v priebehu ontogenézy. Majú za následok dlhodobé zmeny v syntéze proteínov, zmeny regulácie bunkového cyklu, ktoré môžu viesť k rozdielnym fenotypom. Ide spravidla o kovalentné modifikácie DNA a histónov, na základe ktorých sa mení expresia génov. K epigenetickým faktorom sa radí metylácia DNA, acetylácia histónov a účinok transkripčných faktorov. Všetky tieto procesy vedú k rozdielnemu vzorcu „zapínania a vypínania“ našich génov. Jedným z génov, ktorého génový produkt sa podieľa na epigenetických reguláciách, je *ZCWPW1*.

Polygénne rizikové skóre (polygenic risk score)

Vyústením epistatickej interakcie genetických variantov, ktoré nesie každý jedinec predisponovaný na AD, a ich kooperácia s faktormi prostredia dávajú špecifický „podpis“ ich nositeľovi a súhrnne determinujú vek začiatku ochorenia, rýchlosť progresie a množstvo ďalších ukazovateľov. Dá sa povedať, že celý tento *landscape* je pre daného jedinca v danom prostredí jedinečný. Jeho jednovaječné dvojča, ktoré žije v inom prostredí, môže mať tento *landscape* už rozdielny, aj keď je geneticky identické. Pri zohľadnení všetkých genetických variantov u každého jedinca sa dá modelovať tzv. **polygénne rizikové skóre** (*polygenic risk score*). Polygénne rizikové skóre určuje pravdepodobnosť, s akou sa u konkrétneho jedinca s konkrétnou zmesou genetických variantov vyvinie Alzheimerova choroba. Na stanovenie polygénneho rizikového skóre je potrebná znalosť všetkých rizikových variantov príslušného jedinca pre dané ochorenie. Zozbieraním takéhoto množstva údajov od veľkého množstva pacientov, rádovo tisíce až desaťtisíce, sa vytvorí **matematický predikčný model pre predikciu rizika jednotlivca**. Z tohto pohľadu je potenciálna vízia budúcnosti taká, že každý jedinec bude mať vyšetrenú a známu svoju zmes polymorfizmov pre konkrétne ochorenie, ktoré sa v jeho rodine vyskytlo, čo umožní u neho predikovať nielen pravdepodobnosť rozvoja tohto ochorenia, ale aj vek jeho nástupu. Takéto predikčné modely sa už vyvíjajú pre viaceré ochorenia vrátane Alzheimerovej choroby, ale napríklad aj pre dlhovekosť. Polygénne rizikové skóre v súčasnom ponímaní však nezohľadňuje faktory prostredia (ako napríklad fyzickú aktivitu, typ stravy, kalorickú reštrikciu), ktoré môžu zásadne modifikovať epigenetiku a tým aj vek začiatku ochorenia a rýchlosť jeho priebehu.

II. Skúsenosti z jedného centra

20 rokov genetického testovania demencií na I. neurologickej klinike LF UK a UNB, DNA knižnica, mozgová a likvorová banka

Koncept genetického testovania na I. neurologickej klinike LF UK a UNB sme začali v roku 2003. Spolupracovali sme s Ústavom

lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB a s Neuroimunologickým ústavom SAV (NIU SAV). Každý pacient s kognitívnym deficitom mal realizovaný genotyp *APOE*. Pacienti mladší ako 55 rokov s klinicky diagnostikovanou FAD mali realizovaný panel génov *APP*, *PSEN1* a *PSEN2* formou sekvenáčnej analýzy. Obdobne pacienti s klinicky diagnostikovanou familiárnou FTD mali *MAPT* gén vyšetrený sekvenáčnou analýzou. Vzhľadom na počet obyvateľstva a prevalenciu týchto mutácií v populácii sme predpokladali, že na Slovensku bude približne 5 rodín, ktoré nesú tieto mutácie. Do dnešného dňa sme objavili 4 takéto rodiny: dve vyššie uvedené s *APP* a *PSEN1* mutáciou a dve nepríbuzné rodiny s tau mutáciou *MAPT* p. Gly389Arg (nepublikované dáta). V našej databáze máme približne 500 DNA vzoriek od pacientov s Alzheimerovou chorobou, 500 zdravých vekovo primeraných kontrol a viac ako 100 pacientov s inými demenciami, hlavne z okruhu FTL, ďalej LBD, PSP, CBD a množstvo zriedkavejších neurodegenerácií. Súbežne s *APOE* sme každému pacientovi realizovali profil polymorfizmov génu *MTHFR* kódujúceho enzým metyléntetrahydrofolát reduktáza, vychádzajúc z poznatku, že zvýšený homocysteín zvyšuje riziko Alzheimerovej choroby viacerými mechanizmami (priamy toxický vplyv homocysteínu na endotel a neurotoxický efekt) (Zhang et al., 2010; Mansouri et al., 2012). Súbežne s kreovaním DNA banky sme vytvárali likvorovú a mozgovú banku v spolupráci s Neuroimunologickým ústavom SAV. V súčasnosti v nej máme uložených viac ako 100 vzoriek likvorov od pacientov s demenciami a post mortem vzorky mozgového tkaniva od viac ako 50 pacientov s demenciami. Postupne sme do nášho portfólia zahrňali ďalšie novoobjavené gény, až sme dospeli do súčasného stavu genetického testovania a vytvárania databázy demencií.

Súčasný koncept diagnostiky Alzheimerovej choroby na I. neurologickej klinike LF UK a UNB a integrácia genetického vyšetrenia v diagnostickej batérii

Každý pacient zaradený do skríningu na I. neurologickej klinike pre kognitívny deficit absolvuje počas prvej návštevy po podpísaní informovaného súhlasu batériu psychomet-

rických testov (MMSE, MoCA, RBANS, CDR), odbery biologického materiálu (krv, genetica *APOE*, *TREM2*, *CD33*), ďalej odber krvi na NFL (marker poškodenia a zániku neurónov). Vyšetrenie *TREM2* a *CD33* realizujeme v spolupráci s Imunologickým ústavom LF UK s cieľom zmapovať výskyt mutácií a polymorfizmov týchto génov v slovenskej populácii a v našej kohorte pacientov s Alzheimerovou chorobou. V procese je rozšírenie panelu o GFAP (marker astrocytárnej aktivácie), neurogranín (marker synaptickej dysfunkcie) a odber krvi s následným zamrazením plazmy na ďalšie potenciálne testovanie a výskum v budúcnosti. Pacienti, u ktorých sa preukáže kognitívny deficit zodpovedajúci prodromálnej Alzheimerovej chorobe alebo demencií pri AD, prípadne inej demencii, ďalej absolvujú MR mozgu a amyloidový PET. Následne sa výsledky vyhodnotia a stanoví sa finálna klinická diagnóza. U pacientov, u ktorých vyššie uvedené vyšetrenia nie sú dostatočne konkluzívne, prípadne majú negatívny amyloidový PET napriek klinickému obrazu Alzheimerovej choroby, zvažujeme odber likvoru, kde stanovujeme štandardný alzheimerovský triplet (amyloid beta, htau, ptau).

Zásady genetického testovania pacientov na I. neurologickej klinike LF UK a UNB

Genetické testovanie sa vykonáva v súlade s odporúčaním výboru Slovenskej spoločnosti lekárskej genetiky SLS z roku 2015 a laboratórne vyšetrenie podľa aktuálnych štandardných vyšetrovacích postupov MZ SR z roku 2022. Čiže každému genetickému testovaniu predchádza nedirektívna genetická konzultácia s lekárom atestovaným v lekárskej genetike. V každom prípade sa vyžaduje predchádzajúci slobodný a informovaný súhlas testovanej osoby. Keď táto osoba nie je v pozícii taký súhlas udeliť, má to urobiť zákonný zástupca v najlepšom záujme takejto osoby. Súhlas pacienta je potrebný aj na použitie vzorky DNA na vedecké účely. Presymptomatické genetické testovanie ochorení u neplnoletých/mladistvých, pre ktoré nie je k dispozícii efektívna liečba alebo prevencia, sa odsúva do obdobia dospelosti, keď už sú sami schopní rozhodnúť, či testovanie podstúpia alebo nie. Pričom každý má právo rozhodnúť sa, či chce

alebo nechce byť o výsledku testu informovaný (právo vedieť a nevedieť). Molekulárno-genetické laboratórium realizuje vyšetrenie v rozsahu, ktoré odporúča neurológ a indikuje klinický genetik. Laboratórny diagnostik vykoná analýzu a urobí jednoznačný záver vyšetrenia s interpretáciou príslušných klinicky relevantných DNA variantov s ďalšími molekulárno-genetickými odporúčaniami, ak také existujú (presne sa určí vzťah/asociácia príslušnej zmeny na úrovni DNA k špecifickej patológii). Výsledky genetického testovania sa oznamujú dotknutým osobám pri genetickej konzultácii s lekárom atestovaným v lekárskej genetike, nakoľko výsledky môžu byť dôležité pre prevenciu alebo liečbu aj pre ďalších členov pacientovej rodiny (geneticky príbuzných). V takých situáciách sú pacienti informovaní o význame poskytnúť túto informáciu príslušným členom rodiny v riziku.

Panel génov asociovaných s demenciou

U pacientov s jasnou familiárnou Alzheimerovou chorobou s typickým vekom nástupu medzi 35. a 50. rokom života sme doteraz realizovali sekvenačnú analýzu *APP*, *PSEN1* a *PSEN2* génu. S nástupom modernejších techník týchto pacientov automaticky zaraďujeme na panel génov, v ktorom je okrem týchto troch génov vyšetrených ďalších 42 génov asociovaných s demenciami (pozri nižšie). U pacientov s vekom nástupu Alzheimerovej choroby medzi 50. a 65. rokom života (*early onset dementia – EOD*, *early onset Alzheimer's disease – EOAD*), ak nemali presvedčivý familiárny výskyt demencie, sme doteraz čakali na výsledok ApoE. V tejto kohorte sa už môže totižto prejaviť efekt ApoE4 homozygoty. V rámci nášho nového konceptu týchto pacientov už rovnako zaraďujeme na panel génov. Vychádzame z poznatku, že okrem ApoE4/4 prípadov v tejto kohorte môžu byť prítomní pacienti s mutáciami a polymorfizmami v zriedkavejších génoch susceptibility (*TREM2*, *ABCA7*, *SORL1* a podobne). Panel génov sme navrhli v spolupráci s Katarínou Kolejákovou z Oddelenia lekárskej genetiky. Vychádzali sme zo seminálnych publikácií a odporúčení veľkých centier – *Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN)* a *Alzheimer's Disease Genetics Consortium*.

Metódou vyšetrenia je analýza panelu 45 génov asociovaných s ochoreniami s kog-

nitívnym deficitom: AmpliSeq On-Demand Panel for Illumina pomocou sekvenovania novej generácie použitím systému MiniSeq (Illumina). Analyzované sú celé kódujúce a relevantné zosteriové oblasti uvedených génov.

Zoznam génov: *ABCA7*, *ANG*, *APOE*, *APP*, *ATP13A2*, *CCNF*, *CSF1R*, *C9orf72*, *CHCHD10*, *CHMP2B*, *DCTN1*, *DNMT1*, *FUS*, *GBA*, *GRN*, *HTRA2*, *HNRNPA2B1*, *ITM2B*, *LRRK2*, *MAPT*, *NOTCH3*, *OPTN*, *PARK7-DJ1*, *PARK2*, *PINK1*, *PSEN1*, *PSEN2*, *PRNP*, *RNF216*, *SERPINI1*, *SIGMAR1*, *SNCA*, *SNCB*, *SOD1*, *SORL1*, *SQSTM1*, *TAF1*, *TARDBP*, *TBK1*, *TIA1*, *TREM2*, *TUBA4A*, *TYROBP*, *UBQLN2*, *VCP*.

Uvedené gény môžeme rozdeliť do štyroch skupín:

- gény asociované prevažne s Alzheimerovou chorobou (zoradené podľa frekvencie výskytu pri danom ochorení): *APOE*, *PSEN1*, *PSEN2*, *APP*, *TREM2*, *ABCA7*, *SORL1*, *DCTN1*, *LRRK2*,
- gény asociované prevažne s okruhom frontotemporálnej demencie (bv FTD, PNFA, SD) a FTD/ALS komplexom (zoradené podľa frekvencie výskytu pri daných ochoreniach): *C9orf72*, *APOE*, *MAPT*, *GRN*, *PSEN1*, *TARDBP*, *FUS*, *TREM2*, *CHMP2B*, *DCTN1*, *LRRK2*, *TBK1*, *TUBA4A*, *UBQLN2*, *VCP*, *SOD1*, *SORL1*, *PSEN2*,
- gény asociované prevažne s Parkinsonovou chorobou, demenciou s Lewyho telieskami (LBD), progresívnou supranukleárnou obrnou (PSP) a kortikobazálnou degeneráciou (CBD) (zoradené podľa frekvencie výskytu pri daných ochoreniach): *GBA*, *LRRK2*, *SNCA*, *PARK7-DJ1*, *PARK2*, *PINK1*, *APOE*, *ATP13A2*, *HTRA2*, *MAPT*, *APOE*, *SORL1*,
- gény asociované prevažne s prionózami a zriedkavými demenciami (zoradené podľa abecedy): *ANG*, *CCNF*, *CSF1R*, *CHCHD10*, *CHMP2B*, *DNMT1*, *HNRNPA2B1*, *ITM2B*, *NOTCH3*, *OPTN*, *PRNP*, *RNF216*, *SERPINI1*, *SIGMAR1*, *SNCB*, *SQSTM1*, *TAF1*, *TIA1*, *TUBA4A*, *TYROBP*.

V prípravnej fáze je rozšírenie panelu na 150 génov vrátane vyššie uvedených nových génov susceptibility. Rovnako je v pláne kontinuálna aktualizácia panelu. V prípade, ak panel génov neodhalí kauzálnu mutáciu a my sme presvedčení o opodstatnenosti ďalšieho testovania, pristupujeme k WES (*whole exome sequencing*).

Prelínanie klinickej a vedeckej roviny pri genetickom testovaní pacientov s Alzheimerovou chorobou a príbuznými demenciami

Genetické vyšetrenie pri AD a príbuzných demenciách a celkový koncept genetického testovania má syntetický klinicko-vedecký význam, pričom hranice medzi týmito dvomi rovinami sa ťažko stanovujú. V praxi ani nemá zmysel tieto dve zložky oddeľovať, lebo klinická rovina napomáha vedeckej a vedecká rovina zásadne posúva pochopenie komplexnosti ochorenia a posúva klinickú rovinu dopredu. V súčasnosti nie sú vypracované smernice (*guidelines*) pre genetické testovanie pri Alzheimerovej chorobe a príbuzných demenciách, ktoré by mali charakter všeobecného odporúčania na európskej alebo svetovej úrovni. Koncept genetického testovania je značne závislý od konkrétneho centra pre Alzheimerovu chorobu, jeho možností, finančnej a grantovej podpory. Vo veľkých európskych centrách pre Alzheimerovu chorobu, ako Amsterdam, Stockholm, ale aj vo väčšine centier v USA, je odber materiálu na genetiku integrálnou súčasťou protokolu minimálne dve desaťročia. Okrem diagnostiky aktuálne známych génov sa DNA uchováva v ich DNA knižnici, aby slúžila na ďalšie testovania a výskum v budúcnosti. Podobný koncept genetického testovania máme aj v Centre pre kognitívne poruchy a demencie na I. neurologickej klinike LF UK a UNB.

Význam genetického testovania pri Alzheimerovej chorobe a príbuzných demenciách pre konkrétnych pacientov

- U pacientov s familiárnou Alzheimerovou chorobou so skorým začiatkom (FAD) má odhalenie kauzálnej mutácie zásadný význam pre stanovovanie rizika rozvoja ochorenia. Ide predovšetkým o trojicu génov *APP*, *PSEN1* a *PSEN2*. V prípade odhalenia mutácie sa pacientom ponúkne multiodborové poradenstvo zahŕňajúce služby klinických genetikov, psychológov, neurológov a prípadne psychiatrov. Je potrebné mať na pamäti, že penetrancia týchto génov je 100 %. Ak ide o ľudí s potenciálom mať potomstvo, poskytnú

sa im možnosť asistovanej reprodukcie a výberu nepostihnutej blastocysty po fertilizácii in vitro.

- Pacientom s Alzheimerovou chorobou so skorým začiatkom, ale nie jasne detegovateľným familiárnym výskytom, rovnako pacientom s neskorým začiatkom ochorenia pri detekcii potenciálne kauzálnej mutácie alebo polymorfizmu (ApoE4 homozygoti aj heterozygoti, TREM mutácie, ďalšie gény susceptibility) a aj ich príbuzným sa adekvátne a zrozumiteľne vysvetlí potenciálny význam mutácie a načrtnú možnosti prevencie (zdravý životný štýl, dostatok spánku a odpočinku, fyzická aktivita, mediteránsky typ diéty, kalorická reštrikcia a mnoho ďalších odporúčaní). Na tomto mieste je potrebné povedať, že testovanie génov susceptibility (vrátane ApoE) má integratívny klinicko-vedecký význam. Klinický význam zahŕňa informáciu pre pacienta a jeho rodinných príslušníkov a vedecký význam zahŕňa zmapovanie výskytu génov susceptibility v populácii a tým lepšie stanovenie ich celkového významu.

Relativita aktuálnych poznatkov

Genetika Alzheimerovej choroby je vo svetle nových a stále pribúdajúcich objavov veľmi turbulentná téma. V tejto téme môžeme detegovať minimálne štyri roviny/množiny poznatkov:

Prvá rovina/množina obsahuje vedomosti o génoch asociovaných s familiárnou Alzheimerovou chorobou (*APP*, *PSEN1* a *PSEN2*). Informácie v tejto množine sú najviac „konzervatívne“ alebo „sedimentované“ v zmysle medicínskeho dôkazu. To znamená, že nie sú pochybnosti o detrimentálnej biologickej funkcii mutácií týchto génov v patogenéze AD.

Rovnako sa všetky štúdie zhodujú, že miera penetrancie týchto mutácií je prakticky 100 %, čo znamená, že ich nositelia majú stopercentné riziko, že do 65. roku života vyvinú AD.

Druhá rovina/množina zahŕňa vedomosti o apolipoproteíne E. Rovnako niet pochyb o významnej úlohe *APOEε4* alely v patogenéze AD. Poznatky v tejto množine sú ešte umocnené frekvenciou výskytu *APOEε4* alely u pacientov s AD, ktorá predstavuje až 65 %. S pribúdajúcimi vedomosťami o patologickú úlohu $\epsilon 4$ alely v patogenéze AD stúpa aj hodnota *odds ratio* a relatívneho rizika. Vedecká obec však stále nie je úplne jednotná v otázke, či patrí testovanie ApoE4 genotypu do rutinej diagnostiky AD, aj keď trend smeruje k takémuto testovaniu, hlavne v centrách pre demencie. Rovnako v tejto množine chýbajú esenciálne vedomosti o tom, ako ApoE a hlavne ApoE4 zasahuje do tau proteínovej patológie.

Tretia rovina/množina zahŕňa tzv. nové gény susceptibility na čele s *TREM2*. Pri rutinnom testovaní sa ukazuje, že *TREM2* môže byť druhým najvýznamnejším génom susceptibility po *APOE*, čo sa týka miery rizika, ako aj frekvencie výskytu. Pri ostatných génoch susceptibility (uvedených v Tabuľke 1) sa miera rizikovosti ešte len formuje na základe *real world data* a ich polymorfizmy ešte nemajú stanovené presné OR ani relatívne riziko. Rovnako nie je presne známa ich frekvencia u pacientov s AD ani v bežnej populácii. Niektoré z týchto génov sú známe už minimálne dve desaťročia (napr. *SORL1*), iné vyšli z GWAS ako jasné rizikové lokusy, napríklad *ABCA7*, *CLU*, *PICALM* a väčšina ďalších. Testovanie génov sa realizuje len v niektorých centrách pre demencie a v rámci multicentrických genetických projektov. Testovaním však môžeme odpovedať na ďalšie veľké otázky genetiky AD – Čo spôsobuje Alzheimerovu

chorobu u ApoE4 negatívnych pacientov? Má každý pacient s AD nejaký gén susceptibility? a mnoho ďalších, zatiaľ nezodpovedaných otázok.

Štvrtá rovina/množina predstavuje modelovanie polygénneho rizikového skóre (*polygenic risk score*) u konkrétneho pacienta s Alzheimerovou chorobou (Desikan et al. 2017). U viacerých pacientov sa môžeme stretnúť s kombináciami mnohých rizikových alel, génov susceptibility, alebo mutáciami. Rovnako sa však môžeme stretnúť s kombináciou rizikových a protektívnych alel. U každého pacienta teda prebieha špecifická epistatická interakcia, ako sme už spomenuli vyššie. Modelovanie rizika sa bude približovať predikcii vzniku ochorenia (pokiaľ sa bude vykonávať prospektívne). Na takúto predikciu však bude potrebné zozbieranie veľkého množstva genetických dát od pacientov s AD a retrospektívne vyhodnotenie ich epistatických interakcií.

Záver

Genetické testovanie je v súčasnosti integrálnou súčasťou diagnostickej batérie Alzheimerovej choroby a ostatných demencií hlavne v centrách pre Alzheimerovu chorobu. Je potrebné rozlišovať diagnostiku pacienta v bežnej neurologickej ambulancii, na neurologických oddeleniach, na neurologických klinikách a na klinikách, ktoré sú špecializované na demencie. Snažili sme sa nahliadnuť na túto problematiku najmä očami špecializovanej kliniky pre demencie a priniesť pohľad na vývoj genetického testovania demencií na I. neurologickej klinike LF UK a UNB. Veríme, že systematické genetické testovanie sa stane súčasťou diagnostických batérií v centrách pre Alzheimerovu chorobu a príbuzné demencie.

LITERATÚRA

1. Abushakra S, Porsteinsson AP, Sabbagh M, et al. APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ homozygotes with early Alzheimer's disease show accelerated hippocampal atrophy and cortical thinning that correlates with cognitive decline. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020;6(1):e12117. Published 2020 Dec 4. doi:10.1002/trc2.12117.
2. Ali M, Archer DB, Gorijala P, et al. Large multi-ethnic genetic analyses of amyloid imaging identify new genes for Alzheimer disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11(1):68. Published 2023 Apr 26. doi:10.1186/s40478-023-01563-4.
3. Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet*. 2022;54(4):412-436. doi:10.1038/

s41588-022-01024-z.

4. Bradshaw EM, Chibnik LB, Keenan BT, et al. CD33 Alzheimer's disease locus: Altered monocyte function and amyloid biology. *Nat Neurosci*. 2013;343:1-19.
5. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(5):333-44.
6. Desikan RS, Fan CC, Wang Y, et al. Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: Development and validation of a polygenic hazard score. *PLoS Med*. 2017;14(3):e1002258. doi:10.1371/journal.pmed.1002258.
7. Durmanova V, Javor J, Parnicka Z, et al. TREM2 coding vari-

ants in Slovak Alzheimer's disease patients. *J Integr Neurosci*. 2022;21(4):105. doi:10.31083/jjin2104105.

8. Ebbert MT, Ridge PG, Wilson AR, et al. Population-based analysis of Alzheimer's disease risk alleles implicates genetic interactions. *Biol Psychiatry*. 2014;75(9):732-737. doi:10.1016/j.biopsych.2013.07.008.
9. Goate A, Hardy J. Twenty years of Alzheimer's disease-causing mutations. *J Neurochem*. 2012;120(Suppl 1):3-8. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07575.x.
10. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-

HLAVNÍ TÉMA

RASTÚCÍ VÝZNAM GENETIKY A KONCEPT GENETICKÉHO TESTOVANIA V OBLASTI ALZHEIMEROVEJ CHOROBY A PRÍBUZNÝCH DEMENCIÍ. SKÚSENOSTI Z JEDNÉHO CENTRA

706. doi:10.1038/349704a0.

11. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors [published correction appears in *Genet Med*. 2011 Aug;13(8):749]. *Genet Med*. 2011;13(6):597-605.

12. Guerreiro R, Brás J, Hardy J. Snapshot: genetics of Alzheimer's disease. *Cell*. 2013;155(4):968-968.e1. doi:10.1016/j.cell.2013.10.037.

13. Herz J, Beffert U. Apolipoprotein E receptors: linking brain development and Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2000;1(1):51-8.

14. Holstege H, Hulsman M, Charbonnier C, et al. Exome sequencing identifies rare damaging variants in ATP8B4 and ABCA1 as risk factors for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2022;54(12):1786-1794. doi:10.1038/s41588-022-01208-7.

15. Hollingworth P, Harold D, Sims R, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2011;43(5):429-435. doi:10.1038/ng.803.

16. Huang YA, Zhou B, Wernig M, et al. ApoE2, ApoE3, and ApoE4 Differentially Stimulate APP Transcription and A β Secretion. *Cell*. 2017;168(3):427-441.e21. doi:10.1016/j.cell.2016.12.044.

17. Javor J, Durmanová V, Párnická Z, et al. Association of CD33 rs3865444:C>A polymorphism with a reduced risk of late-onset Alzheimer's disease in Slovaks is limited to subjects carrying the APOE ϵ 4 allele. *Int J Immunogenet*. 2020;47(5):397-405. doi:10.1111/iji.12489.

18. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015;77(1):43-51. doi:10.1016/j.biopsych.2014.05.006.

19. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2013;45(12):1452-1458. doi:10.1038/ng.2802.

20. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(2):106-118. doi:10.1038/nrneuro.2012.263.

21. Mansoori N, Tripathi M, Luthra K, et al. MTHFR (677 and 1298) and IL-6-174 G/C genes in pathogenesis of Alzheimer's and vascular dementia and their epistatic interaction. *Neurobiol Aging*. 2012;33(5):1003.e1-8.

22. Naj AC, Schellenberg GD; Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC). Genomic variants, genes, and pathways of Alzheimer's disease: An overview. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(1):5-26. doi:10.1002/ajmg.b.32499.

23. Noveir SD, Kerman BE, Xian H, et al. Effect of the ABCA1 agonist CS-6253 on amyloid- β and lipoprotein metabolism in cynomolgus monkeys. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):87. doi:10.1186/s13195-022-01028-1.

24. Reiman EM. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nature Communications*. 2020;11:667. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14279-8>.

25. Reitz C, Jun G, Naj A, et al. Variants in the ATP-binding cassette transporter (ABCA7), apolipoprotein E ϵ 4, and the risk of late-onset Alzheimer disease in African Americans. *JAMA*. 2013;309(14):1483-1492. doi:10.1001/jama.2013.2973.

26. Schellenberg GD, Montine TJ. The genetics and neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2012;124(3):305-323. doi:10.1007/s00401-012-0996-2.

27. Silveira S, König T, Wurm R, et al. Comprehensive genetic screening of early-onset dementia patients in an Austrian cohort suggesting new disease-contributing genes. *Hum Genomics*. 2023;17(1):55. Published 2023 Jun 17. doi:10.1186/s40246-023-00499-z.

28. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(5):1977-81.

29. Sutovsky S, Petrovic R, Fischerova M, et al. Allelic Distribution of Genes for Apolipoprotein E and MTHFR in Patients with Alzheimer's Disease and Their Epistatic Interaction. *J Alzheimers Dis*. 2020;77(3):1095-1105. doi:10.3233/JAD-200321.

30. Sutovsky S, Smolek T, Turcani P, et al. Neuropathology and biochemistry of early onset familial Alzheimer's disease caused by presenilin-1 missense mutation Thr116Asn. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(6):965-976. doi:10.1007/s00702-018-1850-z.

31. Winfree RL, Seto M, Dumitrescu L, et al. TREM2 gene expression associations with Alzheimer's disease neuropathology are region-specific: implications for cortical versus subcortical microglia. *Acta Neuropathol*. 2023;145(6):733-747. doi:10.1007/s00401-023-02564-2.

32. Zhang MY, Miao L, Li YS, Hu GY. Meta-analysis of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease. *Neurosci Res*. 2010;68(2):142-50.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology 2023

PŘEDNÁŠKY

- **Bezpečnost vysoce účinných DMD v léčbě RS** – doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.
- **Postavení selektivní imunorekonstituce v léčbě relabující RS**
prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
- **Glymfatický systém CNS aneb lekce z neurobiologie na AAN 2022**
MUDr. Jana Lízrová Preiningarová, Ph.D.
- **Poruchy chůze ve stáří** – MUDr. Hana Brožová, Ph.D.
- **Změny kognice ve stáří: jak poznat, že stárneme normálně, a jak stárnout úspěšně** – doc. MUDr. Martin Vyhňálek, Ph.D.
- **Závratě a posturální instabilita ve stáří** – MUDr. Jiří Polívka, CSc., MUDr. Pavel Potužník, Ph.D., Ing. Jiří Polívka, Ph.D.

ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
Neurologická klinika, FN Olomouc

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

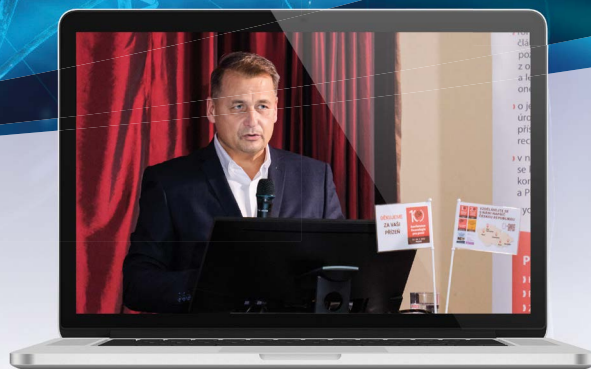
POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
červen 2023
až květen 2024
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER

MERCK



Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Při **on-line** vzdělávání
jsme zaregistrovali
31 960 lékařů

Počet **zobrazení**
webových stránek
našich časopisů je
959 120 za měsíc

Spustili jsme
podcasty
**Hovory
o medicíně**



Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**



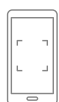
V našich časopisech
jsme vydali **16 523**
odborných článků

Nevěnujeme
se jen práci.
V Solenu se
narodilo **45 dětí**

Řekli o nás...

Podívejte se na krátká videa
se zkušenostmi těch, kteří s námi
spolupracují od samého začátku →

www.solen.cz



 **SOLEN**
let s vámi

Markery nejčastějších degenerativních demencí: Přínos zobrazovacích a neurofyzilogických metod

David Ondráček^{1,3}, Mgr. Žaneta Železníková^{1,2}, MUDr. Zuzana Balážová, Ph.D.¹, Ing. Martin Lamoš, Ph.D.¹, prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.^{1,2}

¹Středoevropský technologický institut – CEITEC, Centrum neurověd, Masarykova univerzita, Brno

²1. neurologická klinika, LF MU a FN u sv. Anny, Brno

³Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Zobrazovací metody stále více přispívají k přesnější a časnější diagnostice neurodegenerativních onemocnění. Snahou je objevit citlivější biomarkery, které by umožnily kromě časnější diagnostiky také stratifikaci rizika rozvoje a prognózu neurodegenerativních onemocnění. Existuje celé spektrum přístupů od nukleární medicíny (SPECT, PET) přes MRI až po elektrofyziologii (EEG). V naší přehledové práci jsme se snažili shrnout poznatky o využití těchto technik a o charakteristických nálezech, které přispívají k diagnostice nejčastějších typů degenerativních demencí a jejich variant. Některé z těchto poznatků jsou zatím na vědecké úrovni, ale mnohé se již plně uplatňují v klinické praxi.

Klíčová slova: SPECT, PET, MRI, EEG, neurodegenerativní onemocnění, Alzheimerova nemoc, demence s Lewyho tělísky, mírná kognitivní porucha.

Markers of neurodegenerative dementias: the contribution of neuroimaging and neurophysiological methods

There has been a great development in imaging methods and their use for early diagnosis of neurodegenerative disorders. The aim is to discover more sensitive biomarkers that would enable early stratification of dementia subtypes and disease prognosis. There are various types of imaging methods such as nuclear medicine (SPECT, PET), MRI and electrophysiology (EEG), which provide complementary picture about degenerative diseases. The main purpose of this work is to review the most typical findings in neurodegenerative dementia and their most common variants and subtypes. Although some of them are suitable only for scientific purposes, many have been utilized in diagnostic guidelines.

Key words: SPECT, PET, MRI, EEG, neurodegenerative disorders, Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, mild cognitive impairment.

Úvod

Zobrazování mozku s pomocí SPECT, PET, scintigrafie srdce, MRI, ale také hodnocení kardiálního EEG a polysomnografie mají nezastupitelnou úlohu v diagnostice degenerativních demencí. V následujícím textu se budeme věnovat časně diagnostice nejčastějších de-

generativních demencí, tedy Alzheimerově nemoci a onemocnění s Lewyho tělísky, mezi které řadíme vlastní demenci s Lewyho tělísky a Parkinsonovu nemoc s demencí. V rámci diferenciální diagnostiky zmiňujeme charakteristické zobrazovací markery primárních progresivních afází nebo

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

IR – úvod a závěr, MRI; ŽŽ – MRI; DO, ML – EEG; ZB – nukleární medicína

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(2):108-115

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.084>

Článek přijat redakcí: 8. 8. 2023

Článek přijat k publikaci: 24. 12. 2023

prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

irena.rektorova@fnusa.cz

Tab. 1.

Modalita	Klinické využití	Hodnotící znaky pro diagnostiku
MRI		
Strukturální MRI	široce rozšířeno v klinické praxi	typické příznaky pro atypický parkinsonismus, sekundární parkinsonismus, hodnocení atrofie mozku (např. hippocampů u AD)
MRI sekvence citlivá na železo T2*, SWI, QSM	v klinické praxi zatím nepoužívané T2* a SWI rozšířené v klinické praxi, QSM se nepoužívá	kvantifikace depozit železa u Parkinsonovy choroby zhodnocení příznaku „ocasů vlašťovky“ (dichotomní)
Neuromelanin senzitivní sekvence	nepoužívá se v klinické praxi, není vždy dostupné	kvantifikace degenerace locus coeruleus a substantia nigra
Difuzní MRI	není vždy dostupné, nepoužívá se v klinické praxi pro diagnostické účely	hodnocení změn v integritě bílé hmoty/mikrostruktury šedé hmoty
Funkční MRI	není vždy dostupné, nepoužívá se v klinické praxi pro diagnostické účely	hodnotí funkční konektivitu v klidovém stavu nebo aktivace při úkolu
Nukleární medicína		
DaT-SPECT	široce rozšířeno v klinické praxi, v kritériích pro diagnostiku LBD	kvantifikace degenerace dopaminergních transportérů
FDG-PET	dostupné, ale zatím nezavedeno do klinické praxe	hodnocení metabolických vzorů
MIBG – scintigrafie	v klinické praxi se využívá, zejména pro diferenciální diagnostiku	kvantifikuje sympatickou denervaci srdce diferenciální diagnostika PD vs. MSA, podpůrné kritérium pro diagnostiku PD, DLB
EEG		
Analýza základní frekvence a její variability	široce rozšířeno v klinické praxi	změna hodnot dominantní alfa frekvence, změny variability dominantní alfa frekvence
EEG mikrostavy	nepoužívá se v klinické praxi	hodnocení časových a prostorových změn EEG mikrostavů, potenciální biomarker
EEG patterns	nepoužívá se v klinické praxi	analýza hustoty spektrálních kulís

vzácnějších variant Alzheimerovy nemoci. Zobrazovací metody v případě Alzheimerovy nemoci nebo nemocí s Lewyho tělísky hodnotí buďto charakteristické změny na molekulární úrovni (například SPECT mozku zobrazující dopaminergní transportéry a amyloidový PET mozku), nebo míru a lokalizaci neurodegenerace mozku (fluorodeoxyglukózový PET, strukturální MRI) nebo mikrostrukturální změny šedé a bílé hmoty (difuzní MRI). Zatímco pro skupinová data je nález na zobrazovacích metodách charakteristický pro daný typ nebo variantu demence, u jednotlivců může hrát významnou roli jejich kognitivní rezerva (Ossenkoppale et al., 2020). Tak například může dojít k tomu, že u některých osob vidíme na MRI pokročilou korovou i podkorovou atrofii, a přesto může mít jedinec ještě dobrý kognitivní výkon a normálně fungovat ve svém prostředí. Platí to i naopak, někdy drobné změny na strukturálním MRI mohou být příčinou již poměrně významných změn v kognici a/nebo chování.

V následujícím textu se nebudeme věnovat cévním ischemickým změnám, které se zobrazují jako léze bílé hmoty (hyperintenzity) a jsou běžně vidět u starších lidí i bez jakýchkoliv kognitivních projevů. Ve vyšší míře a zejména parietálně mohou být přítomny hlavně v pokročilejších stádiích AD, ale u všech

typů demencí také jako změny při současné hypertenzní arteriopatii nebo přítomnosti dalších cévních rizikových faktorů, jako je diabetes nebo kouření. Lze je nejlépe hodnotit na běžně používaných T2 vážených obrazech nebo na FLAIR MRI sekvencích. K orientačnímu kvantitativnímu hodnocení na úrovni jednotlivců lze použít škály, např. Fazekasovu škálu (Laczó et al., 2021; Fazekas et al., 1988). Hluboké mozkové mikrohemoragie se hodnotí na sekvencích senzitivních na železo a hemosiderin (tj. T2* gradientních sekvencích nebo na SWI MRI).

Strukturální MRI mozku

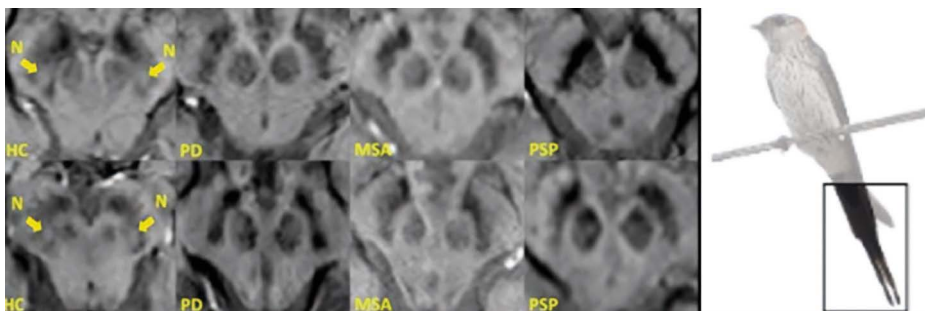
Jedná se o relativně levné, široce dostupné, neinvazivní a časově nepříliš zatěžující vyšetření, které proto indikujeme jako první v rámci všech zobrazovacích metod (samozřejmě nejedná-li se o akutní vyšetření mozku po úrazu mozku nebo v rámci cerebrovaskulárního programu, kdy volíme CT). Strukturální MRI mozku hodnotí mozkovou atrofii a přináší informaci o tíži neurodegenerace mozku (Jack et al., 2018).

Hodnotíme celkovou mozkovou atrofii – zda je více kortikální nebo subkortikální, zda je lateralizovaná (například v rámci primárních progresivních afázií; PPA nebo syndromu kortikobazální degenerace), a zejména sleduje-

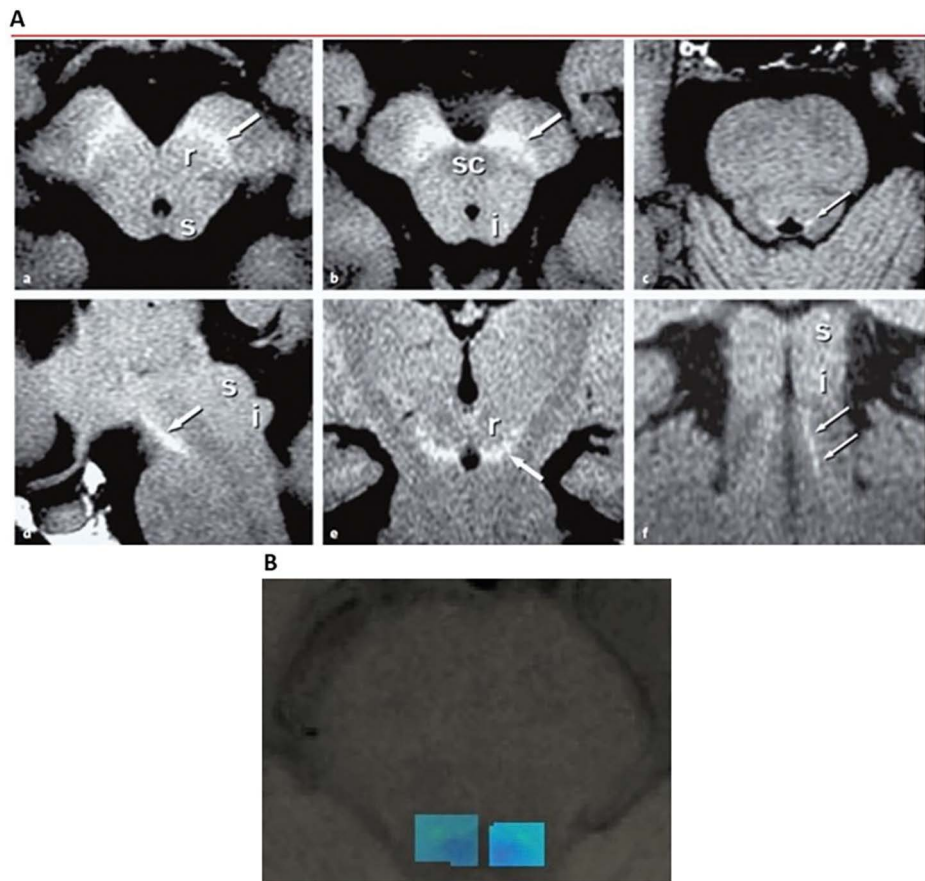
me, zda některé oblasti mozku nevykazují ohraničenou atrofii, která je charakteristická pro diagnostiku určitého typu degenerativní demence (např. typická AD, atypické varianty AD, varianty PPA). V rámci diferenciální diagnostiky se zaměříme na ložiskové nálezy, které mohou být příčinou kognitivního deficitu, jako např. nádor, strategicky umístěná ischemie nebo hemoragie, normotenzní hydrocefalus (Pyrgelis et al., 2023) apod.

U jednotlivců s AD vidíme většinou atrofii hippocampů (Obr. 3D), která je víceméně symetrická, v pokročilejších stádiích demence také obraz povšechné kortiko-subkortikální atrofie, často se spoluúčastí cévních změn. Nezapomínejme však na varianty AD s „ušetřením“ hippocampů, kdy typickým nálezem je subkortikální a kortikální atrofie bez současné atrofie v oblasti hippocampů, nebo asymetrická (levostranná) atrofie zadní perisylvické oblasti/parietálního laloku v případě logopenické varianty PPA nebo zadní okcipito-parieto-temporální atrofie v případě zadní kortikální atrofie (PCA z anglického posterior cortical atrophy) (Ferreira et al., 2017). Velmi užitečné se jeví škálování ložiskové mozkové atrofie nebo globální atrofie dle publikovaných škál. O tomto pojednává například pěkný článek (Laczó et al., 2021) uveřejněný v Neurologii pro praxi.

Obr. 1. Příznak „ocas vlašťovky“. Na dorzolaterální straně SN vidíme oválnou hyperintenzní oblast (nigrosom-1) na SWI sekvencích MRI u zdravých kontrol (HC, viz obrázek vlevo a žluté šipky), celá SN připomíná tedy ocas vlašťovky. Vlevo nálezy u PD, dále MSA a PSP. Hyperintenzita není vidět, jedná se o patologii přítomnou u degenerativního parkinsonismu (převzato z Reiter et al., 2015)



Obr. 2. 2A Signál NMS-MRI v oblasti SN v axiálním řezu (a–b), sagitálním řezu (d) a koronárním řezu (e) a v oblasti LC v axiálním (c) a koronárním řezu (f). Oblast s vysokou intenzitou signálu odrážející neurony substantia nigra pars compacta obsahující neuromelanin je rozložena v zadní části mozkového pedunklu a nachází se anteroinferolaterálně od červeného jádra (velké šipky). LC je identifikován jako pár tyčinkovitých hyperintenzivních oblastí blízko laterálního okraje dna čtvrté mozkové komory (malé šipky). i – inferior colliculus; r – nucleus ruber; s – superior colliculus; sc – decussation of the superior cerebellar peduncle. Upraveno z (Sasaki et al., 2006). 2B Hodnocení LC pomocí NMS-MRI na našem pracovišti – lokalizace LC jako hyperintenzivní oblasti v nakreslené masce oblasti zájmu a výběr pomocí voxelu s nejvyšší intenzitou a jeho 4 sousedních voxelů



Demenci s Lewyho tělísky (DLB), která je druhou nejčastější demencí po AD, diagnostikujeme na základě hlavních symptomů (fluktace kognice, opakované zrakové halucinace, porucha chování v REM spánku, příznaky parkinsonismu) a podpůrných symptomů (posturální instabilita, pády, dysfunkce autonomního systému, deprese, anxieta atd.). Mezi indika-

tivní biomarkery patří snížené vstřebávání jod-MIBG při scintigrafii srdce, PSG průkaz REM spánku bez atonie a pozitivita vyšetření s pomocí DaT SPECT. Charakteristický je pro ni normální nálezy na MRI mozku, pokud se ovšem nejedná o DLB synukleinopatii se současnou přítomností patologie AD. Ta je přítomna až v 80 % všech případů DLB, a dokon-

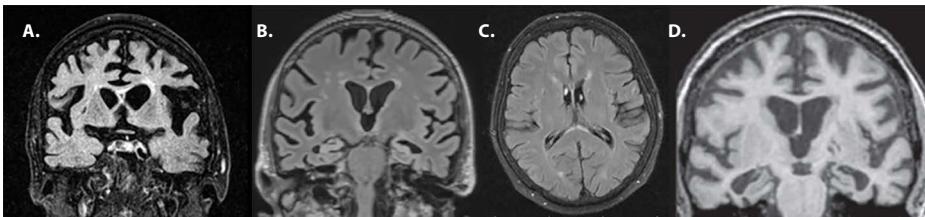
ce již v 1/3 případů mírné kognitivní poruchy s Lewyho tělísky (MCI-LB), tedy ještě v časně fázi před nástupem demence (Rohan et al., 2015). Charakteristickým nálezem u MCI-LB může být jednostranná (více vpravo) nebo i oboustranná atrofie inzuly (Donaghy et al., 2023). V literatuře se objevují práce hodnotící například integritu drah bílé hmoty či mikrostruktury šedé hmoty pomocí difuzního měření s pomocí tenzorů technik (Sejnova Minsterova et al., 2020). Tyto metody jsou zatím používány pro neurovědní výzkum.

Míru degenerace z oblasti SN nám pomůže zhodnotit sekvence senzitivní na železo (např. T2* gradientní sekvence: pozorujeme zvýšení signálu v případech patologie). U jednotlivců lze kvalitativně hodnotit pomocí susceptibilitou vážené SWI sekvence hyperintenzitu v dorzolaterální části SN (Obr. 1) příznak „ocas vlašťovky“. Užitečný je také nálezy atrofie mezencefala pro diagnostiku progresivní supranukleární paralýzy (PSP), zejména typické Richardsonovy varianty (známý příznak „kolibříka“ nebo „tučňáka“ na sagitálních řezech mozkovým kmenem nebo příznak „svlačce“ na axiálních řezech) nebo nálezy atrofie pontu a cerebella v případě MSA (Peralta et al., 2022).

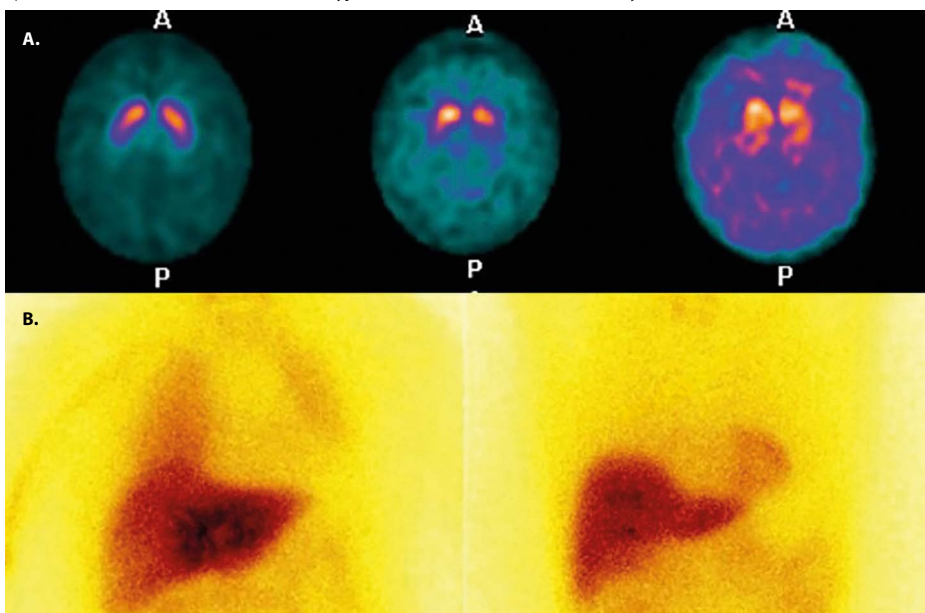
Časně degenerativní změny v SN a v locus coeruleus (LC) nám zobrazí také upravená T1-vážená MRI sekvence senzitivní na neuromelanin. To je umožněno díky paramagnetickým vlastnostem neuromelaninu vázaného s kovem (železem), kdy dochází ke zkrácování relaxačního času T1, což umožňuje detekovat oblasti obsahující neuromelanin jako hyperintenzní. Studie prokazují, že zobrazování neuromelaninu může pomoci v časně diagnostice a diferenciální diagnostice nemocí s Lewyho tělísky (MRI signál je snížený oproti zdravým kontrolám) (Chougar et al., 2022) i k monitorování progresu nemoci (Biondetti et al., 2021). U pacientů s AD bylo zjištěno významné snížení signálu v LC ve srovnání se zdravými kontrolami (Hou et al., 2021). Pokles intenzity NMS-MRI signálu v LC může být vhodným markerem pro hodnocení kognitivní poruchy u PD (Prasuhn et al., 2021).

Konečně ještě pár slov k hodnocení variant PPA. Jedná se o vzácnější formy neurodegenerativních demencí, na které je třeba pomyslet při progresivních poruchách

Obr. 3. A–C: FLAIR sekvence. A: Pacient s non-fluentní variantou PPA, přítomna levostranná atrofie přední inzuly, rozšířen postranní roh frontální komory vlevo. B: Patientka se sémantickou variantou PPA, přítomna oboustranná atrofie temporálních laloků s lehce větším postižením vlevo, kde je patrna i atrofie hippocampu. C: Pacient s logopenickou variantou PPA: vlevo výraznější atrofie zadní perisylvické oblasti. D: charakteristický obraz AD na koronárních řezech strukturálního MRI (T1 vážená sekvence)



Obr. 4. A: ¹²³I-Ioflupan: vlevo normální nálezu, ve středu PD, vpravo DLB (Nemocnice Kyjov, Oddělení nukleární medicíny). B: ¹²³I-MIBG: vlevo prakticky absence akumulace RF v myokardu u pacienta s DLB, vpravo normální nálezu (Nemocnice Kyjov, Oddělení nukleární medicíny)



řeči a později i chování. Rozeznáváme tři různé varianty (Gorno-Tempini et al., 2011). Non-fluentní neboli agramatickou variantu, pro kterou je charakteristická levostranná zadní frontoinzulární atrofie na MRI (nebo hypometabolismus na ¹⁸F-FDG PET tamtéž), (Obr. 3A) (nejčastěji se jedná o tauopatii), dále sémantickou variantu s levostrannou atrofií (hypometabolismem) přední části temporálního laloku (Obr. 3B) (nejčastěji se jedná o TDP-43 proteinopatii), a konečně již dříve zmiňovanou logopenickou variantu, pro kterou je charakteristická atrofie (hypometabolismus) levé zadní perisylvické oblasti nebo parietálního laloku (Obr. 3C) (a nejčastěji vykazuje patologii AD) (Cséfalvay et al., 2020).

SPECT a PET v diagnostice degenerativních demencí

V diferenciální diagnostice DLB a AD je indikováno zobrazení presynaptického dopaminergního systému pomocí ¹²³I – Ioflupan SPECT.

Radiofarmakum (RF) se váže na dopaminové transportéry, které transportují dopamin ze synaptické štěrbiny zpátky do presynaptického neuronu, jejich koncentrace klesá spolu s poklesem dopaminergní funkce neuronů. Sensitivita vyšetření je 77,7 % a specifita 90,4 % (McKeith et al., 2007). Snížená akumulace RF ve striatech patří mezi indikativní biomarkery pro diagnostiku DLB (McKeith et al., 2020). Negativní vyšetření mozku svědčí proti diagnóze Parkinsonovy nemoci (Peralta et al., 2022).

Samotné vyšetření trvá téměř celé dopoledne (nutno instruovat pacienta i doprovod), po blokaci štítné žlázy a aplikaci radiofarmaka se samotné snímání provádí za 3–4 hodiny po aplikaci RF a trvá 30–40 minut. Relativní kontraindikací k vyšetření je těhotenství a laktace (stejně jako u všech vyšetření nukleární medicíny, nutná je spolupráce pacienta). Alergie na jod nebo jodovou kontrastní látku není kontraindikací k vyšetření.

Nález se interpretuje vizuálně a semikvantitativně, významnou pomocí je i porovnání nálezu s normálovou databází. Podle některých studií i EANM (European Association of Nuclear Medicine) guidelines je u DLB častěji patrná spíše symetricky a celkově výrazněji snížená akumulace RF ve striatech (tzv. balanced loss) a vyšší akumulace RF v pozadí (Obr. 4A).

Zobrazení srdeční inervace pomocí ¹²³I-MIBG (metaiodobenzylguanidin) scintigrafie je také pomocnou zobrazovací metodou v diagnostice DLB. U pacientů s DLB je v důsledku Lewy body degenerace patrná dysfunkce postgangliových sympatických neuronů, a tedy snížená akumulace radiofarmaka v myokardu (Obr. 4B). Sensitivita a specifita při rozlišení DLB od AD je 72,4 % a 94,4 % (Shimizu et al., 2016).

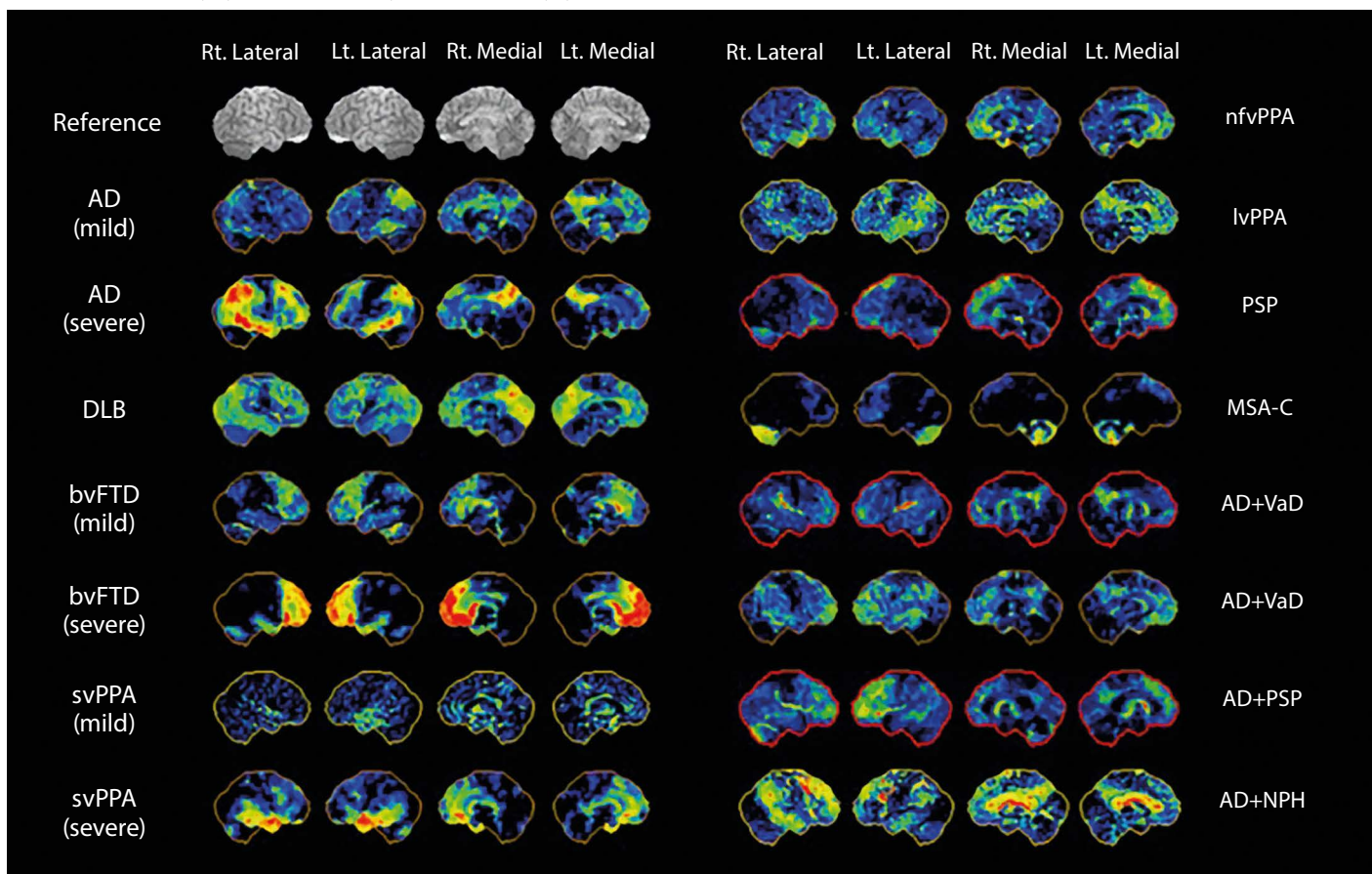
Samotné vyšetření, podobně jako u předchozího, trvá celé dopoledne. Po aplikaci RF je v odstupu 15 minut a 4 hodin provedeno plánární snímání hrudníku. Hodnocení vyšetření je semikvantitativní, hodnotí se poměr akumulace RF v myokardu a v mediastinu v AP projekci, tzv. heart to mediastinum ratio. Cut-off hodnota se v literatuře pohybuje od 1,6 do 2,0.

Zobrazení mozku pomocí ¹⁸F-FDG PET dává informaci o regionálním metabolismu glukózy a může poukázat na neuronální degeneraci, resp. dysfunkci, a to ještě před morfologickými změnami (Obr. 5). Využití této metody v diferenciální diagnostice demencí není zatím ale v klinické praxi tak rozšířené jako ve výzkumu. Různé typy demence mají specifické vzory hypometabolismu, proto je toto vyšetření, i dle doporučení EANM i EAN (European Academy of Neurology), indikováno pro časnou diagnostiku ještě ve stadiu MCI (Nobili et al., 2018).

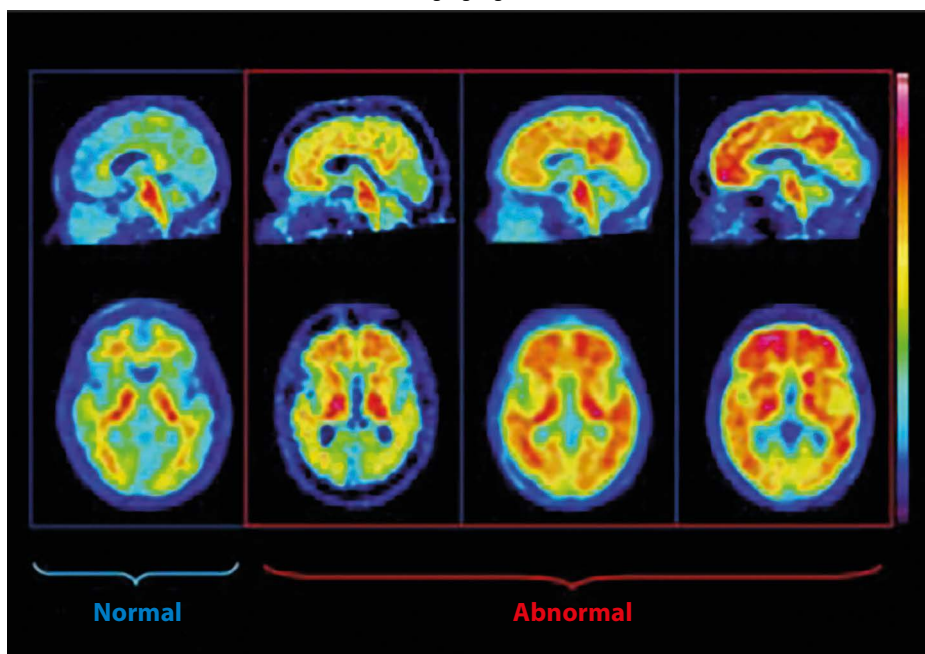
Kontraindikace jsou jako u předchozích vyšetření, dále by pacient měl být před aplikací RF alespoň čtyři hodiny lačný, před samotnou aplikací se kontroluje hladina plazmatické glukózy. Samotné vyšetření je časově méně náročné než předchozí, snímání je provedeno alespoň 20 minut po aplikaci a trvá 15–30 minut, výhodou je provedení PET v kombinaci s CT, na některých pracovištích s MR.

In vivo zobrazení extracelulární depozice beta amyloidových plaků v mozku je indikováno v diferenciální diagnostice MCI, kdy znalost příčiny, tedy presence/absence Aβ patologie, zvýší diagnostickou jistotu a změ-

Obr. 5. ¹⁸F-FDG: vzory hypometabolismu typické pro různé typy demencí (Minoshima et al., 2021)



Obr. 6. ¹⁸F-flutemetamol PET: normální a patologické nálezy (<https://www.itnonline.com/content/fda-clears-second-alzheimer%E2%80%99s-imaging-agent>)



ní postup léčby (Minoshima et al., 2016). Senzitivita a specifita určení progresu ze stadia MCI do stadia AD je 95 %, resp. 72 % (Ma et al., 2014). Po aplikaci RF je provedeno snímání za 60–120 minut, samotné snímání trvá 10–20 minut. Hodnocení je vizuální,

u negativního scanu je patrná nesespecifická akumulace RF pouze v bílé hmotě, naopak u pozitivního scanu je patrná patologická akumulace RF v šedé hmotě, klíčovým znakem je ztráta kontrastu mezi bílou a šedou hmotou (Minoshima et al., 2016).

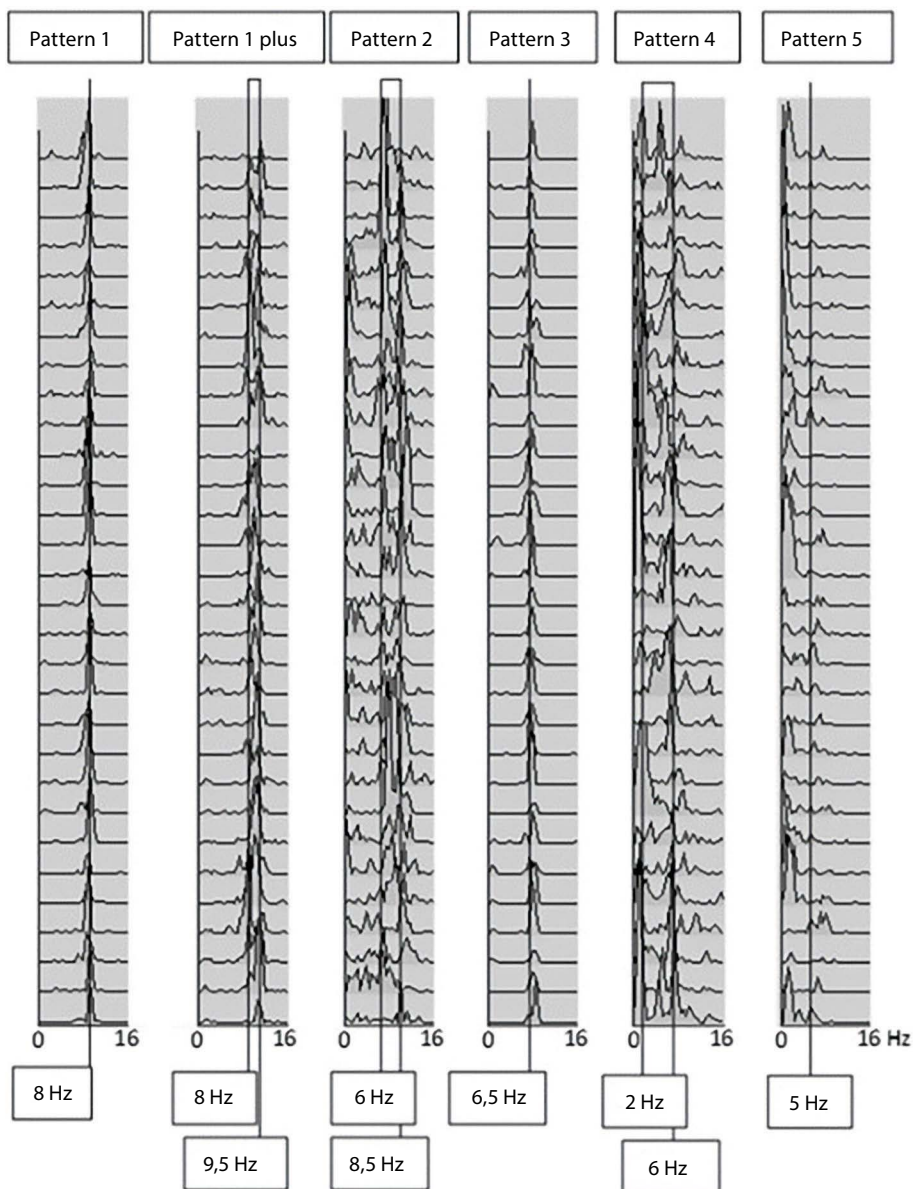
Pro výzkum se v některých zemích používá PET s ligandy vhodnými pro hodnocení ukládání tau proteinu (pro diagnostiku AD nebo např. PSP) či alfa synukleinu (například pro hodnocení ukládání alfa synukleinu v gliálních inkluzích u MSA).

EEG a polysomnografie v diagnostice degenerativních demencí

Elektroencefalografie (EEG) na rozdíl od MRI, SPECT a PET neposkytuje informace o morfologii, avšak velice dobře ukazuje funkční poškození a hlavní výhodou je vysoké časové rozlišení. Mezi již v klinických diagnostických kritériích používané nebo potenciální biomarkery patří zejména parametry kvantitativního EEG nebo hodnocení tzv. specifických frekvenčních EEG vzorů (z ang. EEG patterns). Pro vědecké účely pak lze například použít přístup hodnotící prostorově-časovou informaci tzv. EEG mikrorostavů. Nejvíce jsou EEG biomarkery prozkoumané u pacientů s AD a DLB.

Kvantitativně spektrální analýza EEG dokáže odlišit pacienta ve fázi demence i MCI od zdravého jedince, a dokonce i rozlišit jed-

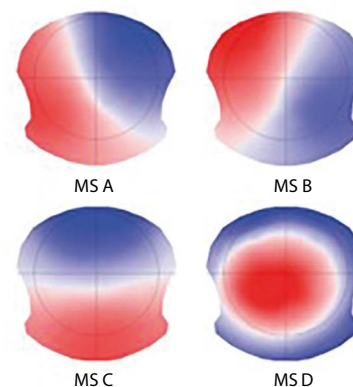
Obr. 7. Přehled jednotlivých EEG vzorů s jejich dominantní frekvencí a rozložením frekvencí v rámci frekvenčního spektra (Bonanni et al., 2015). První vzor přítomný u zdravých kontrol a AD se nazývá stabilní alfa. Ze vzoru 1 byl vyčleněn vzor 1 plus, který nebyl pozorován na úrovni plně rozvinuté demence a od vzoru 1 se liší zvýšenou variabilitou dominantní frekvence v alfa pásmu. Druhý vzor je označován jako nestabilní alfa s přítomností pre-alfy a thety/delty a vyskytuje se u DLB. Třetí vzor se vyznačuje chyběním alfa frekvence, ale převažuje zde dominantní pre-alfa frekvence. Označuje se jako stabilní pre-alfa a taktéž se vyskytuje u DLB. Čtvrtý vzor je označován jako nestabilní pre-alfa s theta/delta aktivitou a vyskytuje se u Parkinsonovy nemoci s demencí. Pátý a zároveň poslední vzor se vyznačuje chyběním alfa a pre-alfa dominantní frekvence. Tento vzor je označován jako nestabilní nízká frekvence a objevuje se u DLB



notlivé typy demencí mezi sebou. Využívá se klidové měření EEG (tzv. resting state EEG). Mezi hlavní rozdíly u pacientů s DLB a AD patří zejména zvýšená theta a delta aktivita v předních, zadních a temporálních oblastech u DLB (van der Zande et al., 2018). Tato aktivita v nižších frekvenčních pásmech je navíc u DLB spojena se sníženou dominantní alfa frekvencí na 6,7–7,5 Hz (tj. do oblasti tzv. vysokofrekvenční thety nebo pre-alfy), a to na rozdíl od zdravých kontrol, ale i na rozdíl od AD, kde je domi-

nantní frekvence 7,5–8,8 Hz. Dominantní frekvence u DLB vykazuje také vyšší variabilitu v čase nad 1,2 Hz, zatímco u AD je tato variabilita pod touto hranicí. Výše popsané parametry (snížení dominantní frekvence + nižší výkon této frekvence a zvýšení její variability) patří také mezi podpůrná kritéria pro diagnostiku MCI-LB; jedná se o prodromální stadium DLB (McKeith et al., 2020). Dalším parametrem je například vyšší poměr výkonu ve frekvenčních pásmech theta/beta ve všech mozkových lalocích (Hansen et al., 2023).

Obr. 8. Přehled čtyř základních EEG MS (Lamoš et al., 2021), ty pokrývají přibližně 80 % celého záznamu. Na základě souběžného měření EEG a fMRI bylo zjištěno, že EEG MS souvisí s tzv. rozsáhlými mozkovými sítěmi, které jsou často popisovány právě pomocí fMRI. Mikrostav A je spojován se sluchovou, mikrostav B se zrakovou, mikrostav C s inzulární sítí a mikrostav D s pozornostní sítí. Specifické změny dynamiky mikrostavu B byly pozorovány u pacientů s DLB i u pacientů s MCI-LB



Změny na EEG, ačkoliv ne tak významné a robustní jako u pacientů s DLB, byly taktéž popsány u MCI-AD a AD. Jedná se zejména o posun výkonnostního spektra do nižších frekvencí (do delta a theta pásem) a zároveň snížení alfa a beta aktivity, dále snížení funkční globální konektivity (Lejko et al., 2020).

Specifické EEG vzory (EEG patterns)

K výzkumným metodám využívajícím frekvenční analýzy, které zohledňují i změnu v čase, se řadí například analýza zhuštěných spektrálních kulis (CSA). Využívá přístupu, kdy je celý EEG záznam rozdělen do určitého množství stejně dlouhých epoch a každá epocha je pak převedena pomocí rychlé Fourierovy transformace (FFT= fast Fourier transformation) do frekvenční oblasti (funkce, která mění časovou doménu na frekvenci). CSAs mohou být charakterizovány pomocí různých parametrů jako například dominantní frekvence, prevalence frekvenčního poměru (poměr alfa/delta a alfa/theta) nebo variability dominantní frekvence. Na základě těchto a dalších parametrů bylo rozlišeno celkem šest skupin (Obr. 7) (Bonanni et al., 2015). Studie prokázala, že hodnocení EEG vzorů je vhodným diagnostickým markerem, ale i ukazatelem fenokonverze z MCI do DLB.

EEG mikrostavy (EEG MS)

Výzkumnou metodou je hodnocení prostorových změn a časových parametrů EEG mikrostavů. Rozdílné elektrické potenciály v různých částech skalpu naměřené pomocí high-density EEG (HD EEG) vytváří semistabilní vzorce, které jsou svým uspořádáním přesně definované a nazývají se topografie neboli mapy. Každá mapa se ustálí na skalpu na 120 ms a následně náhle přechází do jiné mapy (Michel et Koenig, 2018). EEG MS poskytují jak časovou, tak i prostorovou informaci (Obr. 8) (Lamoš et al., 2021).

Polysomnografie u degenerativních demencí

Polysomnografie je metoda sloužící k analýze spánku, při které se souběžně zaznamenává EEG, elektrookulografie, elektromyografie svalů brady a bérce, dechové pohyby hrudníku a břicha, elektrokardiografie, saturace kyslíku a případně i další parametry, často se provádí i videomonitorace. V souvislosti s časnou diagnostikou demence s Lewyho tělísky/Parkinsonovy nemoci s demencí nás zajímá zejména REM spánek a konkrétně patologický náález: REM spánek bez svalové atonie (hodnotí se většinou na m. mentalis). Izolovaná porucha chování v REM spánku (isolated REM sleep

behavior disorder, iRBD) má prevalenci přibližně 1 % v populaci nad 60 let. V rámci RBD nedochází v průběhu REM spánku ke svalové atonii, což se navenek projevuje mluvením, brečením, smíchem, kopáním, boucháním, myoklonickými záškuby, padáním z postele a dalším. Jindy mohou příznaky probíhat poměrně nenápadně. Až u 73,5 % lidí s RBD se rozvine do 12 let DLB, PD nebo daleko vzácněji také MSA. Proto se dá říci, že rozvoj izolované RBD ve věku nad 50 let je již prvním projevem neurodegenerativního onemocnění mozku (McKeith et al., 2020). Ale pozor, může se jednat o příznak navozený některými léky, jako jsou například antidepresiva. V současnosti se zkoumají prediktory rychlé progresse (Postuma et al., 2019). Studie dále ukazují, že 89 % pacientů s DLB a 30–62 % s PD trpí na RBD (Elder GJ et al., 2022); (Taximaimaiti et al., 2021). U AD není výskyt iRBD tak typický a dochází zejména k narušení non-REM fáze spánku s opakovaným probouzením.

Závěr

Závěrem lze shrnout, že zobrazovací a neurofyziologické biomarkery se dostávají do popředí při stanovování časné a přesné diagnostiky degenerativních demencí. Jedná

se zejména o indikativní nebo podpůrné biomarkery, které se objevují v diagnostických kritériích například AD, DLB, PPA nebo PCA. Zatímco MRI mozku a ¹⁸F-FDG PET nám hodnotí míru a lokalizaci degenerace mozku v čase, přímo ale nevyovídá o patologických a biochemických změnách zásadních pro léčbu, amyloidový PET nebo zobrazení dopaminergního systému s pomocí DaT SPECT hodnotí i specifickou mozkovou patologii nebo patognomickou změnu v neurotransmiterovém systému. Specifické změny EEG jsou podpůrným ukazatelem pro časnou diagnostiku DLB, zatímco polysomnografický průkaz REM spánku bez svalové atonie prokazuje přítomnost iRBD a je hlavním (indikativním) biomarkerem pro diagnostiku DLB již v časné fázi onemocnění.

Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví ČR (grant NU20-04-00294) a projektem č. LX22NPO5107 (MŠMT): Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

Práce byla podpořena AZV projektem NU20-04-00294 a také projektem LX22NPO5107 (MŠMT): European Union-Next Generation EU

LITERATURA

- Bonanni L, Perfetti B, Bifulchetti S, et al. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging*. 2015;36(1):434. doi:10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2014.07.009.
- Cséfalvai Z, Bajtošová R, Keller J, et al. Primary progressive aphasia. *Cesk Slov Neurol N*. 2020;83(3):226-239. doi:10.14735/AMCSNN2020226.
- Donaghy PC, Carrarini C, Ferreira D, et al. Research diagnostic criteria for mild cognitive impairment with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*. 2023;19(7):3186-3202. doi:10.1002/ALZ.13105.
- Elder GJ, Lazar AS, Alfonso-Miller P, et al. Sleep disturbances in Lewy body dementia: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2022;37(10):10.1002/gps.5814. doi: 10.1002/gps.5814. PMID: 36168299; PMCID: PMC9827922.
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*. 1988;38(12):1822-5. doi: 10.1212/wnl.38.12.1822. PMID: 3057397.
- Ferreira D, Verhagen C, Hernández-Cabrera JA, et al. Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications. *Sci Rep*. 2017;7. doi:10.1038/SREP46263.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006. doi:10.1212/WNL.0B013E31821103E6.

- Hansen N, Bouter C, Müller SJ, et al. New Insights into Potential Biomarkers in Patients with Mild Cognitive Impairment Occurring in the Prodromal Stage of Dementia with Lewy Bodies. *Brain Sci*. 2023;13(2). doi:10.3390/BRAINS13020242.
- Hou R, Beardmore R, Holmes C, et al. A case-control study of the locus coeruleus degeneration in Alzheimer's disease. *European Neuropsychopharmacology*. 2021;43:153-159. doi:10.1016/J.EURONEURO.2020.12.013.
- Chougar L, Arsovic E, Gaurav R, et al. Regional Selectivity of Neuromelanin Changes in the Substantia Nigra in Atypical Parkinsonism. *Movement Disorders*. 2022;37(6):1245-1255. doi:10.1002/MDS.28988.
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535. doi:10.1016/J.JALZ.2018.02.018.
- Laczó J, Hort J, Vyhánek M. Hodnocení atrofie mozku pomocí vizuálních škál a jejich klinický přínos pro časnou a diferenciativní diagnostiku demencí. *Neurol Praxi*. 2021;22(5):358-374. doi:10.36290/NEU.2021.026.
- Lamoš M, Morávková I, Ondráček D, et al. Altered Spatiotemporal Dynamics of the Resting Brain in Mild Cognitive Impairment with Lewy Bodies. *Movement Disorders*. 2021;36(10):2435-2440. doi:10.1002/MDS.28741.
- Lejko N, Larabi DI, Herrmann CS, et al. Alpha Power and Functional Connectivity in Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;78(3):1047. doi:10.3233/JAD-200962.

- Ma Y, Zhang S, Li J, et al. Predictive Accuracy of Amyloid Imaging for Progression From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease With Different Lengths of Follow-up: A Meta-analysis. *Medicine*. 2014;93(27). doi:10.1097/MD.0000000000000150.
- McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ¹²³I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurology*. 2007;6(4):305-313. doi:10.1016/S1474-4422(07)70057-1.
- McKeith I, Taylor JP, Thomas A, et al. Revisiting DLB Diagnosis: A Consideration of Prodromal DLB and of the Diagnostic Overlap With Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29(5):249-253. doi:10.1177/0891988716656083.
- McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020;94(17):743. doi:10.1212/WNL.0000000000009323.
- Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: a review. *Neuroimage*. 2018;180:577-593. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.11.062.
- Minoshima S, Drzezga AE, Cochrans, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Amyloid PET Imaging of the Brain 1. 0. Published online 2016. doi:10.2967/jnumed.116.174615.
- Minoshima S, Mosci K, Cross D, et al. Brain [¹⁸F]FDG PET for Clinical Dementia Workup: Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Types of Dementing Di-

- sorders. *Semin Nucl Med.* 2021;51(3):230-240. doi:10.1053/J.SEMNUCLMED.2021.01.002.
22. Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol.* 2018;25(10):1201-1217. doi:10.1111/ENE.13728.
23. Ossenkoppele R, Lyoo CH, Jester-Broms J, et al. Assessment of Demographic, Genetic, and Imaging Variables Associated With Brain Resilience and Cognitive Resilience to Pathological Tau in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2020;77(5):1. doi:10.1001/JAMANEUROL.2019.5154.
24. Peralta C, Strafella AP, van Eimeren T, et al. Pragmatic Approach on Neuroimaging Techniques for the Differential Diagnosis of Parkinsonisms. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;9(1):6. doi:10.1002/MDC3.13354.
25. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain.* 2019;142(3):744. doi:10.1093/BRAIN/AWZ030.
26. Prasuhn J, Prasuhn M, Fellbrich A, et al. Association of Locus Coeruleus and Substantia Nigra Pathology With Cognitive and Motor Functions in Patients With Parkinson Disease. *Neurology.* 2021;97(10):e1007-e1016. doi:10.1212/WNL.0000000000012444.
27. Pyrgelis ES, Velonakis G, Papageorgiou SG, et al. Imaging Markers for Normal Pressure Hydrocephalus: An Overview. *Biomedicine.* 2023;11(5):1265. doi:10.3390/BIOMEDICINES11051265.
28. Reiter E, Mueller C, Pinter B, et al. Dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0 T susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative Parkinsonism. *Movement Disorders.* 2015;30(8):1068-1076. doi:10.1002/MDS.26171.
29. Rohan Z, Matěj R, Rusina R. Překryvání neurodegenerativních demencí. *Cesk Slov Neurol N.* 2015;78(6):641-648. doi:10.14735/AMCSNN2015641.
30. Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2006;17(11):1215-1218. doi:10.1097/01.WNR.0000227984.84927.A7.
31. Sejnoha Minsterova A, Klobusiakova P, Pies A, et al. Patterns of diffusion kurtosis changes in Parkinson's disease subtypes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;81:96-102. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.10.032.
32. Shimizu S, Hiraio K, Kanetaka H, et al. Utility of the combination of DAT SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):184. doi:10.1007/S00259-015-3146-Y.
33. Taximaimaiti R, Luo X, Wang XP. Pharmacological and Non-pharmacological Treatments of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(12):2233-2249. doi: 10.2174/1570159X19666210517115706. PMID: 33998990; PMCID: PMC9185775.
34. van der Zande JJ, Gouw AA, Steenoven I van, et al. EEG Characteristics of Dementia With Lewy Bodies, Alzheimer's Disease and Mixed Pathology. *Front Aging Neurosci.* 2018;10(JUL). doi:10.3389/FNAGI.2018.00190.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology 2023

PŘEDNÁŠKY

- **Indukční léčba RS, včasné nasazení vysoce účinné terapie**
MUDr. Marta Vachová
- **Co se děje při imunorekonstituci – nové detailní poznatky**
MUDr. Veronika Tichá, Ph.D.
- **MR v prognóze a monitoraci aktivity u RS pacientů**
prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.
- **Kdy je čas na imunorekonstituční léčbu?** – MUDr. Marta Vachová
- **TOS – anatomie, klinika, diferenciální diagnostika** – MUDr. Tomáš Bauer
- **TOS – klinické vyšetření, EMG, konzervativní léčba**
MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA

ODBOBNÝ GARANT: MUDr. Marta Vachová

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Neurologickým oddělením
s RS centrem, Nemocnice Teplice, o. z. –
Krajská zdravotní, a. s., Teplice.

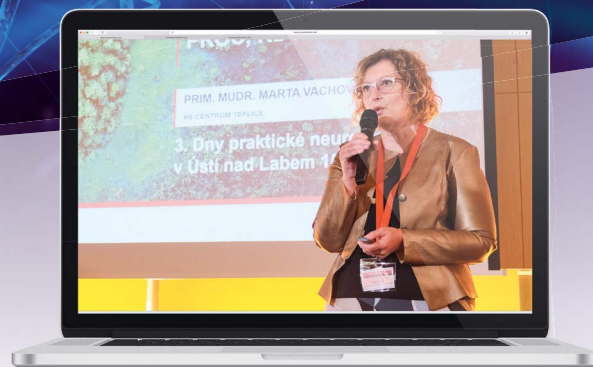
POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
prosinec 2023
až listopad 2024
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER

MERCK



Přínos kognitivního vyšetření u neurodegenerativních onemocnění mozku

Mgr. Nela Němcová Elfmarková, Ph.D.^{1,3}, Mgr. Kristína Mitterová, Ph.D.^{1,3}, Mgr. Luboš Brabenec, Ph.D.^{1,3}, Mgr. Jan Farkaš^{1,3}, doc. Mgr. et Mgr. Tomáš Nikolai, Ph.D.^{4,5}, prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.^{1,2,3}

¹Středoevropský technologický institut – CEITEC, Masarykova univerzita, Aplikované neurovědy, Brno

²Fakultní nemocnice u sv. Anny, I. neurologická klinika, Brno

³Mezinárodní centrum klinického výzkumu – ICRC, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

⁴Univerzita Karlova, Filozofická fakulta, Katedra psychologie, Praha

⁵Fakultní nemocnice Motol, Oddělení klinické psychologie, Praha

Článek se zaměřuje na diagnostiku kognitivních obtíží u neurodegenerativních onemocnění s důrazem na mírnou kognitivní poruchu (MCI). Diagnostika MCI je klíčová pro včasnou intervenci a symptomatickou léčbu, a proto je důležitý výběr vhodných screeningových a neuropsychologických testů. V článku se zaměřujeme na popis testů, které je vhodné použít u pacientů s Alzheimerovou nemocí, frontotemporální demencí, Parkinsonovou nemocí a demencí s Lewyho tělísky. Výsledky současných studií ukazují, že komplexní neuropsychologické vyšetření je klíčové pro rychlou identifikaci kognitivních poruch a predikci progresu do demence. Při interpretaci výsledků je však nutné brát v úvahu demografické charakteristiky pacientů a jejich premorbidní intelekt.

Klíčová slova: mírná kognitivní porucha, demence, Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, demence s Lewyho tělísky, frontotemporální demence, diagnostická kritéria, kognitivní testy, screeningové škály.

The benefit of cognitive assessment in neurodegenerative diseases

The article focuses on the diagnosis of cognitive decline in neurodegenerative diseases, with an emphasis on mild cognitive impairment (MCI). The diagnosis of MCI is crucial for early intervention and symptomatic treatment, and therefore the selection of appropriate screening and neuropsychological tests is important. We focus on tests that are recommended for patients with Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, Parkinson's disease, and dementia with Lewy bodies. A sensitive neuropsychological assessment is also crucial for the prediction of progression to dementia. It is however necessary to take into account the demographic characteristics of the patients and their premorbid intellect.

Key words: mild cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Lewy-body disease, frontotemporal dementia, diagnostic criteria, cognitive assessment, screening tests.

Ve snaze rozpoznat a včas zachytit prodromální stadia neurodegenerativních onemocnění se v posledních dekádách věnuje zvýšená pozornost mírné kognitivní poruše (MCI), která je přechodným stadiem mezi

normální kognicí a demencí a byla zařazena i do nynější verze MKN-11 a DSM-5 jako nozologická jednotka (Obr. 1). Dle Petersenových (2004) kritérií je MCI indikována v případě:

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

N/A

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(2):116-122

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.070>

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2023

Článek přijat k publikaci: 9. 11. 2023

prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

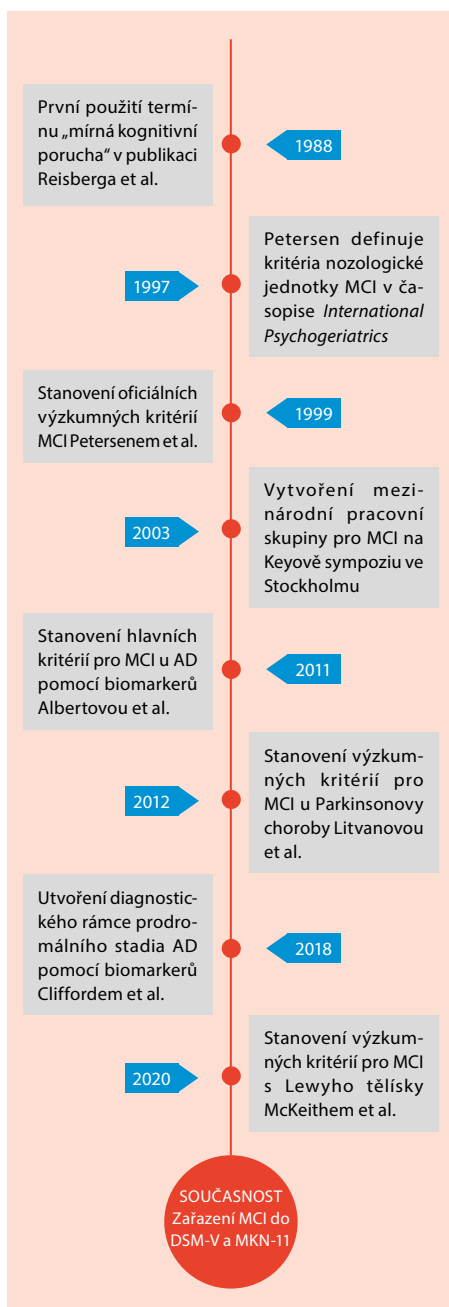
irena.rektorova@fnusa.cz

1. subjektivních stížností na kognici,
2. objektivního narušení výkonu v neuropsychologických testech,
3. zachování aktivit denního života,
4. bez přítomnosti syndromu demence.

O narušeném výkonu pak hovoříme v případě, kdy pacient dosáhne v testech méně než 1,5 SD pod průměrem.

Stadiu MCI předchází tzv. preklinické stadium, kdy dochází k prvním patofyziologickým změnám mozku bez klinického korelátu (Nikolai, 2021). Přítomnost patologických proteinů je možné odhalit v preklinickém

Obr. 1. Historické vyobrazení vývoje mírné kognitivní poruchy



stadiu pomocí specifických biomarkerů, které představují rychlou a přesnou diagnostickou metodu (Obr. 2). Nicméně diagnostika Alzheimerovy nemoci (AD) pomocí těchto biomarkerů je v klinické praxi omezeně dostupná a může být nákladná a invazivní. Naopak neuropsychologické testy jsou levnější a neinvazivní, a proto mají v klinickém prostředí své místo. Neuropsychologické vyšetření navíc při vhodné interpretaci dosud nejlépe predikuje přechod pacienta do syndromu demence a ztrátu soběstačnosti a zároveň spoludefinuje klinicky významné známky jednotlivých onemocnění (Kiselica et al., 2020).

V současné době se usiluje o lepší a časnější identifikaci jednotlivých manifestací MCI v diagnostické praxi. Ve spojitosti s neurodegenerativními onemocněními je vyzdvihována i přítomnost časných změn v náladě (např. deprese), osobnosti a chování jako symptomů předcházejících kognitivní manifestaci MCI, a to nejen u behaviorální varianty frontotemporální demence (bvFTD). Tyto neuropsychiatrické symptomy jsou spojeny s vyšším rizikem institucionalizace a rychlejší progresí onemocnění. Predementní symptomatika tak může být charakterizována buďto behaviorálním profilem (změnami v chování a osobnosti), nebo kognitivním profilem (zhoršením poznávacích schopností – paměti, exekutivních funkcí atd.). Za tím účelem je

rozvíjen koncept mírné poruchy chování (Mild Behavioral Impairment, MBI), který postihuje časné změny v neuropsychiatrických funkcích v rámci rozvoje neurodegenerativních onemocnění (Ismail et al., 2021; Matušková et al., 2021) (Tab. 1).

Screeningové škály

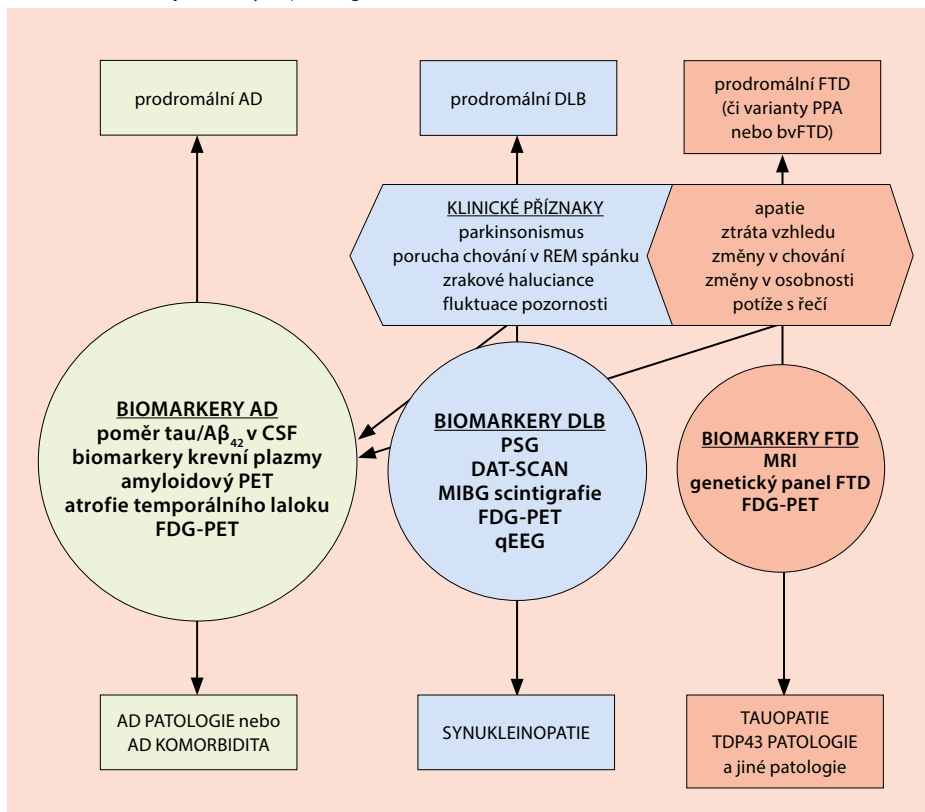
Diagnostika kognitivních poruch je časově náročná a v naší zemi problematická kvůli pomalé adaptaci citlivých diagnostických metod. Správná diagnóza je však podmínkou pro rozlišení demence od normálních projevů stárnutí, deprese nebo metabolických poruch a následnou včasnou symptomatickou léčbu. Screeningové testy mají svou nezastupitelnou roli v rychlém zhodnocení deficitů v orientaci a kognitivním fungování díky jejich časové nenáročnosti a jednoduchému použití. V další části textu však zdůrazníme důvody, proč screeningové testy nemohou být náhradou za specifitější neuropsychologické testy.

Nejrozšířenějším screeningovým testem kognitivních schopností je v českém prostředí i v zahraničí MMSE (Mini Mental State Examination). Navzdory jeho oblíbě je však nedostatečně citlivý v rozlišení mírné kognitivní poruchy od normálního kognitivního výkonu a demence (Arevalo-Rodriguez et al., 2021). Kvůli nízkému zastoupení paměťové do-

Tab. 1. Diagnostická kritéria Mírné poruchy chování (Mild Behavioral Impairment, MBI), dle Ismail et al., 2016; Nikolai et al., 2020

Změny v chování nebo osobnosti pozorované pacientem, pečovatelem nebo klinikem, s počátkem v pozdější fázi života (věk ≥ 50 let) a trvajících nepřetržitě nebo nárazově alespoň po dobu 6 měsíců. Tyto příznaky reprezentují jasně pozorovatelnou změnu ve srovnání s obvyklým chováním nebo osobností pacienta alespoň v jedné z následujících oblastí:
<ul style="list-style-type: none"> ■ poruchy motivace (apatie, nedostatek spontaneity, lhostejnost) ■ poruchy nálady (anxieta, dysforie, náladovost, euforie, iritabilita) ■ poruchy kontroly impulzů (agitace, desinhibice, hazardování, obsedantnost, perseverace, utilizační chování) ■ nevhodné sociální chování (nedostatek empatie, ztráta náhledu, nedostatek sociálního taktu, psychická rigidita, zvýraznění předchozích osobnostních rysů) ■ poruchy vnímání a obsahu myšlení (bludy, halucinace, iluze)
Chování je dostatečně závažné na to, aby způsobilo alespoň minimální postižení alespoň v jedné z následujících oblastí:
<ul style="list-style-type: none"> ■ interpersonální vztahy ■ další aspekty sociálního fungování ■ schopnost podávat výkon na pracovišti
U pacienta obecně není narušena soběstačnost nebo fungování v běžném životě, je schopen fungovat s minimální péčí nebo asistencí
Ačkoliv komorbidity mohou být přítomny, změny v chování nebo osobnosti nelze připsat jiné současné psychiatrické poruše (generalizovaná úzkostná porucha, těžká deprese, manická porucha nebo psychotické poruchy), traumatickým nebo jiným obecným příčinám nebo fyziologickým účinkům léků nebo medikace
Pacient nesplňuje kritéria syndromu demence (např. demence při Alzheimerově nemoci, frontotemporální demence, demence s Lewyho tělísky, vaskulární demence, jiná demence). Mírná kognitivní porucha může být diagnostikována současně s MBI

Obr. 2. Prolínání jednotlivých patologií v MCI



Až 80 % DLB má současně také patologii AD (komorbidita). Logopenická PPA pak nejčastěji progreduje do AD. Zkratky: AD – Alzheimerova nemoc; DLB – demence s Lewyho tělísky; FTD – frontotemporální demence; PPA – primárně progresivní afázie; bvFTD – behaviorální varianta frontotemporální demence; CSF – mozkomíšni mok; FDG-PET – pozitronová emisní tomografie využívající fluorodeoxyglukózu; PSG – polysomnografie; DAT-SCAN – zobrazení dopaminových transportérů; MIBG – metajodbenzylguanidin; qEEG – kvantitativní elektroencefalografie

mény a exekutivních funkcí není vhodnou metodou ani pro rychlý screening frontotemporální demence (FTD), AD, demence s Lewyho tělísky (DLB) (Arevalo-Rodriguez et al., 2021) a ani kognitivních poruch u Parkinsonovy nemoci (PD) (Škorvánek et al., 2017). Pro odhalení naMCI použití MMSE rovněž není doporučováno, oproti tomu MoCA (Montreal Cognitive Assessment) a DRS-2 (Mattisova škála demence) pro jejich vyšší zastoupení exekutivních funkcí v položkách (5 z 30 v MoCA oproti 1 z 30 v MMSE) jsou doporučované i pro účely vyšetření kognitivních poruch u PD (Škorvánek et al., 2017; Bezdíček et al., 2015).

Je třeba zdůraznit, že validizační studie u screeningových testů všeobecně reportují značně nadhodnocenou specifitu i senzitivitu porovnáním zdravých kontrol s patientskými skupinami. Specifita MMSE při záchytu MCI-AD je nejnižší u mladších osob s vyšším vzděláním a u starších osob s nižším vzděláním, pokud mají subjektivní kognitivní stížnosti (Chopard et al., 2015). Z tohoto důvodu může být u MOCA cut-off

pro MCI a demenci ve skutečnosti nižší, konkrétní číslo se však liší v závislosti na použitém výzkumném vzorku (Davis et al., 2021). Nejvhodnějším řešením je tak podle mnohých autorů využití normativních studií a zohlednění věku, vzdělání, nebo jiné demografické charakteristiky pacientů, ty však i navzdory kritice nejsou oficiální součástí norem (Chopard et al., 2015; Davis et al., 2021; Arevalo-Rodriguez et al., 2021). Česká verze testu MoCA je k dispozici volně ke stažení (Reban, 2006) a byla adaptována do češtiny i s normami pro vzdělání (Kopeček et al., 2017), normativní studie existuje v české verzi rovněž pro MMSE (Štěpánková et al., 2015) a Mattisovu škálu demence DRS-2 (Bezdíček et al., 2015).

Zkušený odborník by neměl považovat výsledky screeningových testů za definitivní. Cochrane databáze dokonce nedoporučuje jejich samostatné použití ať už pro klinické a nebo vědecké účely (Davis et al., 2021; Arevalo-Rodriguez et al., 2021). Všeobecným pravidlem zůstává, aby neuropsychologické testování pokrylo základní kognitivní

domény definované v diagnostických standardech pro jednotlivá neurodegenerativní onemocnění, které rovněž byly přejaty do statistických a diagnostických manuálů ICD 11 a DSM 5. Důležitou součástí diagnostiky je totiž pozorování nevyrovnaného výkonu v jednotlivých doménách a kompenzačních strategiích, které je s použitím screeningových testů možné zachytit jen velmi obtížně. Standardy psychologického testování doporučují používat mezinárodně ověřené standardizované neuropsychologické testy s lokální adaptací a validační či normativní studii. V tabulce 2a a 2b uvádíme přehled dostupných doporučovaných testů v diagnostice neurodegenerativních onemocnění. Jako nový standard pro vyšetření kognice v rámci neuropsychologického vyšetření je v Evropě zaváděna modifikace metody Uniform Data Set (Boccardi et al., 2022; Grazia et al., 2023).

Úkolem neuropsychologické diagnostiky je časně a validně stanovit kognitivní deficit na úrovni mírné kognitivní poruchy, proto jsou upřednostňovány moderní psychometrické přístupy ke zpřesnění detekce kognitivní poruchy. Významnou roli hrají například metody analyzující variabilitu kognitivní výkonnosti zdravých osob a její odlišnost u patientských skupin (Nikolai et al., 2023). Přehled možných psychometrických i klinických přístupů k diagnostice mírné kognitivní poruchy lze nalézt v práci Kiselici a kol. (2023).

Klinická a neuropsychologická diagnostika AD

AD je nejčastějším neurodegenerativním onemocněním, způsobující kognitivní poruchy a demenci (Lezak et al., 2012). Pro časnou diagnostiku je klíčové využití biochemických a funkčních zobrazovacích biomarkerů a komplexního neuropsychologického vyšetření (Jack et al., 2018).

V kognitivním profilu MCI u AD dominuje v časných stádiích výrazná porucha recentní paměti a učení a také pokles výbavnosti v oddáleném vybavení v porovnání s okamžitým vybavením. Poté následuje postižení ostatních kognitivních oblastí (Berron et al., 2020).

Významným prediktivním ukazatelem pro progresi do demence u skupiny paci-

Tab. 2a. Neuropsychologická baterie Uniform Data Set – verze 3 (česká verze v přípravě), vytvořeno podle Weintraub et al., 2018

Domény	Název testu
Celková závažnost demence	Montrealský kognitivní test (MoCA)
Paměť	Craftův příběh (Craft Story 21) – okamžitě a oddálené vybavení
Zrakově-prostorové schopnosti/Paměť	Bensonova komplexní figura (BCFT) – kopie a vybavení
Pozornost	Číselný rozsah (Number span) – popředu a pozpátku
Psychomotorické tempo	Test cesty (TMT) – část A
Exekutivní funkce	Test cesty (TMT) – část B
Jazykové funkce	Fonemická verbální fluence Sémantická verbální fluence – zvířata, zelenina Vícejazyčný test pojmenování (MINT)

Tab. 2b. Neuropsychologická baterie pro vyšetření kognice u Parkinsonovy choroby, vytvořeno podle Bezdíček et al., 2017

Domény	Název testu
Paměť	Reyův auditorně-verbální test učení (RAVLT) Krátký test zrakově-prostorové paměti (BVM-T-R)
Pozornost a pracovní paměť	Číselný rozsah (Digit span) – pozpátku Test cesty (TMT) – část A
Exekutivní funkce	Londýnská věž (Tower of London), sémantická verbální fluence – zvířata
Jazykové funkce	Bostonský test pojmenování (BNT), WAIS III- Podobnosti
Zrakově-prostorové schopnosti	Test orientace čar (JLO) Kresba hodin (Royall's CloX)

entů s MCI u AD jsou především testy, které se týkají hodnocení epizodické paměti (např. testy na seznam slov, logická paměť), dále neverbální analogie epizodických testů paměti jako Rey-Osterriethova komplexní figura (ROCF), Krátký zrakově-prostorový test paměti (BVM-T-R) aj. Vhodnými testy k záchytu specifické poruchy paměti se zdají být testy založené na principu paměťové vazby (Rebzt et al., 2013) a nebo paradigmatu kontrolovaného učení a vybavení s vodítky, jako je Free and Cued Selective Reminding Test (Teichmann et al., 2017; Urbanová et al., 2015). Citlivým markerem může být rovněž test sémantické verbální fluence, například diskrepance verbální fluence, a rozdíl ve výkonu v lexikální a sémantické verbální fluenci, může negativně predikovat progresi demence u pacientů s MCI (Vaughan et al., 2018). Pacienti se skórem diskrepance pod mediánem pro tuto skupinu vykazují výrazně kratší dobu do konverze. Rozdíly mezi hrubými skóry ukázaly, že u MCI, stejně jako u pacientů s lehkou a středně těžkou AD,



- ✓ Neuroprotektivní a protizánětlivý účinek^{1,2}
- ✓ Zlepšuje cerebrální mikrocirkulaci³
- ✓ Nevvolává steal-effect³
- ✓ 3x denně 10 mg³



Cavinton[®]

VINPOCETINE[®]

Forte

CAVINTON a CAVINTON FORTE Složení: vinpocetinum 5 mg nebo 10 mg v jedné tabletě. **Indikace:** symptomatická léčba cerebrovaskulárních poruch různého původu: ischemická hypoperfuze, různé formy ischemických hypoperfuzních stavů, vaskulární demence. Snížení psychických a neurologických následků poruchy prokrvení mozku. **Dávkování:** obvykle se užívá třikrát denně 5-10 mg (15-30 mg). Tablety se užívají vždy po jídle. Nemocní s renálním nebo jaterním onemocněním mohou být léčeni obvyklými dávkami. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na složky přípravku. Tablety obsahují laktosu. **Upozornění:** doporučuje se kontrolovat EKG u nemocných se syndromem prodloužení QT intervalu nebo při současně léčbě přípravky, které mohou prodloužit úsek QT vyvolat. **Těhotenství a kojení:** vzhledem k nedostatku údajů je kontraindikováno podávání v těhotenství a kojení. **Nežádoucí účinky:** méně časté: euforická nálada, bolest hlavy, závrať, somnolence, hypotenze, nevolnost, pocit sucha v ústech, abnormální diskomfort, pocit tepla, pokles krevního tlaku, zvýšení systolického tlaku, pokles diastolického tlaku, abnormální rychlost sedimentace červených krvinek. **Interakce:** Vzácně popsána potenciace hypotenzivního účinku alfametyldopy vinpocetinem. V zásadě se doporučuje opatrnost při současném podávání vinpocetinu s léky působícími na CNS, s antiarytmiky a při anti-koagulační léčbě. **Balení:** CAVINTON 50 tablet v blistru, CAVINTON FORTE 30 a 90 tablet v blistru. **Držitel registrace:** Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Maďarsko **Registrační čísla:** CAVINTON 83/496/92-S/C, CAVINTON FORTE 83/365/07-C. **Datum schválení:** CAVINTON 21. 8. 1992 CAVINTON FORTE 13. 6. 2007 Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. **Přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíše, se, seznamte se se Souhrnem informací o přípravku.**

Reference: 1. Zhang Y shuai, Li J dong, Yan C. An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. European Journal of Pharmacology. 2018;819(November 2017):30-4. 2. Jeon KI, Xu X, Aizawa T, Lim JH, Jono H, Kwon DS, et al. Vinpocetine inhibits NF-κB-dependent inflammation via an IKK-dependent but PDE-independent mechanism. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2010;107(21):9795-800. 3. SPC přípravku Cavinton Forte

bylo diskrepanční skóre významně nižší než u kontrolní skupiny, což naznačuje větší zhoršení sémantické fluence (Marra et al., 2021).

Klinická a neuropsychologická diagnostika FTD

V článku se věnujeme pouze behaviorální variantě FTD. Nonfluentní/agramatickou, sémantickou a logopenickou variantou FTD se podrobněji zabývá Cséfalvai a kol. (2020).

Neuropsychologický profil u bvFTD je charakterizován jak osobnostními změnami a poruchami chování (disinhibice, apatie, ztráta empatie, kompulzivní chování atd.), tak exekutivní dysfunkcí s relativním ušetřením paměťových a zrakově-prostorových funkcí (Rascovsky et al., 2011).

U pacientů s bvFTD jsou za nejvíce senzitivní a specifické považovány testy fonemické slovní produkce (verbální fluence) a testy inhibice (např. Stroopův test) (Rascovsky et al., 2002; Rascovsky et al., 2007), tedy testy pokrývající více kognitivních domén. V současné době se upozorňuje na to, že pacienti s bvFTD mají horší výsledky také v testech epizodické paměti, i když jejich výkony většinou bývají lepší než u pacientů s AD (Rusina et al., 2021). Ke snížení vlivu frontálního laloku na výkon v testech paměti se doporučuje v diferenciální diagnostice AD a bvFTD používat testy s paradigmatem kontrolovaného učení a vybavení s efektem nápovědy, kdy pacienti s bvFTD mají často obdobně nízký výkon ve volném vybavení, ale na rozdíl od pacientů s AD výrazně profitují z nápovědy (Teichmann et al., 2017; Urbanová et al., 2014). Pacienti s bvFTD také mohou často používat neefektivní strategie, kdy při oddáleném vybavování reprodukuje slova v podobném pořadí, ve kterém je slyšeli, místo efektivnější organizace do shluků (Glosser et al., 2002). Rascovsky a kol. (2008) zjistili, že pacienti s patologicky ověřenou FTD dosahují horších výsledků v Mattisově škále demence, konkrétně v subskále iniciace/perseverace a koncepcí než pacienti s patologicky ověřenou AD. Ukazuje, že kombinace vysoce citlivých testů může optimalizovat přesnost diferenciální diagnostiky AD a bvFTD a může být efektiv-

nější než použití jednotlivých testů (Garcia-Gutierrez et al., 2022).

Klinická a neuropsychologická diagnostika DLB

Vyšetření kognitivních funkcí hraje v klinické praxi důležitou úlohu i u synukleinopatií, především pak u DLB, která je po AD druhou nejčastější příčinou neurodegenerativních demencí. Relativně nedávno pak byla stanovena výzkumná diagnostická kritéria pro prodromální fázi DLB – MCI-LB, kdy se vedle MCI objevuje alespoň jeden z hlavních klinických příznaků (porucha chování v REM spánku, vizuální halucinace, parkinsonismus, fluktuace pozornosti) (McKeith et al., 2020).

Kognitivní profil MCI-LB je charakterizován především narušením zrakově-prostorových schopností, exekutivních funkcí, psychomotorického tempa a pozornosti. Mohou se objevit i problémy s pamětí, ty jsou však většinou spojeny s deficitem v dalších kognitivních doménách. Narušení paměti u těchto pacientů může být také způsobeno poměrně častou smíšenou patologií, kdy se vedle synukleinopatie objevuje i patologie AD (McKeith et al., 2020). Pro MCI-LB jsou typické i kognitivní fluktuace, kdy lze sledovat při longitudinálním testování vysokou variabilitu ve výkonu (Matar et al., 2020). Významnou roli u DLB rovněž hraje časná narušení neuropsychiatrických funkcí, zejména v podobě apatie a přítomnosti poruch vnímání (zejména zrakových).

Na kognitivní rozdíly mezi MCI-AD a MCI-LB se zaměřila studie Ciafonové a kol. (2022). Mezi těmito dvěma skupinami nejlépe rozlišovaly testy psychomotorického tempa (TMT A, Symboly-kódování (WAIS-III)) a exekutivních funkcí (poměr mezi TMT A a B). Kromě diferenciální diagnostiky může být kognitivní vyšetření důležité i při predikci progresu do demence. Longitudinální studie van de Beekové (2020) ukázala, že hlavním prediktorem progresu z MCI-LB do DLB byl deficitní výkon v testech pozornosti (Opakování čísel, TMT A, Stroopův test slova a barvy).

Vzhledem k častým hybným komplikacím u pacientů s DLB a synukleinopatiemi obecně se doporučuje zařazovat testy s motorickou komponentou obezřetně a spíše

v časnějších stádiích nemoci. Martini a kol. (2020) se ve své studii zaměřili na pacienty s DLB a PD-D a zjistili, že pro pacienty s pokročilým stupněm demence je příliš obtížné TMT A i B, JLO, i Stroopův test a není vhodné je v těchto případech používat. Tento výzkum dále ukázal, že pacienti s DLB dosahovali ve srovnání s PD-D horších výkonů v ROCF a sémantické fluenci.

Klinická a neuropsychologická diagnostika PD

Kognitivní vyšetření je důležité i v případech PD. Současné výzkumy totiž ukazují, že přibližně 20 % pacientů s PD má MCI již v době diagnózy, ještě před zahájením léčby (Aarsland et al., 2021). Dle metaanalýzy Wallace a kol. (2022) mezi PD-NC a PD-MCI nejlépe rozlišují testy vizuální paměti a vizuospeciálních schopností. V českém prostředí se na tvorbu kognitivní baterie pro PD-MCI zaměřil Ondřej Bezdíček a kol. (2017). Ve své studii zjistili, že nejlépe mezi PD-NC a PD-MCI rozlišuje test exekutivních schopností Londýnská věž. Dobrou diskriminační validitu má i TMT, Opakování čísel pozpátku, Podobnosti (WAIS-III), Bostonský test pojmenování a RAVLT Oddálené vybavení. Nedávná metaanalýza longitudinálních studií (Wallace et al., 2022) také ukázala, že prediktorem progresu z PD-MCI do PD-D mohou být především výsledky z testů exekutivních funkcí. Dalšími prediktory mohou být pak verbální fluence, pracovní paměť a psychomotorické tempo a vizuální reprodukce. Důležitost kognitivního vyšetření u Parkinsonovy nemoci podtrhuje skutečnost, že některé formy léčby PD, jako je například metoda hluboké mozkové stimulace nebo nasazení agonistů Levodopy, jsou v terénu již mírné kognitivní poruchy rizikové pro rozvoj závažnějších psychických stavů, jako je demence či delirium.

Závěr

Neuropsychologické vyšetření zůstává zlatým standardem pro diagnostiku klinických známek rozvoje neurodegenerativních onemocnění. Úkolem neuropsychologického vyšetření je co nejdříve a spolehlivě identifikovat rozvoj kognitivního deficitu či neuropsychiatrických příznaků u neurodegenerativních onemocnění, zároveň hraje roli také při identifikaci rizikových pacientů již v preklinic-



Znovu se probouzet do jasných dnů...

Brintellix[®]
vortioxetin

O krok dál v léčbě deprese

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU. NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: Brintellix 5 mg potahované tablety, Brintellix 10 mg potahované tablety, Brintellix 15 mg potahované tablety, Brintellix 20 mg potahované tablety a Brintellix 20 mg/ml perorální kapky, roztok. **LÉČIVÁ LÁTKA:** Jedna potahovaná tableta obsahuje vortioxetini hydrobromidum, což odpovídá vortioxetinum 5 mg (pro Brintellix 5 mg), 10 mg (pro Brintellix 10 mg), 15 mg (pro Brintellix 15 mg) a 20 mg (pro Brintellix 20 mg), jeden ml roztoku obsahuje vortioxetini lactas, což odpovídá vortioxetinum 20 mg, jedna kapka odpovídá vortioxetinum 1 mg (pro Brintellix 20 mg/ml perorální roztok, kapky). **INDIKACE:** Brintellix je indikován k léčbě depresivních epizod u dospělých. **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Úvodní a doporučená dávka je 10 mg jednou denně, užitá perorálně s jídlem nebo nalačno. Starší pacienti ≥ 65 let: Úvodní dávka je 5 mg jednou denně. **Pediatrická populace (< 18 let):** Nemá se používat. **Ukončení léčby:** Aby se zabránilo výskytu příznaků z vysazení, lze zvážit postupné snižování dávky. Pro specifická doporučení týkající se harmonogramu snižování dávky u pacientů léčených přípravkem Brintellix však nejsou k dispozici dostatečné údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Současné užívání s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) nebo selektivními MAO-A inhibitory. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko sebevraždy, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. U pacientů se záchvaty v anamnéze, případně nestabilní epilepsii, má být léčba zahájena s opatrností. Pacienti musí být sledováni pro případné známky a příznaky serotoninového syndromu nebo neuroleptického maligního syndromu. Brintellix by měl být používán s opatrností u pacientů s anamnézou mánie/hypománie. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, je nutno léčbu tímto přípravkem ukončit. Pacienti léčení antidepresivy, včetně vortioxetinu, mohou rovněž zaznamenat pocity agresivity, hněvu, agitovanosti a podrážděnosti. Stav pacienta i stav onemocnění musí být bedlivě monitorován. Při užívání antidepresiv se serotonergním účinkem, včetně vortioxetinu, byly hlášeny vzácné poruchy krvácení (ekchymóza, purpura, gastrointestinální nebo gynekologické krvácení) a vzácně byla pozorována hyponatremie. V souvislosti s užíváním antidepresiv, včetně vortioxetinu, byl hlášen výskyt mydriázy. Tento mydriatický účinek může vést k zúžení komorového úhlu oka a následně zvýšení nitroočního tlaku a glaukomu s uzavřeným úhlem. Je třeba postupovat s opatrností u pacientů s poruchou ledvin a jater. Brintellix 20 mg/ml perorální kapky, roztok obsahuje 85 mg alkoholu (96% ethanol) v jednom ml, což odpovídá 10,1 % obj. **INTERAKCE:** Je třeba opatrnosti při podání v kombinaci s inhibitory MAO, MAO-A, (moklobemid), MAO — reverzibilní neselektivní (linezolid), MAO-B ireverzibilní selektivní (selegilin, rasagilin), serotonergní působícími léčivými přípravky, s přípravky snižujícími práh pro vznik záchvatů, lithiem, tryptofanem, těžkou tekčovinou, perorálními antikoagulanty, antiagregancií a přípravky převážně metabolizovanými enzymy CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a cytochromem P450. U pacientů, kteří užívali vortioxetin, byly hlášeny falešně pozitivní výsledky testů používajících metodu enzymové imunanalýzy ke stanovení přítomnosti metadonu v moči. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Podání těhotným ženám pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převáží nad potenciálním rizikem pro plod. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku. **SCHOPNOST RIDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. S ohledem na hlášené nežádoucí účinky, např. závratě, je doporučena opatrnost pacientů. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nežádoucí účinky byly zpravidla mírné nebo střední intenzity a vyskytly se během prvních dvou týdnů léčby. Účinky byly obvykle přechodné a nevedly obvyčejně k ukončení terapie. Velmi časté: nauzea. Časté: abnormální sny, závratě, diaree, obštipace, zvracení, dyspepsie, pruritus, hyperhidróza. Méně časté: tremor, rozmazané vidění, návaly horka, noční pocení. Vzácné: mydriáza (která může vést k akutnímu glaukomu se zvýšeným komorovým úhlem). **Není známo:** anafylaktická reakce, hyperprolaktinémie, hyponatremie, serotoninový syndrom, bolest hlavy, krvácení (včetně kontuze, ekchymózy, epistaxe, gastrointestinálního nebo vaginálního krvácení), angioedém, urtikarie, vyrážka, insomnie, agitovanost a agresivita. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **VELIKOST BALENÍ:** 28 potahovaných tablet (5 mg a 10 mg), 98 potahovaných tablet (10 mg), 98 potahovaných tablet (15 mg), 98 potahovaných tablet (20 mg) a 15 ml ve skleněné lahvičce (perorální kapky, roztok 20 mg/ml). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Zkušenosti s předávkováním omezené. Doporučena symptomatická léčba a odpovídající monitoring. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** H.Lundbeck A/S, Ørttilavej 9, 2500 Valby, Dánsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** tablety — EU/1/13/891/002, 010, 012, 021, 029 030, perorální kapky, roztok — EU/1/13/891/036. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU SPČ:** 10. 1. 2024. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE ZKRÁCENÉ INFORMACE:** 17. 1. 2024. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek Brintellix předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách www.lundbeck.cz a www.sukl.cz.

ké fázi onemocnění před plným rozvinutím kognitivních příznaků. Klíčový je pak výběr vhodných a senzitivních testů. Při vyšetření je také důležité věnovat pozornost subjektivním

kognitivním stížnostem pacientů a odlišit je od projevů deprese či úzkosti (Nikolai, 2021), kdy může být nápomocný rozhovor s pacientem a jeho blízkou osobou.

Práce byla podpořena AZV projektem NU20-04-00294 a také projektem LX22NPO5107 (MŠMT): European Union-Next Generation EU.

LITERATURA

- Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):47.
- Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(7).
- Beek M, Steenoven I, Zande JJ, et al. Prodromal Dementia With Lewy Bodies: Clinical Characterization and Predictors of Progression. *Mov Disord*. 2020;35(5):859-867. doi:10.1002/mds.27997.
- Berron D, Van Westen D, Ossenkuppele R, et al. Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease. *Brain*. 2020;143(4):1233-1248. doi:10.1093/brain/awaa068.
- Bezďicek O, Michalec J, Nikolai T, et al. Clinical Validity of the Mattis Dementia Rating Scale in Differentiating Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease and Normative Data. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;39(5-6):303-311. doi:10.1159/000375365.
- Bezďicek O, Sulc Z, Nikolai T, et al. A parsimonious scoring and normative calculator for the Parkinson's disease mild cognitive impairment battery. *Clin Neuropsychol*. 2017;31(6-7):1231-1247. doi:10.1080/13854046.2017.1293161.
- Boccardi M, Monsch AU, Ferrari C, et al. Harmonizing neuropsychological assessment for mild neurocognitive disorders in Europe. *Alzheimer's & dementia*. 2022;18(1):29-42.
- Chopard G, Puyraveau M, Binetruy M, et al. Spectrum effect and spectrum bias in the screening test performance for amnesic mild cognitive impairment: What are the clinical implications? *J Alzheimers Dis*. 2015;48(2):385-393.
- Ciafone J, Thomas A, Durcan R, et al. Neuropsychological Impairments and Their Cognitive Architecture in Mild Cognitive Impairment (MCI) with Lewy Bodies and MCI-Alzheimer's Disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2022;28(9):963-973. doi:10.1017/S1355617721001181.
- Cs  falvay Z, Bajtořova R, Keller J, et al. Primary progressive aphasia. *Cesk Slov Neurol N*. 83/116(3):226-239. doi:10.14735/amcsnn2020226.
- Davis DH, Creavin ST, Yip JL, et al. Montreal Cognitive Assessment for the detection of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(7).
- Garcia-Gutierrez F, Delgado-Alvarez A, Delgado-Alonso C, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease and behavioural variant frontotemporal dementia with machine learning-aided neuropsychological assessment using feature engineering and genetic algorithms. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2022;37(2):gps.5667. doi:10.1002/gps.5667.
- Glosser G, Gallo JL, Clark CM, Grossman M. Memory encoding and retrieval in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2002;16(2):190-196. doi:10.1037/0894-4105.16.2.190.
- Grazia A, Altomare D, Preis L, et al. Feasibility of a standard cognitive assessment in European academic memory clinics. *Alzheimer's & Dementia*. 2023;19(6):2276-86.
- Ismail Z, McGirr A, Gill S, et al. Mild Behavioral Impairment and Subjective Cognitive Decline Predict Cognitive and Functional Decline. *J Alzheimers Dis JAD*. 2021;80(1):459-469. doi:10.3233/JAD-201184.
- Ismail Z, Smith EE, Geda Y, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & Dementia*. 2016;12(2):195-202.
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- Kiselica AM, Karr JE, Mikula CM, et al. Recent Advances in Neuropsychological Test Interpretation for Clinical Practice. *Neuropsychology Review*. 2023;1:1-31. doi:10.1007/S11065-023-09596-1.
- Kiselica AM, Webber TA, Bengel JF. Using multivariate base rates of low scores to understand early cognitive declines on the uniform data set 3.0 Neuropsychological Battery. *Neuropsychology*. 2020;34(6):629.
- Kopecek M, Stepankova H, Lukavsky J, et al. Montreal cognitive assessment (MoCA): Normative data for old and very old Czech adults. *Applied Neuropsychology: Adult*. 2017;24(1):23-9.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, et al. *Neuropsychological Assessment*. OUP USA. 2012.
- Marra C, Piccininni C, Masone Iacobucci G, et al. Semantic Memory as an Early Cognitive Marker of Alzheimer's Disease: Role of Category and Phonological Verbal Fluency Tasks. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(2):619-627. doi:10.3233/JAD-201452.
- Martini A, Weis L, Schifano R, et al. Differences in cognitive profiles between Lewy body and Parkinson's disease dementia. *J Neural Transm*. 2020;127(3):323-330. doi:10.1007/s00702-019-02129-2.
- Matar E, Ehgoetz Martens KA, Halliday GM, et al. Clinical features of Lewy body dementia: insights into diagnosis and pathophysiology. *J Neurol*. 2020;267(2):380-389. doi:10.1007/s00415-019-09583-8.
- Matuskova V, Ismail Z, Nikolai T, et al. Mild behavioral impairment is associated with atrophy of entorhinal cortex and hippocampus in a memory clinic cohort. *Frontiers in aging neuroscience*. 2021;13:643271.
- McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020;94(17):743-755. doi:10.1212/WNL.0000000000009323
- Nikolai T. Neuropsychologicke aspekty preklinickeho a prodromalniho stadia Alzheimerovy nemoci. Published online 2021.
- Nikolai T, Kuřka M, Trnka R. Neuropsychiatricke prznaky a kreativita u neurodegenerativnich onemocneni. *Ceskoslovenska psychologie*. 2020;64(5).
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183-194.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456. doi:10.1093/BRAIN/AWR179.
- Rascovsky K, Salmon D, Hansen L, et al. Distinct cognitive profiles and rates of decline on the Mattis Dementia Rating Scale in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2008;14(3):373-383. doi:10.1017/S135561770808051X.
- Rascovsky K, Salmon DP, Hansen LA, et al. Disparate letter and semantic category fluency deficits in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2007;21(1):20-30. doi:10.1037/0894-4105.21.1.20.
- Rascovsky K, Salmon DP, Ho GJ, et al. Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology*. 2002;58(12):1801-1808. doi:10.1212/WNL.58.12.1801.
- Reban J. Montrealsky kognitivnı test (MoCA): prinos k diagnostice predemencı. *es Geriatr Rev*. 2006;4:224-229.
- Rentz DM, Parra Rodriguez MA, Amariglio R, et al. Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: A selective review. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(6):1-10. doi:10.1186/ALZRT222/FIGURES/5.
- Rusina R, Matej R, Cs  falvay Z, et al. Frontotemporal dementia. *es Slov Neurol Neurochir*. 2021;84/117(1):9-29. doi:10.48095/cccsnn20219.
- řkorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, et al. Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2018;33(2):208-218. doi:10.1002/mds.27233.
- řtepankova H, Nikolai T, Lukavsky J, et al. Mini-mental state examination – eska normativnı studie. *Cesk Slov Neurol N*. 2015;78(111):1.
- Teichmann M, Epelbaum S, Samri D, et al. Free and Cued Selective Reminding Test – accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer's and neurodegenerative diseases: a large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD). *Alzheimers Dement*. 2017;13(8):913-923. doi:10.1016/j.jalz.2016.12.014.
- Urbanova M, Vyhnalek M, Nikolai T, et al. Validita Testu 16 slov pro diferencalnı diagnostiku demence Alzheimerova typu a behavioralnı formy frontotemporalnı demence. *Cesk Slov Neurol N*. 2014;110(5):576-81.
- Vaughan RM, Coen RF, Kenny R, et al. Semantic and Phonemic Verbal Fluency Discrepancy in Mild Cognitive Impairment: Potential Predictor of Progression to Alzheimer's Disease: Verbal fluency discrepancy in MCI. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(4):755-759. doi:10.1111/jgs.15294.
- Wallace ER, Segerstrom SC, Van Horne CG, et al. Meta-Analysis of Cognition in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment and Dementia Progression. *Neuropsychol Rev*. 2022;32(1):149-160. doi:10.1007/s11065-021-09502-7.
- Weintraub S, Besser L, Dodge HH, et al. Version 3 of the Alzheimer Disease Centers' neuropsychological test battery in the Uniform Data Set (UDS). *Alzheimer disease and associated disorders*. 2018;32(1):10.

Objednejte si
ZDARMA náš
diagnostický set.



NĚKTERÉ VZÁCNÉ NEMOCI JSOU JIŽ LÉČITELNÉ.

Pojďte hledat s námi vzácnou diagnózu.

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, Dejvice, 160 00 Praha 6
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, e-mail: cz-info@sanofi.com
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2300059-2.0-10/2023.

sanofi

Terapie roztroušené sklerózy zaměřená na B-lymfocyty: od teorie po dekádu ocrelizumabu v praxi

MUDr. Dominika Štátná, Ph.D.¹, MUDr. Jana Seňavová^{2,3}, prof. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.¹

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

²I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

³BIOCEV, 1. LF UK v Praze

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitně podmíněné onemocnění, v jehož etiopatogenezi hrají spolu s T-lymfocyty a rezidentními buňkami CNS podstatnou roli i B-lymfocyty. Zásadním důkazem je výborná efektivita terapie cílící na molekulu CD20 přítomnou na jejich povrchu. První lék z tohoto ranku schválený v našich podmínkách, ocrelizumab, má již desetiletou historii, ve které prokázal skvělou adherenci, perzistenci a vysokou účinnost jak u pacientů s relaps-remitentní, tak primárně-progresivní RS. Jeho hojné využití a četné benefity potvrzují i data z českého registru ReMuS. Vzhledem k předpokládanému mechanismu trvalé imunoprese vedoucí ke zhoršení protiinfekční i protinádorové imunity je však třeba pacienty nadále bedlivě sledovat.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, B-lymfocyty, ocrelizumab, účinnost, bezpečnost, těhotenství, chorobu-modifikující terapie, anti-CD20, adherence, perzistence.

B-lymphocyte-targeted MS therapy: from theory to a decade of ocrelizumab in practice

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease in which B-lymphocytes, alongside T-lymphocytes and resident CNS cells, play a crucial role in etiopathogenesis. A pivotal demonstration of B-lymphocytes' significance is the remarkable efficacy of CD20-targeted therapies. Ocrelizumab, the first such drug approved in our conditions, has a decade-long history of excellent adherence, persistence and high efficacy in both patients with relapsing-remitting and primary-progressive MS. Its widespread use and numerous benefits are confirmed also by data from the Czech ReMuS registry. However, its mechanism of sustained immunosuppression, potentially impairing anti-infective and anti-tumor immunity, necessitates continued patient monitoring to ensure safety.

Key words: multiple sclerosis, B-lymphocytes, ocrelizumab, efficacy, safety, pregnancy, disease-modifying therapy, anti-CD20, adherence, persistence.

Klíčem jsou B-lymfocyty, nebo ne?

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitně podmíněné onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Za klíčové faktory její etiopatogeneze byly dlouhou dobu považovány abnormálně polarizované

subsety Th1 a Th17-lymfocytů. Postupem času se nicméně začaly objevovat důkazy o komplexnosti imunitních dějů zprostředkujících RS a důležitost vzájemných interakcí jak mezi infiltrujícími T- i B-lymfocyty, tak rezidentními buňkami CNS. Za hlavního viníka tkáňového poškození jsou pak dle součas-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

Not applicable.

Conflict of interest:

D. Státná received financial support for conference travel and/or speaker honoraria from Novartis, Biogen, Merck, Janssen-Cilag, Roche, and Pfizer. J. Seňavová has no conflict of interest to disclose. D. Horáková received compensation for travel and/or speaker honoraria and/or consultant fees from Biogen, Novartis, Merck, Bayer, Sanofi, Roche, and Teva, as well as support for research activities from Biogen.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

D. Státná: Conceptualization, Writing – Original Draft. J. Seňavová: Writing – Original Draft. D. Horáková: Conceptualization, Writing – Review & Editing.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(2):124-129

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.011>

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2024

Článek přijat k publikaci: 24. 2. 2024

MUDr. Dominika Štátná, Ph.D.

dominika.statna@vfn.cz

ných poznatků považovány B-lymfocyty. Již od počátku nemoci formují na mozkových plenách a v perivaskulárních prostorech organizované lymfatické struktury připomínající terciární lymfatické folikuly a poškozují CNS prostřednictvím prezentace antigenu, ovlivněním dalších složek imunitního systému, sekrece prozánětlivých cytokinů, solubilních neurotoxických faktorů a produkce autoprotiátů (prokazatelných přítomností zvýšené koncentrace imunoglobulinů a oligoklonálních pásov v likvoru). Připomeňme však, že po antigenní stimulaci B-lymfocyt ke své plné aktivaci vyžaduje řadu podpůrných signálů, které poskytují zejména Th2-lymfocyty. I ty ve vznikajících terciárních lymfoidních folikulech tkání CNS nalezneme. Pouze v přítomnosti T-lymfocytů dokáže B-lymfocyt optimálně klonálně expandovat, zajistit procesy izotypového přepnutí, procesy somatické mutace a vyžrát do stadia plazmatické buňky produkující protilátky (Cree et al., 2022; Krejsek, 2023; Stastna et al., 2022).

Terč jménem CD20

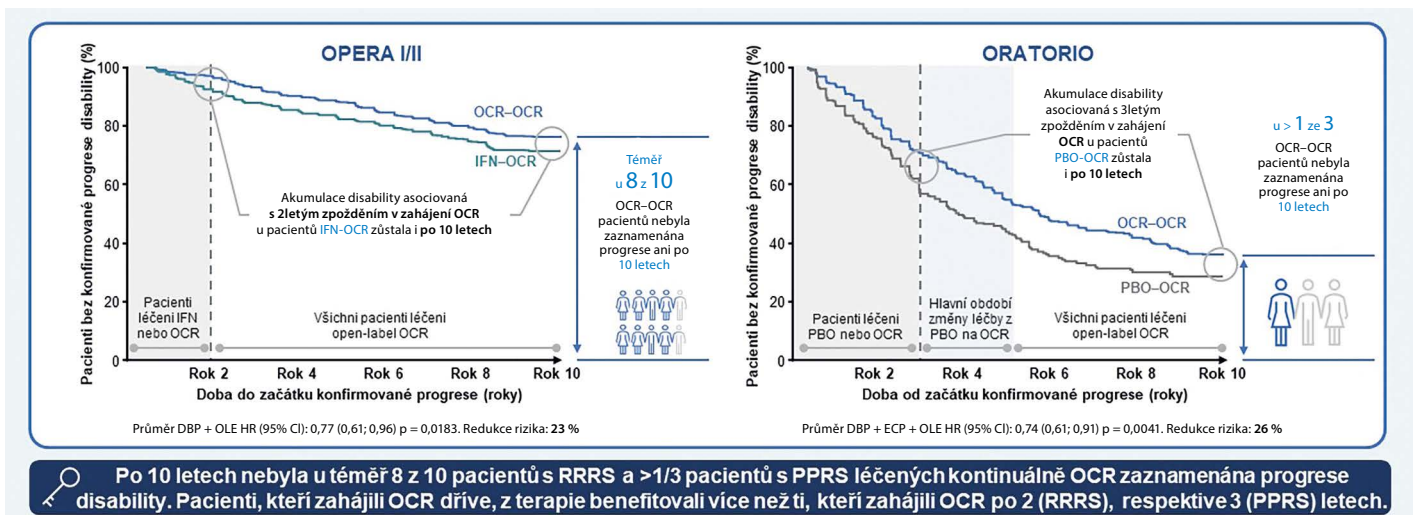
Mnohoúrovňové zapojení B-lymfocytů do rozvoje poškozujícího zánětu je popsáno v řadě experimentálních i klinicky orientovaných prací. Pravděpodobně nejsilnějším důkazem o významném zapojení B-lymfocytů do etiopatogeneze RS je však mimořádná účinnost léčiv, jež na B-lymfocytární systém cílí. Vysoce specificky ovlivňují B-lymfocyty biologika, která rozpoznávají molekulu

CD20. Ta je v diferenciaci B-lymfocytů vyjádřena od stadia pozdního pro-B-lymfocytu a její exprese se během diferenciace zvyšuje. Maxima exprese je dosaženo na paměťových B-lymfocytech. Především paměťové B-lymfocyty jsou navíc rezervoárem viru Epstein-Barr, jednoho ze zásadních rizikových faktorů rozvoje a potenciálně aktivity RS (Bjornevik et al., 2022; Calabresi, 2017). Molekula CD20 naopak není vyjádřena na časných diferenciálních stupních a na terminálně diferencovaných plazmatických buňkách. Ačkoliv je molekula CD20 považována za liniově-specifickou pro B-lymfocyty, existují také důkazy o její expresi i na malé frakci zralých T-lymfocytů ve zvýšeném podílu přítomné u pacientů s RS. Vysvětlením může být proces tzv. trogocytózy, která umožňuje přenos části biomembrán mezi imunitními buňkami, jež jsou v těsném kontaktu (Krejsek, 2023; Ochs et al., 2022).

Molekula CD20 je v membráně lymfocytů pevně zakotvena a na rozdíl od jiných membránových molekul se nevyskytuje v solubilní podobě. Pro tyto vlastnosti se stala již v roce 1993 cílem chimérické monoklonální protilátky rituximabu, látky zprvu využívané zejména v hematologii k léčbě lymfoproliferativních onemocnění vycházejících ze stadia zralého B-lymfocytu (Grillo-López, 2003). První klinická studie zabývající se efektem terapie cílící na molekulu CD20 na RS byla zahájena přibližně před 20 lety a v roce 2008 byla v klinických pokusech účinnost ri-

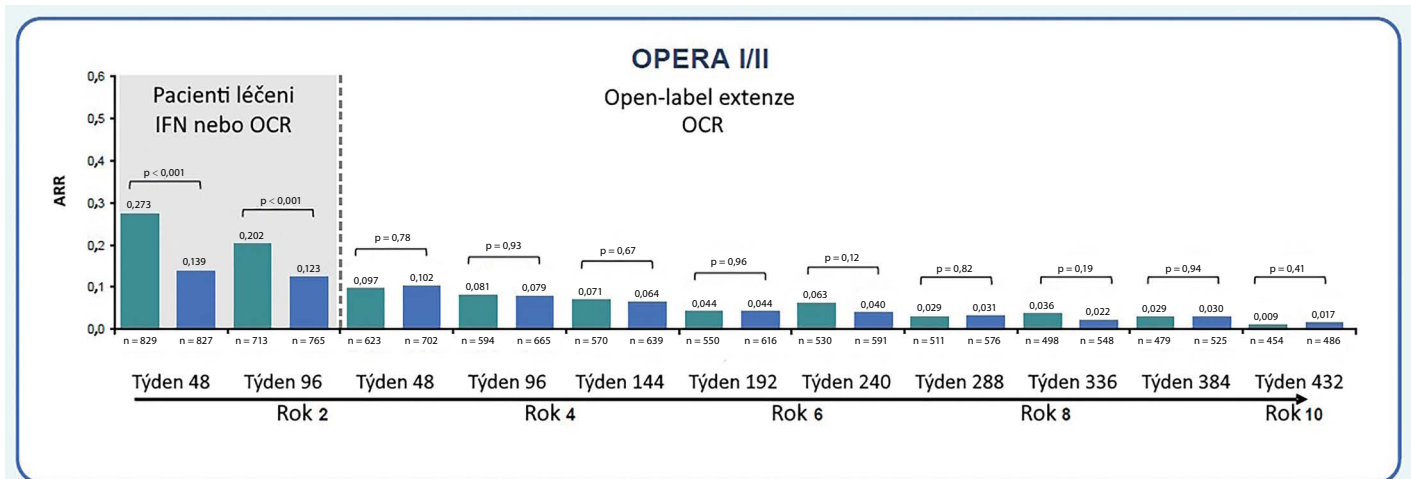
rituximabu v této populaci prokázána. První zpráva o účinnosti ocrelizumabu, humanizované monoklonální anti-CD20 protilátky, přišla v roce 2010. O rok později společnost Genentech oznámila, že dvě třetiny pacientů s relaps-remitentní RS (RRRS) byly po téměř dvouleté léčbě bez aktivity nemoci ve smyslu relapsů, magneticko-rezonanční (MR) aktivity i progresu (Kappos et al., 2011). Mohlo tak dojít k zahájení dvou klinických studií fáze 3 – OPERA I a OPERA II. Ty hodnotily u pacientů s RRRS ocrelizumab vůči interferonu β -1a. U pacientů léčených ocrelizumabem došlo v 96. týdnu ve srovnání s pacienty léčenými interferonem ke snížení ročního počtu relapsů (ARR) o 47 % a ke zpomalení progresu postižení o 33 % (Hauser et al., 2017). Následně došlo i na klinickou studii fáze 3 hodnotící ocrelizumab proti placebo u pacientů s primárně progresivní RS (PPRS) – ORATORIO. Do větve s ocrelizumabem bylo zařazeno 488 pacientů, do větve s placebem 244. Relativní riziko progresu disability potvrzené po 12, respektive 24 týdnech bylo sníženo u skupiny léčené ocrelizumabem oproti placebo o 24, respektive 29,6 % (Montalban et al., 2017). Ocrelizumab se tak v roce 2018 stal nejen první schválenou léčbou zaměřenou primárně na ovlivnění B-lymfocytů u pacientů s RRRS v České republice, ale i první hrazenou chorobu modifikující terapií (disease-modifying therapy – DMT) pro pacienty s PPRS. Další zlom nastal v roce 2022, kdy se ocrelizumab stal první vysoce účinnou DMT (high-efficacy

Obr. 1. Konfirmovaná 48týdenní progresse při léčbě ocrelizumabem dle Kurtzkeho stupnice postižení (EDSS)



INF – interferon β -1a; OCR – ocrelizumab; DBP – double-blind period = dvojitě zaslepená fáze; OLE – open-label extenze; PBO – placebo; ECP – extended controlled period = prodloužené kontrolované období

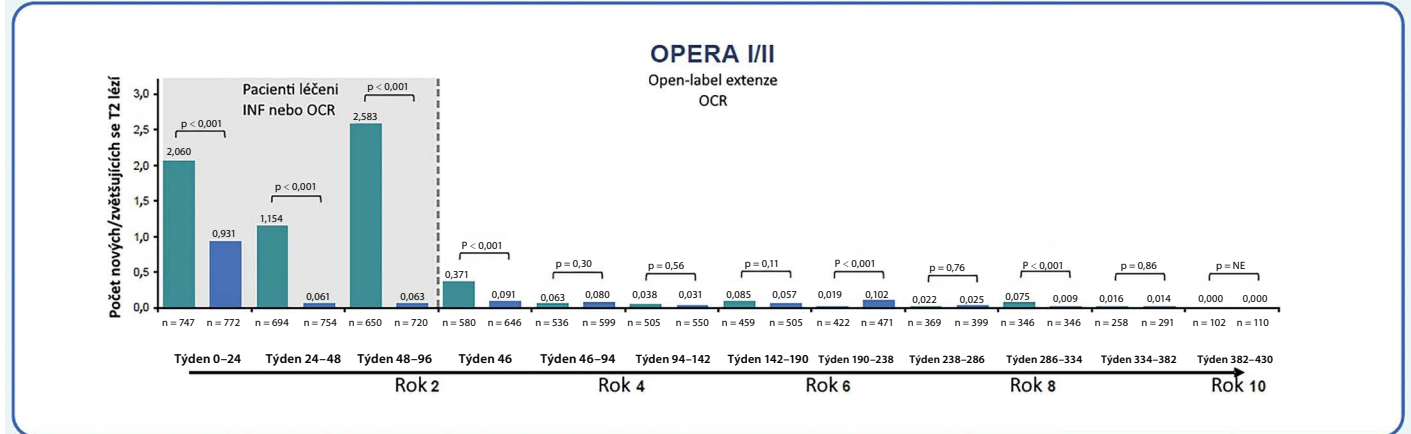
Obr. 2. Roční výskyt relapsů (ARR) v průběhu studií OPERA I/II a jejich extenze



Po 10 letech kontinuální terapie OCR odpovídala ARR (0,017) výskytu jednoho relapsu za 60 let. ARR klesala od nasazení OCR až do 10. roku terapie.

INF – interferon β-1a; OCR – ocelizumab; zelený sloupec: skupina INF->OCR; modrý sloupec: skupina OCR->OCR

Obr. 3. Výskyt nových/zvětšujících se T2 lézí v průběhu studií OPERA I/II a jejich extenze



Během 10 let kontinuální terapie ocelizumabem došlo u pacientů s RRRS k téměř úplnému potlačení MR aktivity ve smyslu nových/zvětšujících se T2 lézí. Tento efekt se objevil i u pacientů iničiálně léčených interferonem, a to krátce po nasazení ocelizumabu.

INF – interferon β-1a; OCR – ocelizumab; zelený sloupec: skupina INF->OCR; modrý sloupec: skupina OCR->OCR; RRRS – relaps-remitentní roztroušená skleróza; MR – magnetická rezonance

DMT – HE-DMT) hrazenou u pacientů s RRRS již po první dokumentované a zaléčené atace, a to v případě přítomnosti negativních MR prognostických markerů (T1 gadolinium enhancující léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze). Infratentoriální nebo spinální léze se přitom týká až 80 % pacientů s RS (Dekker et al., 2020). U většiny pacientů se tak otevřel zcela nový terapeutický prostor umožňující intenzivní zásah již v zárodku nemoci.

V dalším vývoji anti-CD20 biologik následně došlo i v České republice ke schválení humánní protilátky – ofatumumabu (Šťastná et al., 2023). V USA pak začal relativně recentně být využíván chimérický ublituximab (Boldrini et al., 2023).

Ocelizumab: prověřen desetiletím

Sledování efektu a bezpečnosti ocelizumabu, kterým je v současnosti léčeno celosvětově více než 300 000 pacientů s RS (Hellwig et al., 2023), pokračovalo i po publikování výše uvedených výsledků. V roce 2023 byla uveřejněna dlouhodobá data z extenzí studií OPERA i ORATORIO. Po deseti letech nebyla zaznamenána 48týdenní konfirmovaná progresse u osmi z deseti pacientů s RRRS a u více než třetiny pacientů s PPRS (Obr. 1). U pacientů s RRRS také po celou dobu sledování docházelo k pozvolnému poklesu ARR až k hodnotě 0,017, což odpovídá výskytu jednoho relapsu za 60 let (Obr. 2). Významný

byl rovněž pokles výskytu nových a zvětšujících se T2 lézí na MR (Obr. 3). V obou extenzích pak platilo, že benefity terapie ocelizumabem byly větší u pacientů, kterým byla léčba nasazena již od počátku. Doba k 48týdenní konfirmované progresi onemocnění se časným zahájením oddálila u pacientů s RRRS o 9,5 roku (ve srovnání s pacienty první dva roky léčenými interferonem), u pacientů s PPRS o 1,6 roku (ve srovnání s pacienty první tři roky léčenými placebem) (Weber et al., 2023). Tato zjištění tak přispěla do stále se rozšiřujícího ranku potvrzujícího benefity využití HE-DMT hned v úvodu nemoci (Hrnciarova et al., 2023; Simonsen et al., 2021; Spelman et al., 2021).

Bezpečnost především

Efektivita terapie je důležitá, nesmíme však zapomínat na otázku bezpečnosti – nezbytnou podmínku jakékoliv terapie. V originální studii OPERA I se alespoň jeden nežádoucí účinek objevil u 80 %, ve studii OPERA II u 85 % a ve studii ORATORIO u 95 % pacientů. Nejčastěji se jednalo o infuzní reakce, chřipkové příznaky, infekce horních cest dýchacích, močové infekce a bolest hlavy. Závažné infekce se ve studiích OPERA vyskytovaly u 1,3 % pacientů léčených ocrelizumabem, respektive 2,9 % pacientů léčených interferonem. Ve studii ORATORIO pak u 6,2 % pacientů léčených ocrelizumabem a 5,9 % pacientů ve skupině s placebem. Oportunní infekce se ve zmiňovaných studiích nevyskytly. Dobrou bezpečnost potvrdila i data již relativně dlouhodobá (z let 2008–2020). V extenzi studií OPERA se výsledky nelišily od originálních studií. Nejčastějšími nežádoucími událostmi byly infuzní reakce, infekce, bolest hlavy a bolesti zad. Závažné nežádoucí události se vyskytly dokonce číselně (nikoliv statisticky signifikantně) častěji ve větvi s interferonem. I pokles koncentrace imunoglobulinu G odpovídal datům z originálních studií, tedy pohyboval se kolem 3 % ročně. Některé práce sice naznačují možnou asociaci nízké hladiny imunoglobulinů s výskytem závažných infekcí, u naprosté většiny pacientů se však koncentrace pohybovaly nad spodní hranicí normy. Medián replace B-lymfocytů (na $0,08 \times 10^9/L$) v periferní krvi byl po přerušení léčby 71,9 týdnů. Koncentrace T-lymfocytů zůstaly v průběhu sledování konstantní (Dorfuss et al., 2023; Kappos et al., 2023). I přes tato příznivá data je třeba riziko infekce nebagatelizovat, a to jednak s ohledem na mechanismus účinku, jednak s ohledem na data z reálné klinické praxe, ve které jsou léčeni i pacienti starší a zatížení komorbiditami. A ty se ukázaly dle rozsáhlé analýzy vycházející z dat dánského národního registru být u pacientů ležených anti-CD20 terapií spolu s dobou trvání nemoci a vyšším stupněm neurologického postižení nezávislým rizikovým faktorem infekcí s nutností hospitalizace (Oksbjerg et al., 2021). Data z českého, ale i dalších národních registrů, pak ukázala v případě této terapie vyšší riziko těžšího průběhu covidu-19 (Stastna et al., 2021).

Fakticky nejvýznamnějším zaznamenaným nežádoucím účinkem u pacientů na terapii ocrelizumabem byly v originálních studiích malignity. Obecná incidence malignit se sice od epidemiologických dat u pacientů s RS nelišila, incidence nejčastější malignity, karcinomu prsu, však lehce vyšší byla (Hauser et al., 2017; Kappos et al., 2011; Kingwell et al., 2012; Nielsen et al., 2006; Montalban et al., 2017). Byť předchozí sledování naznačovala disproportčně vyšší výskyt karcinomu prsu, recentní práce vyhodnocující jak sedmiletá, tak až jedenáctiletá data vyšší riziko u žen léčených ocrelizumabem ve srovnání s typickou populací RS nepotvrdila (Hauser et al., 2021; Kappos et al., 2023). Vzhledem k přepokládanému mechanismu trvalé imunosuprese vedoucí ke zhoršení protinádorové imunity, je však třeba pacienty upozornit, že nelze toto riziko plně vyloučit, byť se zdá nízké (Elišák, 2022). Dalším důležitým potenciálním nežádoucím účinkem je imunitně podmíněná kolitida. Ta se sice nevyskytla v originálních studiích, nicméně recentně publikovaný přehledový článek popisuje záchyt 38 případů s mediánem výskytu osm měsíců po zahájení terapie ocrelizumabem (Kim et al., 2023). Pro vyhodnocení míry rizika tohoto nežádoucího účinku, stejně jako zmiňovaných malignit a infekcí, je třeba další sledování v ještě delším časovém intervalu, a to i v reálné praxi, ve které jsou podmínky často odlišné od těch v klinických studiích (Šťastná et Horáková, 2023).

V neposlední řadě je pak nutno zmínit i bezpečnost léčby v období gravidity. Dosud nejrozsáhlejší publikovaná data (3 253 těhotenství, 1 888 se známým výsledkem) neukázala ani u dětí pacientek exponovaných ocrelizumabu v šesti měsících před otěhotněním, ani u dětí pacientek exponovaných ocrelizumabu v době gravidity, vyšší výskyt nežádoucích událostí v souvislosti s graviditou či kongenitálních abnormalit ve srovnání s běžnou i RS populací. Co se sledování novorozenců a kojenců (celkem 226) exponovaných matek týče, za zmínku stojí snad jen šest (4,7 %) případů snížené koncentrace B-lymfocytů, a to bez dalších konsekvencí ve sledovaném období (Hellwig et al., 2023).

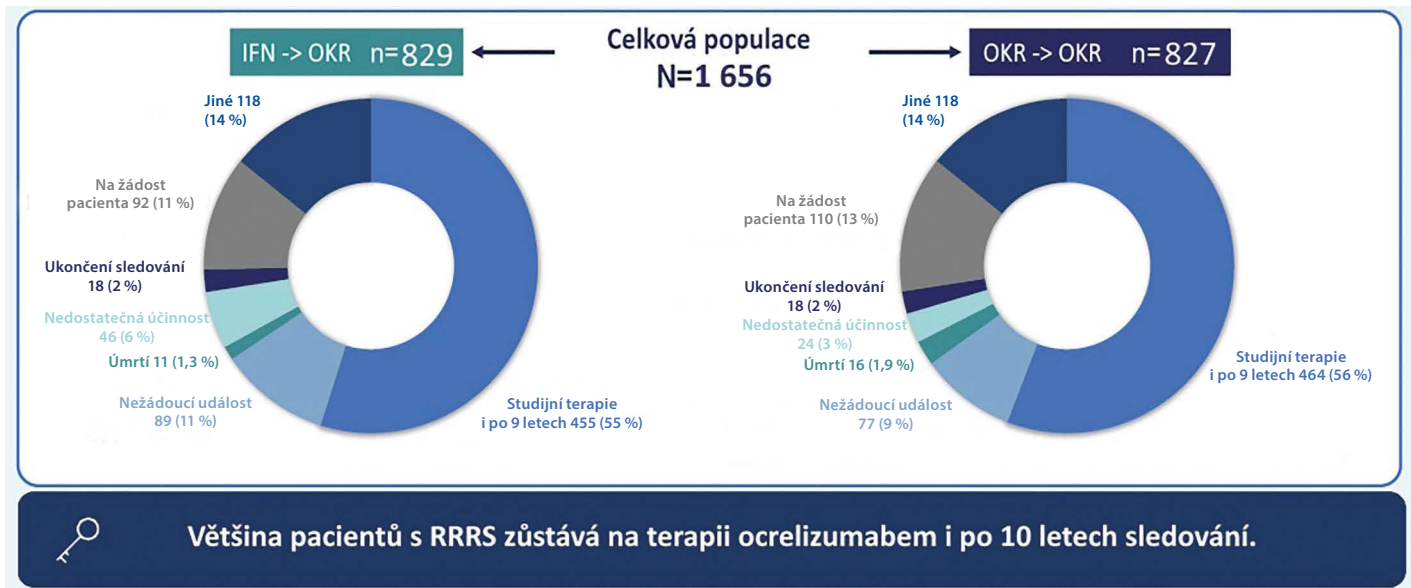
Adherence a perzistence na jedničku

Výběr vhodného léku na RS musí zohlednit řadu individuálních faktorů. Vedle prognostických markerů, reprodukcí plánů a komorbidit je to také osobnost pacienta, styl života a jeho preference. Nesmíme zapomínat, že efektivita DMT je ovlivněna i adherencí k terapii a perzistencí. Je zřejmé, že léky, které pacient neužívá, nemohou účinkovat. Špatná nebo žádná adherence a perzistence tak mohou mít za následek selhání léčby s dlouhodobými komplikacemi a progresí nemoci, což se mimo jiné odrazí i ve zvýšených nákladech na zdravotní péči. V tomto ohledu přináší ocrelizumab ve srovnání s většinou ostatních DMT značnou výhodu. Je podáván pouze dvakrát ročně, a navíc ve zdravotnickém zařízení, tedy jeho podání lze dobře kontrolovat. Do americké analýzy hodnotící adherenci a perzistenci jednotlivých DMT bylo mezi dubnem 2017 a zářím 2018 zahrnuto celkem 4 587 pacientů (1 319 léčených ocrelizumabem, 1 051 injekční DMT, 1 876 perorální DMT a 341 ostatními intravenózními DMT). Ve skupině pacientů léčených ocrelizumabem byl nejnižší podíl těch, kteří po 12 měsících léčbu ukončili (8 % oproti 28 %, 32 % a 43 % u jiných intravenózních, perorálních a injekčních přípravků), a nejvyšší průměrná hodnota podílu pokrytých dní (proportion of days covered – PDC – počet dní, kdy měl pacient k dispozici léky bez překryvu doby, kdy měl léky ještě z předchozí preskripce; 93 % oproti 76 %, 74 % a 69 %) (Engmann et al., 2021; Šťastná et Horáková, 2023). Výbornou perzistenci potvrzuje u ocrelizumabu také extenze studií OPERA I a II. Po deseti letech zůstává na terapii touto DMT 55 % původně terapeuticky naivních pacientů (Obr. 4).

Co je doma, to se počítá

Klinické studie jsou prováděny v arteficiálních podmínkách. Pro vyhodnocení adherence a perzistence, ale i obrazu terapie v národním kontextu a bezpečnosti léčby v široké populaci jsou zásadní data z reálné klinické praxe. Ta v České republice poskytuje registr ReMuS (Stastna et al., 2023). Dle jeho výstupu k 31. 12. 2022 bylo k 1. 1. 2022

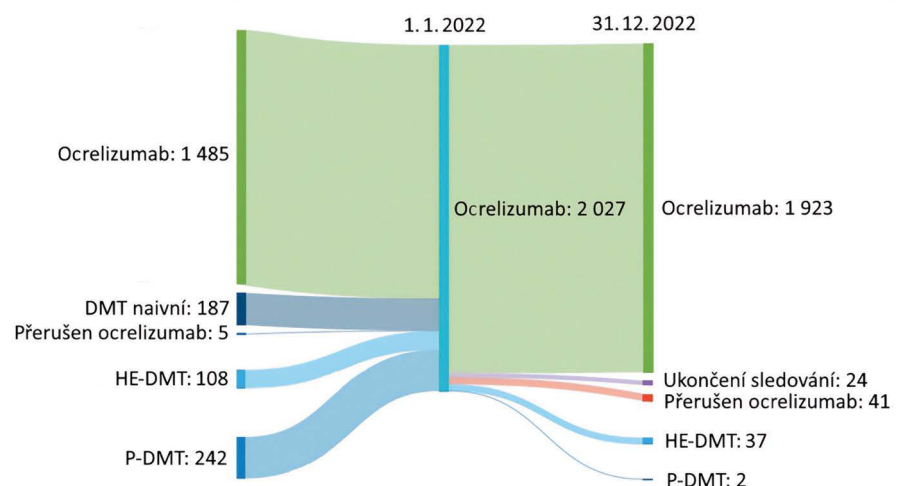
Obr. 4. Perzistence po deseti letech a důvody ukončení sledování/terapie ve studiích OPERA I, II a jejich extenzi



INF – interferon β-1a; OCR – ocrelizumab

léčeno ocrelizumabem 1 485 sledovaných pacientů. V tomto roce pak dalších 187 terapeuticky naivních pacientů ocrelizumab zahájilo, 108 pacientů změnilo terapii na ocrelizumab z jiné HE-DMT a 242 pacientů ze základní DMT. U pěti pacientů byla v roce 2022 léčba ocrelizumabem zahájena znovu. Na konci roku 2022 se pak ocrelizumabem léčilo 1 923 pacientů (z celkového počtu 14 537 pacientů léčených DMT). Celkem 37 z původně léčených pak během popisovaného roku změnilo terapii na jinou HE-DMT a dva pacienti byli deeskalováni na základní DMT. U 41 pacientů byla terapie přerušena, u 24 pacientů bylo ukončeno sledování (Obr. 5) (Šťastná et Horáková, 2023).

Obr. 5. Počet pacientů v registru ReMus léčených v roce 2022 ocrelizumabem a jejich předchozí a následující chorobu-modifikující terapie



DMT – disease-modifying therapy = chorobu modifikující terapie; HE-DMT – high-efficacy disease-modifying therapy = vysoce účinná chorobu modifikující terapie; P-DMT – platformy disease-modifying therapy = základní chorobu modifikující terapie

Cílení na B-lymfocyty se vyplácí

Na konci 20. století by se většina neurologů dívala na lék na RS cílící primárně na B-lymfocyty přinejmenším velmi skepticky. Časy se ale mění. Anti-CD20 terapie si ve stále se rozšiřujícím portfoliu léků našla rychle svoje místo a její využití se rozhodně nejeví být na ústupu, ba naopak. Ocrelizumab se svou již dekadou ověřenou vysokou účinností, adhe-

cí a perzistencí nachází využití jak u pacientů předléčených, tak u pacientů terapeuticky naivních. Tam se jeho efektivita jeví být nejlepší. Tito pacienti však mají vyhlídku i vícere desítky let trvající léčby s možností výskytu již známých (zejména infekčních) i dosud nepozorovaných nežádoucích účinků. Zapomínat proto nesmí-

me na bezpečnostní kontroly a pečlivou a dlouhodobou monitoraci s průběžným přehodnocováním terapeutické strategie.

Práce byla podpořena grantem MZ ČR -RVO-VFN64165 a výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio Neuroscience.

LITERATURA

1. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* (New York, N.Y.). 2022;375(6578):296-301. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABJ8222>.
2. Boldrini VO, Mader S, Kümpfel T, et al. Ublituximab: A new FDA-approved anti-CD20 mAb for relapsing forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2023;75. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2023.104733>.

3. Calabresi PA. B-Cell Depletion – A Frontier in Monoclonal Antibodies for Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):280-282. <https://doi.org/10.1056/NEJME1614717>.
4. Cree BAC, Oksenberg JR, Hauser SL. Multiple sclerosis: two decades of progress. *The Lancet. Neurology*. 2022;21(3):211-214. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00040-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00040-0).
5. Dekker I, Sombekke MH, Balk LJ, et al. Infratento-

6. Derfuss T, Weber M, Hughes R, et al. Serum Immunoglobulin Levels and Risk of Serious Infections in the Pivotal Phase III Trials of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis and Their Open-Label Extensions [abstract 65]. *Mult Scler J*. 2023;25:20-21.

7. Elišák M. Ocrelizumab – dlouhodobé údaje o účinnosti a bezpečnosti v reálné klinické praxi u pacientů s relaps remittentní roztroušenou sklerózou. *Neurol. praxi*. 2022;23(3):233-237.

8. Engmann NJ, Sheinson D, Bawa K, et al. Persistence and adherence to ocrelizumab compared with other disease-modifying therapies for multiple sclerosis in U.S. commercial claims data. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2021;27(5):639-649. <https://doi.org/10.18553/JMCP.2021.20413>.

9. Grillo-López AJ. Rituximab (Rituxan/MabThera): the first decade (1993-2003). *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2003;3(6):767-779. <https://doi.org/10.1586/14737140.3.6.767>.

10. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):221-234. <https://doi.org/10.1056/NEJM0A1601277>.

11. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;97(16):E1546-E1559. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012700>.

12. Hellwig K, Oreja-Guevara C, Vukusic S, et al. Pregnancy and Infant Outcomes in Women Receiving Ocrelizumab for the Treatment of Multiple Sclerosis: Analysis of the Largest Available Outcomes Database [P061]. 9th JointECTRIMS ACTRIMS Meeting. 2023.

13. Hrnčiarova T, Drahota J, Spelman T, et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2023;76. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104803>.

14. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2011;378(9805):1779-1787. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8).

15. Kappos L, Traboulsee A, Li DKB, et al. Ocrelizumab expo-

sure in relapsing-remitting multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. *Journal of Neurology*. 2023. <https://doi.org/10.1007/S00415-023-11943-4>.

16. Kim T, Brinker A, Croteau D, et al. Immune-mediated colitis associated with ocrelizumab: A new safety risk. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2023;29(10):1275-1281. <https://doi.org/10.1177/13524585231195854>.

17. Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, et al. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain A Journal of Neurology*. 2012;135(Pt 10):2973-2979. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWS148>.

18. Krejske J. Biologika anti CD20 modulaci zralých B lymfocytů účinně tlumí poškozující zánět u nemocných s roztroušenou sklerózou. Na způsobu podání biologika záleží? *Remedia*. 2023.

19. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):30-31. <https://doi.org/10.1056/NEJM0A1606468>.

20. Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, et al. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. *International Journal of Cancer*. 2006;118(4):979-984. <https://doi.org/10.1002/IJC.21437>.

21. Ochs J, Nissimov N, Torke S, et al. Proinflammatory CD20+ T cells contribute to CNS-directed autoimmunity. *Science Translational Medicine*. 2022;14(638). <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.ABI4632>.

22. Oksbjerg NR, Nielsen SD, Blinksberg M, et al. Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:102988. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102988>.

23. Simonsen CS, Flemmen HØ, Broch L, et al. Early High Efficacy Treatment in Multiple Sclerosis Is the Best Predictor of Future Disease Activity Over 1 and 2 Years in a Norwegian

Population-Based Registry. *Frontiers in Neurology*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.693017>.

24. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurology*. 2021;78(10):1197-1204. <https://doi.org/10.1001/JAMANEURO.2021.2738>.

25. Stastna D, Drahota J, Lauer M, et al. The Czech National MS Registry (ReMuS): Data trends in multiple sclerosis patients whose first disease-modifying therapies were initiated from 2013 to 2021. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechia*. 2023. <https://doi.org/10.5507/BP.2023.015>.

26. Štastná D, Horáková D. Dekáda terapie cílené na B lymfocyty aneb adherence a perzistence okrelizumabu na jedničku. *Multiple Sclerosis NEWS*. 2023;9(2):23-28.

27. Stastna D, Menkyova I, Drahota J, et al. Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder and COVID-19: A pandemic year in Czechia. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;54:103-104. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103104>.

28. Stastna D, Menkyova I, Horakova D. Okrelizumab již od první ataky roztroušené sklerózy – milník v úhradových kritériích. *Neurol. praxi*. 2022;23(4):312-316. <https://doi.org/10.36290/neu.2022.030>.

29. Štastná D, Menkyová I, Horáková D. Vysoce účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy? *Neurol. praxi*. 2023;24(1):40-44. <https://doi.org/10.36290/NEU.2022.068>.

30. Weber M, Kappos L, Hauser S, et al. The Patient Impact of 10 Years of Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: Long-Term Data from the Phase III OPERA and ORATORIO Studies [Poster P302]. 9th JointECTRIMS ACTRIMS Meeting. 2023.

ON-LINE KURZ

Úskalí klasické imunosupresivní léčby

OBSAH KURZU

- ▶ **Současná a nová léčba myasthenie gravis: praxe a výzvy**
MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA, MUDr. Magda Horáková
- ▶ **Eculizumab v terapii thymom-asociované myasthenie**
MUDr. Magda Horáková, MUDr. Viktória Kokošová, prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA
- ▶ **Kazuistika k diskuzi** – MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.
- ▶ **Farmakorezistentní myastenik s thymomem** – MUDr. Jana Junkerová
- ▶ **Novinky v léčbě myasthenia gravis** – MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.

ODBORNÝ GARANT:

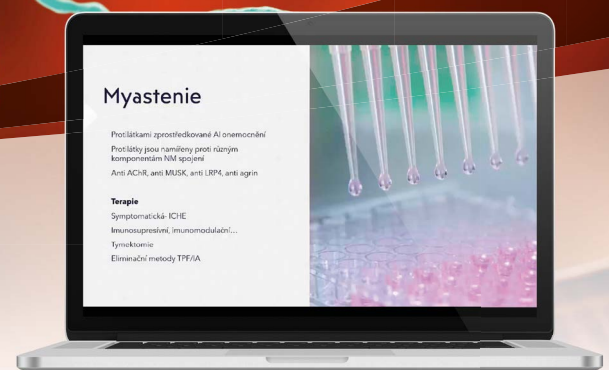
MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA

POŘADATEL: Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Neurologickou klinikou LF MU
a FN Brno, Neuromuskulárním centrem ERN

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
listopad 2023
až říjen 2024
dostupný na
online.solen.cz



Tapentadol hydrochlorid v léčbě akutní a chronické bolesti

MUDr. Marek Hák, Ph.D.

Centrum léčby bolesti, Brno

Medicinecare, s. r. o., Brno

Tapentadol hydrochlorid je nové silné opioidní analgetikum, které řadíme mezi tzv. atypické opioidy. Princip účinku spočívá nejenom ve vazbě na opioidní receptory, ale ovlivňuje i zpětné vychytávání noradrenalinu. To mu dává unikátní vlastnosti. Má velmi dobrý efekt i u neuropatické bolesti, vyniká nízkým výskytem nežádoucích účinků. Díky malé vazbě na plazmatické bílkoviny a obcházením systému CYP 450 tapentadol hydrochlorid minimálně vstupuje do lékových interakcí. Tapentadol hydrochlorid je dostupný jak v retardované formě, tak i ve formách s rychlým nástupem účinku.

Klíčová slova: tapentadol hydrochlorid, akutní bolest, chronická bolest, bezpečnost, nežádoucí účinky, neuropatická bolest.

Tapentadol hydrochloride in treating acute and chronic pain

Tapentadol hydrochloride is a novel, potent opioid analgesic that is classified as an atypical opioid. The principle of action consists not only in binding to opioid receptors, but also in affecting noradrenaline reuptake. This lends the drug unique properties. It has a very good effect in neuropathic pain, with an outstandingly low rate of adverse effects. Due to its low binding to plasma proteins and bypassing the CYP450 system, tapentadol hydrochloride is only minimally involved in drug interactions. Tapentadol hydrochloride is available both in retarded release formulation and in formulations with a rapid onset of action.

Key words: tapentadol hydrochloride, acute pain, chronic pain, safety, adverse effects, neuropathic pain.

Úvod

Bolest je jedním z prvních vjemů, s nímž se člověk ve svém životě setkává a který ho doprovází po celou dobu jeho existence. Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, WHO) i Mezinárodní organizace pro studium bolesti (International Association for the Study of Pain, IASP) definují bolest jako „nepříjemný sensorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či možným poškozením tkání, nebo zážitek, který je v termínech takového poškození popisován; bolest je vždy subjektivní“.

Chronická bolest patří k nejrozšířenějším medicínským problémům současnosti

s výrazným socio-ekonomickým dopadem. Prevalence chronické bolesti v ekonomicky vyspělých státech se udává kolem 20 %. Frekvence výskytu chronické bolesti v jednotlivých evropských zemích se liší jen mírně. Jedna z mála celoevropských studií, provedená v roce 2006 v 15 evropských zemích a v Izraeli, prokázala, že 19 % dospělého obyvatelstva má zkušenosti s dlouhodobou bolestí. Studie ze severovýchodních zemí hovoří o 24,2% výskytu chronické bolesti v Norsku a 20,2% výskytu ve Švédsku. Nejnižší výskyt je ve Španělsku, Irsku a ve Velké Británii (12–30 %), nejvyšší naopak v Itálii, Polsku a v Norsku (26–30 %). Toto procento se v důsledku stár-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(2):130-134

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.009>

Článek přijat redakcí: 4. 12. 2023

Článek přijat k publikaci: 1. 2. 2024

MUDr. Marek Hák, Ph.D.

marek.hakl@volny.cz

nutí populace postupně zvyšuje (Breivik et al., 2006; Müller-Schwefe, 2011).

Obdobné výsledky vykazují i studie prováděné u populace v České republice; jedno z mála českých sledování uvádí, že bolest je příčinou asi 20 % návštěv u praktického lékaře (Skála, 2008).

Dělení chronické bolesti

Nociceptivní bolest

Nociceptivní bolest vzniká podrážděním nociceptorů zahrnujících nocisenzory (volná nervová zakončení ve tkáních, která se aktivují pouze při bolestivé stimulaci), mechanosenzory (Vaterova-Paciniho tělíska) a polymodální receptory (reagují na teplo a na chlad). Podle umístění receptorů rozlišujeme bolest somatickou a viscerální. K nociceptivní bolesti řadíme bolesti pohybového aparátu (osteoartrózy, artritidy, degenerativní změny páteře), bolesti vnitřních orgánů a většinu stavů akutní bolesti. Ve farmakoterapii nociceptivní bolesti jsou léky první volby analgetika.

Neuropatická bolest

Neuropatická bolest je způsobena lézí nebo dysfunkcí somtosenzorického nervového systému. Podle lokalizace poškození dělíme neuropatickou bolest na centrální, vznikající poškozením centrálního nervového systému (CNS), a periferní, která vzniká v důsledku periferní nervové léze.

Podle jiného dělení rozlišujeme neuropatickou bolest stimulovanou a bolest spontánní. Mezi stimulované bolesti patří alodynii (bolest vyvolaná podnětem, který ji za normálních okolností nevyvolává) a hyperalgezie (snížení prahu pro bolest v postižené oblasti). Spontánní bolestivé stavy dělíme podle průběhu v čase na kontinuální, intermitentní a paroxysmální. Neuropatická bolest je obvykle ohraničena příslušnou inervační oblastí a bývá spojena se senzitivním deficitem, hyperpatii a alodynii. Neuropatická bolest může časově navazovat na neurogenní lézi, stejně tak se však může objevit s časovou prodlevou. Pacienti nejčastěji charakterizují bolest jako ostrou, palčivou, vystřelující nebo bodavou. Velmi často se uvádí noční zhoršení bolesti.

Psychogenní bolest

U psychogenní bolesti převažuje psychická komponenta. Především u depresivních poruch a některých neuróz je bolest somatickou projekcí primárních obtíží. Nejčastěji si pacienti stěžují na bolesti břicha a zad. Základ léčby tvoří psychofarmaka a psychotherapie.

Smíšená bolest

Smíšená bolest zahrnuje stavy, na kterých se podílí více předchozích typů bolesti. V praxi se nejčastěji setkáváme se syndromem bolesti po neúspěšné operaci bederní páteře (Failed Back Surgery Syndrome, FBSS). V oblasti zad trpí pacienti nociceptivní složkou bolesti, v distribuční oblasti postižených nervových kořenů naopak převažuje složka neuropatická. Mezi možné etiologické komponenty patří epidurální fibróza a adhezivní arachnoiditida. Léčba se odvíjí od převažující účasti jednotlivých složek, je často velmi složitá a uplatňují se zde i metody intervenční (kaudální blokády, neuromodulace).

Akutní bolest

Akutní bolest trvá krátkodobě (řádově dny a týdny) a je z biologického hlediska účelná, protože má význam signálu nemoci a nebezpečí a ukazuje na narušení integrity organismu. Při vyšší intenzitě však akutní bolest představuje pro organismus velkou psychickou zátěž. K akutní bolesti je nutno přistupovat velmi razantně, v opačném případě se rozvíjí nepříznivé patofyziologické změny a prohlubuje se stres se všemi důsledky. Efektivně vedená „léčba“ akutní bolesti má preventivní význam z hlediska přechodu do chronické bolesti. Na rozdíl od chronické bolesti je akutní bolest relativně dobře ovlivnitelná, k jejímu odstranění zpravidla vede kauzální léčba zaměřená na úpravu poškození spolu s účinnou symptomatickou analgetickou léčbou.

Nociplastická bolest

Novým termínem v dělení bolesti je nociplastická bolest. Jedná se o bolest, která vzniká v mozku díky jeho plasticitě. Její patofyziologie je obtížně vysvětlitelná, vzniká například u fibromyalgického syndromu nebo u chronického únavového syndromu.

Chronická bolest

Chronická bolest patří k nejrozšířenějším medicínským problémům současnosti s výrazným socio-ekonomickým dopadem. Jak již bylo zmíněno, chronická bolest se ve vyspělých ekonomických zemích vyskytuje v relativně velkém procentu. Zatímco akutní bolest je symptomem probíhající nemoci, chronická bolest je nemocí samou o sobě – syndromem.

Léčba chronické bolesti zahrnuje kombinaci farmakologických a nefarmakologických léčebných postupů. Základem dobré léčby bolesti je důkladná anamnéza bolesti, zahrnující intenzitu, lokalizaci, projekci, vyvolávající nebo zhoršující příčiny, charakter bolesti. Obzvláštní důraz je kladen na farmakologickou anamnézu, fyzikální vyšetření a znalosti všech vyskytujících se onemocnění.

U dlouhodobější intenzivní bolesti s pouhou farmakoterapií zpravidla nevystačíme; je třeba zvolit multidisciplinární a multioborový přístup zahrnující spolupráci odborníků různých specializací. V léčbě uplatňujeme kombinaci farmakoterapie a nefarmakologických léčebných metod, jako jsou intervenční léčebné postupy, psychotherapie, rehabilitace a další.

Multidisciplinární přístup v léčbě bolesti zahrnuje následující složky:

Opioidy

Opioidy jsou lékovou skupinou, která tvoří nedílnou součást léčby onkologické i neonkologické bolesti. Tradiční dělení opioidů na silné a slabé bylo doplněno dělením na opioidy konvenční, vycházející z agonismu na μ -opioidních receptorech, a opioidy atypické, které ovlivňují i ostatní opioidní receptory agonisticky případně antagonisticky nebo parciálně agonisticky nebo které vykazují duální princip účinku. Výhoda opioidů tkví ve velmi dobrém analgetickém efektu a absenci orgánové toxicity. Hodí se tedy k dlouhodobému užívání. Nevýhodou jsou některé nežádoucí účinky, vznik tolerance a riziko vzniku psychické závislosti při neřízeném užívání. Pacienti užívající opioidní medikaci tedy musí být pečlivě monitorováni.

Tapentadol hydrochlorid

Tapentadol hydrochlorid je účinná látka ze skupiny silných opioidů, která byla vyvinuta

po několika desítkách let od objevení tramadolu. S tramadolem má i některé podobné principy účinku. Tapentadol hydrochlorid se dostal na český trh v roce 2011. Jeho uvedení předcházela řada klinických studií, které slibovaly velmi dobrý analgetický efekt a unikátní vlastnosti. V současné době máme s tapentadolem hydrochloridem tedy již letité klinické zkušenosti a mohu říci, že ve svých očekávaných rozhodně neklamal. K dispozici máme jak retardované formy v gramážích od 50 do 250 mg, tak i rychle působící formy v gramážích 50–100 mg. Tapentadol hydrochlorid se poměrně rychle začlenil do systému silných opioidů a zaujal významné místo v systému rotace opioidů (Schröder et al., 2010).

Tapentadol hydrochlorid je řazen mezi silné opioidy nebo mezi tzv. atypické opioidy. To znamená, že jeho princip účinku není závislý pouze na vazbě na opioidní receptory, ale i na jiném principu. Agonistická aktivita na μ -receptoru (MOR) zajišťuje analgezií zejména pro nociceptivní složku bolesti a inhibice zpětné resorpce noradrenalinu (NRI) zprostředkuje silnou $\alpha 2$ -agonistickou aktivitu s potenciálem využití u neuropatického typu bolesti. Tato kombinace efektu působí synergickým způsobem, tedy dochází k navýšení analgetického efektu. Toto navýšení není doprovázeno vyšším výskytem nežádoucích účinků, naopak, tapentadol hydrochlorid ve srovnání s jinými silnými opioidy vykazuje velmi nízký výskyt nežádoucích účinků (Kozák et al., 2023).

Farmakokinetika

Tapentadol hydrochlorid je rychle vstřebáván; orální biologická dostupnost po jednorázovém podání dávky je kvůli rozsáhlému first pass efektu cca 32 %. Primárním místem metabolizace jsou játra. První fáze metabolizace pomocí CYP P 450 hraje pouze minoritní roli, tapentadol hydrochlorid nemá aktivní metabolity. Díky tomu ho lze použít i u pacientů s onemocněním jater i ledvin (Vranová, 2023).

Lékové interakce

Tapentadol hydrochlorid se minimálně váže na plazmatické bílkoviny a není metabolizován přes CYP 450. Většinou je metabolizován glukuronidací, tedy do lékových interakcí vstupuje zcela minimálně. To přispívá k výrazné bezpečnosti léku.

Bezpečnost

Dlouhodobá bezpečnost tapentadol hydrochloridu byla potvrzena v mnoha studiích. Díky nižší aktivitě na μ -receptoru působí tapentadol hydrochlorid i menší množství typických nežádoucích účinků. Řada studií dokazuje nižší incidenci gastrointestinálních nežádoucích účinků, zejména zácpy, ve srovnání s plnými μ -agonisty, např. oxycodonem. Snášelnost tapentadolu hydrochloridu byla v prvních dnech užívání dokonce lepší než kombinace oxycodonu/naloxonu. Incidence dalších nežádoucích účinků je u tapentadolu hydrochloridu výrazně nižší než u klasických opioidů, to se týká i rizika vzniku závislosti (Vranová, 2023).

Pozice tapentadolu hydrochloridu v léčbě akutní bolesti

Tapentadol hydrochlorid je sice primárně určen pro léčbu chronické neonkologické bolesti, může však sehrát i zajímavou roli v léčbě bolesti akutní. Zde mohou najít uplatnění zejména jeho rychle nastupující (IR) formy. Základem léčby akutní bolesti je odstranění vyvolávající příčiny, její intenzita však může být nepříjemná a při nedostatečném tlumení může vést i ke komplikacím zdravotního stavu. IR formy tapentadolu hydrochloridu umožňují rychlé potlačení bolestivého stavu. Vhodná je zejména jejich kombinace s nesteroidními antiflogistiky (NSA). V případě předpokládané krátké době trvání bolesti můžeme použít neselektivní NSA, v případě, že předpokládáme delší trvání, kombinujeme tapentadol hydrochlorid s preferenčními NSA, např. meloxicamem. Tato kombinace přináší pacientům výraznou úlevu a přitom je zatížena minimem nežádoucích účinků. V případě delšího trvání můžeme využít vytitrovanou IR dávku tapentadolu hydrochloridu k převedení na tapentadol s postupným uvolňováním (SR). Tapentadol nabídne kvalitní analgezií svým duálním principem účinku, NSA potom potencuje jeho analgetický efekt a pokryje zánětlivou komponentu bolesti. Toto se může uplatnit například u pouřazové bolesti, bolesti po drobných chirurgických zákrocích nebo třeba u akutních bolestí pohybového aparátu. IR formy tapentadolu jsou také vhodné jako záchranná medikace všude tam, kde dojde

k akutnímu zhoršení chronického bolestivého stavu. Optimálně se IR forma kombinuje s SR tapentadolem hydrochloridem, lze jej však použít u pacientů s nastavenou medikací i jiným opioidem, např. oxycodonem nebo transdermálními opioidy.

Tapentadol hydrochlorid v léčbě chronické neonkologické bolesti

Hlavní doménou tapentadolu hydrochloridu je léčba chronické neonkologické bolesti. Zde se především uplatňují jeho unikátní vlastnosti. Díky duálnímu principu tlumení bolesti je vhodný jak pro léčbu bolesti nociceptivní, tak i pro léčbu bolesti neuropatické. Oproti ostatním silným opioidům vyniká především velmi nízkým výskytem nežádoucích účinků. Tento fakt jednoznačně vyplynul z četných klinických studií a mohu ho plně potvrdit i z vlastní zkušenosti. Existuje určité procento populace, které nesnáší téměř jakoukoliv opioidní medikaci. Její užívání je doprovázeno nauzeou a zvracením. Doposud jsme těmto pacientům doporučovali náplastové formy opioidů, ale i ty bývaly občas špatně snášeny. Teprve příchod tapentadolu hydrochloridu přináší řešení. Výskyt nežádoucích účinků je spíše raritní. Toho si však bohužel všimli i plátcí zdravotní péče a vytvořili pro tapentadol dvojí systém úhrady. Pokud je nasazen jako lék první volby, pacient si musí uhradit relativně velký doplatek. Pokud je však nasazen jako lék druhé volby v případech, kdy jiný silný opioid měl nežádoucí účinky, pacient má nárok na zvýšenou úhradu a tapentadol je hrazen zcela. Toto bohužel odsouvá tapentadol jako lék druhé volby.

Jak vypadá nejčastější pacient indikovaný na léčbu tapentadolem hydrochloridem? Pacient aktivního věku přicházející pro chronický lumboischadiický syndrom. V medikaci jsou zkoušeny slabé opioidy, nejčastěji tramadol nebo kombinovaný preparát tramadol/paracetamol. K tomu na neuropatickou bolest dostává pregabalín 150 mg 2 \times denně, tedy v dostatečné dávce. Nicméně analgetický efekt léčby je stále nedostatečný. Tento pacient je plně indikovaný k přechodu na silnou opioidní léčbu. Můžeme volit transdermální opioid, vzhledem k neuropatické komponentě bolesti nejlépe buprenorfin, který je nyní nově i v náplastech s nižší gramáží a týdenním intervalem výměny. Nebo můžeme zvolit perorální

STADA

AKTIVNĚ PROTI SILNÉ CHRONICKÉ BOLESTI

Palexia® retard je určena k léčbě silné chronické bolesti u dospělých, kterou adekvátně tlumí pouze opioidní analgetika.¹

PALEXIA® retard

Tapentadol **Hydrochloride**

atypický opioid



Zkrácená informace o přípravku

PALEXIA 50/75/100 mg potahované tablety, 4 mg/ml; 20 mg/ml perorální roztok, **PALEXIA RETARD** 25/50/100/150/200/250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Farmakoterapeutická skupina: opioidní analgetika; **Složení:** tapentadol hydrochloridum. **Indikace:** léčba silné chronické bolesti u dospělých, kterou adekvátně tlumí pouze opioidní analgetika (u tablet s prodlouženým uvolňováním). Úleva od středně silné až silné akutní bolesti u dospělých (u potahovaných tablet) a u dětí od 2 let věku a tělesné hmotnosti do 16 kg (PALEXIA 4mg/ml perorální roztok) a u dětí od 2 let věku a tělesné hmotnosti více než 16 kg (PALEXIA 20 mg/ml perorální roztok) a u dospělých, které lze adekvátně léčit pouze opioidními analgetiky. **Dávkování a způsob podání:** individuálně dle intenzity bolesti. Doporučuje se užívat dvakrát denně přibližně po dvanácti hodinách-u tablet s prodlouženým uvolňováním. U potahovaných tablet a perorálního roztoku je doporučena počáteční dávka 50 mg tapentadolu po 4–6 hodinách. Celkové denní dávky vyšší než 700 mg tapentadolu během prvního dne podávání a udržovací denní dávky vyšší než 600 mg tapentadolu se nedoporučují. Tabulka pro výpočet velikosti dávky přípravku PALEXIA 4 mg/ml a 20mg/ml perorální roztok viz SPC. **Pediatrická populace:** použití přípravku PALEXIA perorální roztok u dětí je omezeno na použití v nemocnici, kde je k dispozici vhodné vybavení na podporu dýchání. Doporučené dávkování se odvíjí od věku a tělesné hmotnosti: pro děti a dospívající od 2 let do méně než 18 let věku je doporučená jednotlivá dávka 1,25 mg na kg tělesné hmotnosti každé 4 hodiny. Doporučené dávkování pro děti s tělesnou hmotností do 16 kg (PALEXIA 4 mg/ml perorální roztok) a více než 16 kg (PALEXIA 20 mg/ml perorální roztok) viz tabulka SPC. Dostatečně zapíjet, lze užívat nezávisle na jídle. Přípravek PALEXIA perorální roztok lze užívat v neředěné formě nebo naředěný ve vodě nebo jakémkoli nealkoholickém nápoji. Součástí balení je dávkovací pipeta s připojeným adaptérem pro odměření přesného požadovaného objemu. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na tapentadol či pomocné látky. V situacích, kdy jsou kontraindikovány léčivé látky s agonistickým působením na μ -opioidních receptorech, tj. u pacientů se závažným útlumem dýchání (v podmínkách, kdy není možné monitorování pacientů nebo chybí resuscitační vybavení) a u pacientů s akutním nebo těžkým bronchiálním astmatem nebo hyperkapnií. U pacienta s maniféstrním nebo suspektním paralytickým ileem, s akutní intoxikací alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky nebo psychotropními léčivými látkami. **Upozornění:** celkové denní dávky vyšší než 500 mg u tablet s prodlouženým uvolňováním se nedoporučují. Celkové denní dávky vyšší než 700 mg během prvního dne podání a udržovací vyšší než 600 mg se u potahovaných tablet nedoporučují. Opatrnost nutná při léčbě a u závislosti na opioidech, při úrazech hlavy, zvýšeném nitrolebním tlaku, křečových stavech, při poruše vědomí a kómatu, poruše respiračního centra či respiračních funkcí, poruše funkce ledvin a jater, onemocnění pankreatu / biliárního traktu, záchvatovitých onemocněních. Možný vznik poruchy dýchání ve spánku včetně centrální spánkové apnoe a spánkové hypoxémie. Možný rozvoj závislosti a abstinčních příznaků. Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha užívání opioidů. Opatrnost je nutná při podávání spolu s agonisty/antagonisty opioidních receptorů a sedativy (např. benzodiazepiny). Přípravek PALEXIA perorální roztok se uchovává ve vzpřímené poloze. **Velikost balení:** PALEXIA retard: 60 tbl. (kromě síly 25 mg), PALEXIA potahované tablety: 20 tbl. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji nauzea, zvracení, zácpa, závrať, spavost, bolesti hlavy, úzkost, stav zmatenosti, halucinace, poruchy spánku, třes, průjem dyspepsie, sucho v ústech, pruritus, hyperhidróza, svalové spazmy, únava, pocit změny tělesné teploty. **Interakce:** Inhibitory MAO (kardiovaskulární příjmy), SSRI (serotoninový syndrom), centrálně působící léčiva/látky tlumící CNS, včetně alkoholu a narkotik tlumících CNS (benzodiazepiny, barbituráty, antipsychotika, antihistaminika, opioidy, alkohol), rifampicin, třezalka tečkovaná. Současné užívání opioidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí. Podrobněji viz bod 4.5 SPC. **Těhotenství a kojení:** Přípravek má být v těhotenství podáván pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje potenciální riziko pro plod. Přípravek nemá být podáván během kojení. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. Po prvním otevření u lékové formy perorálního roztoku uchovávejte ve vzpřímené poloze. **Verze 26. 2. 2020 1. Zpráva DHHS o osvědčených postupech při léčbě bolesti, květen 2019. 2. O'Brien, T. et al. European Journal of Pain 2017; 21:3-192. 3. Fakulta analgetik, OpioidsAware <https://www.rcpa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware>, září 2019. 4. Kosten, T.R. et al., Socie Pract. Perspect 2002; 1:13-20. 5. Rosenblum, A. et al Exp. Clin. Psycho-pharmacol. 2008; 16(5):405-416. 6. Zdravotní politika OECD. Řešení problematického užívání opioidů v zemích OECD. Květen 2019. <https://www.oecd.org/health/addressing-problematic-opioid-use-in-oecd-countries-a18286f0-en.htm>**



Prohlášení o odpovědném užívání léků na bázi opioidů. Všeobecné úvahy o léčbě bolesti s využitím opioidních analgetik. Všeobecně je třeba zvážit následující: Pro vytvoření terapeutického vztahu mezi pacientem a lékařem v průběhu diagnostiky a léčby bolesti je nezbytný individualizovaný přístup zaměřený na pacienta. • Před předepsáním opioidních analgetik zvažte všechny pacientovy proměnné, které by mohly mít vliv na výslednou dávku opioidů.⁽¹⁾ • U pacientů s akutní bolestí, např. po operaci, by měly být léky na bázi opioidů nasazovány na co nejkratší možnou dobu.⁽¹⁾ • U všech pacientů by měl proběhnout pečlivý výběr, jakož i zhodnocení rizika zneužívání, a užívání opioidů by mělo být pravidelně sledováno, aby bylo přiměřené⁽²⁻⁴⁾ a v souladu s cíli léčby (intenzita a funkčnost bolesti) dle dohody s pacientem⁽²⁻⁴⁾. • Pacienti by měli být informováni o možných vedlejších účincích opioidů a o možnosti vzniku tolerance, návyku a závislosti⁽²⁻⁴⁾. • V případech akutní i chronické bolesti je důležité optimálně využívat multimodální přístupy bez užití opioidů⁽¹⁾. • Závislost může vzniknout i tehdy, jsou-li opioidy užívány dle pokynů. Přesnou prevalence zneužití u pacientů s chronickou bolestí léčenou opioidy je obtížné určit⁽⁵⁾. • Při dlouhodobém užívání opioidů jsou nezbytné pravidelné lékařské kontroly, které mají posoudit stav bolesti, dopad léčby na životní styl, jakož i na fyzickou a psychickou pohodu, vedlejší účinky a potřebu další léčby⁽²⁾. • Dlouhodobé užívání opioidů je třeba sledovat a pravidelně přehodnocovat, vč. snižování dávek nebo ukončení léčby⁽²⁻⁴⁾. • Příznaky zneužívání opioidů je třeba sledovat a řešit⁽²⁻⁴⁾. • Pacientům i široké veřejnosti mohou pro odpovědné užívání opioidů posloužit přehledné vzdělávací materiály a informační kampaně⁽⁶⁾. **Verze: 26. 2. 2020 1. Zpráva DHHS o osvědčených postupech při léčbě bolesti, květen 2019. 2. O'Brien, T. et al. European Journal of Pain 2017; 21:3-192. 3. Fakulta analgetik, OpioidsAware <https://www.rcpa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware>, září 2019. 4. Kosten, T.R. et al., Socie Pract. Perspect 2002; 1:13-20. 5. Rosenblum, A. et al Exp. Clin. Psycho-pharmacol. 2008; 16(5):405-416. 6. Zdravotní politika OECD. Řešení problematického užívání opioidů v zemích OECD. Květen 2019. <https://www.oecd.org/health/addressing-problematic-opioid-use-in-oecd-countries-a18286f0-en.htm>**

Literatura: 1. Souhm údajů o přípravku Palexia®, datum poslední revize textu 3. 2. 2023.

Zastoupení v ČR:

STADA PHARMA CZ s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5 – Stodůlky, tel.: +420 257 888 111, www.stada-pharma.cz



formu opioidu, v tomto případě oxycodon. Pacient je tedy převeden na oxycodon, na příští kontrole však udává zácpu, vertigo a ospalost. Musíme tedy přistoupit k rotaci opioidu. Použit kombinovaný preparát oxycodon/naloxon není vhodné, protože pacientovi pomůžeme sice se zácpou, vertigo a ospalost však budou přetrvávat. Volíme tedy tapentadol hydrochlorid, který pacient ocení i pro minimální útlum. Při titraci zahajujeme léčbu vždy nejnižší dávkou, tedy 50 mg, ne-

bo ekvianalgetickou dávkou k použitému opioidu. Zvolit můžeme retardovanou formu a tu postupně titrovat až k dosažení dostatečného analgetického efektu, nebo k titraci můžeme použít i IR formu. Při dostatečné úlevě od bolesti potom převedeme IR formu na SR formu. Ve většině případů probíhá léčba tapentadolem hydrochloridem bez nežádoucích účinků. Tímto je i splněno kritérium zdravotní pojišťovny pro předpis tapentadolu na zvýšenou úhradu.

Závěr

Tapentadol hydrochlorid jako atypický opioid vyniká především nízkým výskytem nežádoucích účinků a minimem lékových interakcí v důsledku nízké vazby na plazmatické bílkoviny a metabolismem, který obchází systém CYP 450. Tapentadol hydrochlorid se velmi dobře uplatňuje v léčbě akutní i chronické bolesti a je cenným obohacením skupiny silných opioidů, kde nachází uplatnění v rotaci jednotlivých analgetik.

LITERATURA

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287-333.
2. Müller-Schwefe G. Make a CHANGE: optimising communications and pain management decisions. *Curr Med Res Opin*. 2011;2:481-488.

3. Skála B. Doporučené postupy pro farmakoterapii bolesti a jejich dopad v oblasti primární péče. *Bolest*. 2008;3:151-155.
4. Schröder W, Vry JD, Tzschentke TM, et al. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain.

Eur J Pain. 2010;14(8):814-821.
5. Kozák J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti – speciální část. *Supplementum*. 2023;1:1.
6. Vránová V. Tapentadol hydrochlorid – inovativní atypický opioid s unikátním mechanismem účinku. *Remedia*. 2023;33(4):31-35.

ON-LINE KURZ

Propojení Fabryho choroby: diagnostika a léčba u pacientů s Fabryho chorobou

**OBSAH KURZU**

- ▶ **Teoreticky o Fabryho chorobě** – MUDr. Kristýna Bayerová, Centrum pro Fabryho chorobu, VFN Praha
- ▶ **Jak nepřehlédnout pacienta – s Fabryho chorobou v praxi kardiologa?** – MUDr. Mária Vyskočilová, FN Brno
- ▶ **Prakticky o Fabryho chorobě** – MUDr. Kristýna Bayerová, Centrum pro Fabryho chorobu, VFN Praha
- ▶ **Diskuze**
- ▶ **Fabryho choroba** – MUDr. Gabriela Dostálová, II. interní klinika – Kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

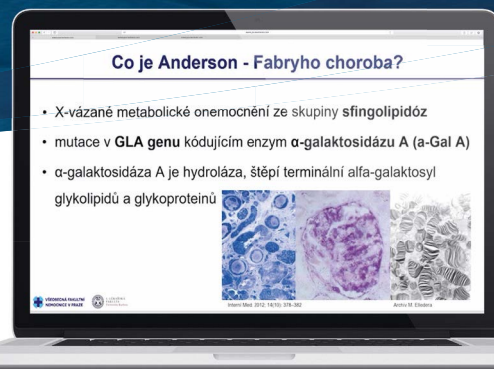
POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s II. interní klinikou kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
duben 2024
až březen 2025
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER**sanofi**

Serotoninový syndrom a léčba bolesti

MUDr. Jan Procházka, Ph.D.

Centrum léčby chronické bolesti při KAPIM KZ, a. s., Masarykova nemocnice Ústí nad Labem

Serotoninový syndrom je potenciálně život ohrožující toxidrom spojený se zvýšenou serotoninergní aktivitou v periferním i v centrálním nervovém systému. Je charakterizován celým spektrem klinických projevů zahrnujícím změny mentálního stavu, vegetativní nestability a známky hyperexcitability CNS se svalovými projevy. Může vzniknout obvykle při současném podávání 2 nebo více serotoninergních látek, přičemž zvlášť nebezpečné jsou kombinace zahrnující inhibitory monoaminoxidázy (MAO), ale vznik při monoterapii je též možný. Tento přehled popisuje patofyziologii vzniku a klinické projevy tohoto syndromu a rizikové skupiny léků se zvláštním zaměřením na léky používané při léčbě chronické bolesti.

Klíčová slova: serotoninový syndrom, serotoninergní látky, cytochrom P450, analgetika.

Serotonin syndrome and pain therapy

Serotonin syndrome is a potentially life-threatening drug-induced toxidrome associated with increased serotonergic activity in both the peripheral and central nervous systems. It is characterized by a broad spectrum of clinical findings, which include mental state changes, autonomic instability, and hyperexcitability of CNS with neuromuscular abnormalities. Serotonin syndrome can arise usually by simultaneous administrations of 2 or more serotonergic drugs, the combination including monoamine oxidase inhibitors is especially dangerous, but occurrence in monotherapy is also possible. This review describes pathophysiology and clinical manifestation of this syndrome and the drugs at risk, with a particular focus on drugs used in the treatment of chronic pain.

Key words: serotonin syndrome, serotonergic drugs, cytochrome P450, analgesics.

Úvod

Serotoninový syndrom je závažnou, potenciálně život ohrožující nežádoucí lékovou reakcí, ke které může dojít při terapii látkami, které ovlivňují serotoninový (5-HT) receptor (Mohr, 2001). Pro pochopení tohoto syndromu jsou stěžejní tyto aspekty: jednak serotoninový syndrom není idiopatickou lékovou reakcí, ale jedná se o predikovatelnou konsekvenci excesivní aktivace serotoninergních receptorů v centrálním i periferním nervovém systému, jednak excesivní produkce serotoninu vytváří celé spektrum příznaků a jednak klinická manifestace může být různá od sotva zřetelných odchylek až po letální průběh (Boyer et Shannon, 2005). Jedná se tedy obvykle

o léky indukovaný toxidrom (syndrom charakteristický pro expozici určité toxické látky) spojený se zvýšenou koncentrací serotoninu (5-hydroxytryptaminu [5-HT]) na synapsích v CNS bez ohledu na to, jestli šlo o terapeutické užití léku, interakce mezi léky nebo substancemi nebo předávkování, ať již úmyslné, nebo neúmyslné (Baldo et Rose, 2020; Vaněk, 2022).

Patofyziologie

Serotonin je syntetizován v CNS i extracerebrálně. V CNS se syntetizuje zejména v pontu a v mozkovém kmeni z L-tryptofanu a poté se ukládá v presynaptických neuronech. Extracerebrálně je serotonin syntetizo-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial support:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

N/A

Cit. zkr: *Neurol. Praxi.* 2024;25(2):135-145

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.052>

Článek přijat redakcí: 4. 8. 2023

Článek přijat k publikaci: 3. 10. 2023

MUDr. Jan Procházka, Ph.D.

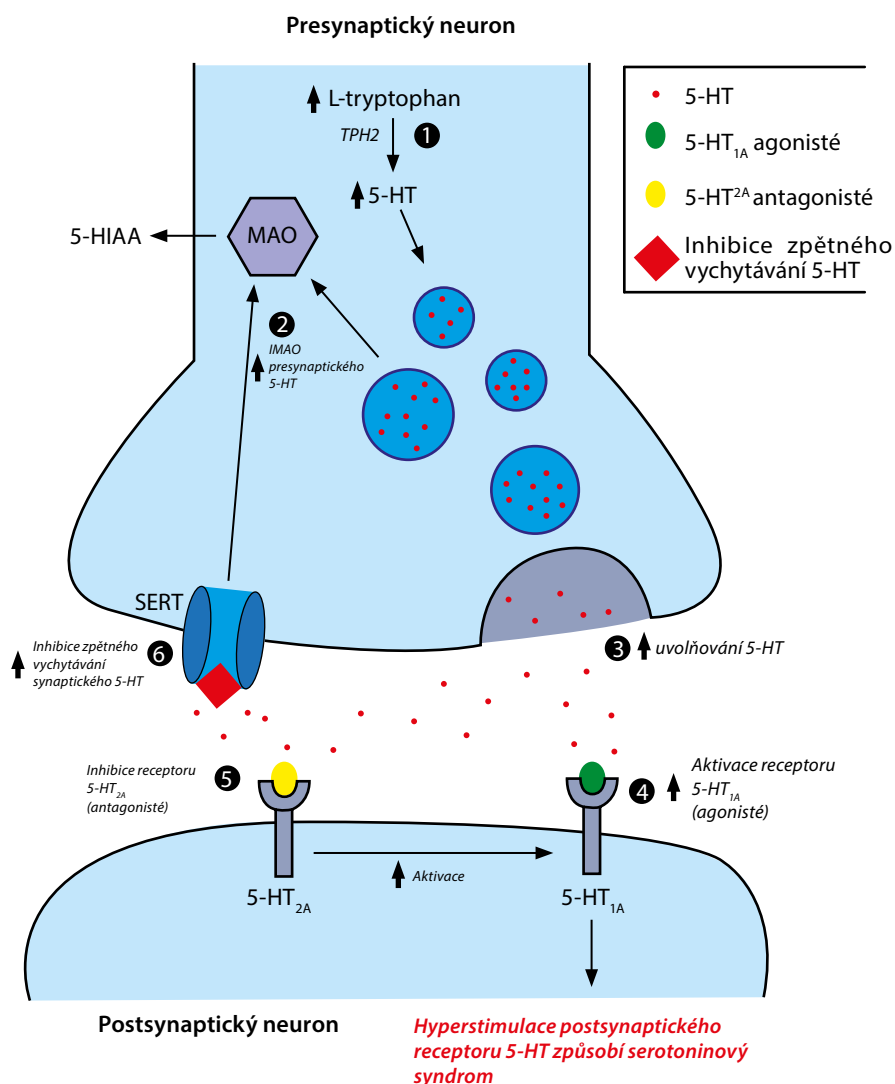
jan.prochazka@mnul.cz

ván pouze v enterochromafinních buňkách ve střevě. Serotonin neprochází hematoencefalickou bariérou (HEB), působí v centrálním i v periferním nervovém systému. V CNS mají serotoninové receptory důležité funkce v regulaci nálady, bdělosti, chování, regulaci spánku a termoregulaci. V periferním nervovém systému stimuluje gastrointestinální motilitu, vazokonstrikci, bronchokonstrikci, děložní kontrakce a agregaci trombocytů. Nízká hladina serotoninu v CNS může přispívat ke vzniku deprese, úzkostným poruchám, agresi, poruchám usínání nebo k anorexii (Mohr, 2001; Jones et Story, 2005; Francescangeli et al., 2019; Vaněk, 2022; Baldo, 2018).

Existuje asi 15 subtypů serotoninových receptorů sdružených do 7 „rodin“ (5-TH₁ až 5-TH₇) nacházejících se v celém těle a účastnících se různých tělesných pochodů uvedených výše. Na rozvoji serotoninového syndromu se nejvíce podílí subtypy 5-HT_{2A} a 5-HT_{1A}, nicméně je nejspíše potřeba součinnosti s dalšími neuromediátory (noradrenalinem, NMDA, GABA, glutamátem a dopaminem). Serotonin reguluje celou řadu fyziologických i patofyziologických procesů v celém těle a hraje důležitou roli při imunitních a zánětlivých procesech. Serotoninové receptory (Obr. 1) všech subtypů se totiž nacházejí též na různých imunitních buňkách (monocyty, makrofágy, mikroglie, trombocyty, neutrofilů, bazofilů, mastocytů, eozinofilů, B- i T-lymfocytů, NK buňky, endoteliální buňky i buňky hladké svaloviny cév). V periférii je serotonin důležitý nejen pro správnou imunitní odpověď při infekci a sepsi u kriticky nemocných pacientů, má i svůj význam při různých zánětlivých onemocněních, včetně střevních zánětů, revmatoidní artritidy nebo alergických dispozic dýchacích cest. Hraje velkou roli též při procesech adaptační imunity (Boyer et Shannon, 2005; Kanová et Kohout, 2021).

V patofyziologii vzniku serotoninového syndromu musí být nějakým způsobem alterována serotoninergní transmise: buď (I) vlivem vrozených faktorů (např. snížená aktivita MAO), (II) vlivem získaných faktorů (jaterní onemocnění, abúzus alkoholu, plicní onemocnění, kouření, kardiovaskulární choroby) nebo (III) vlivem iatrogenních faktorů (léčba pomocí antide-

Obr. 1. Serotoninový receptor a mechanismus vzniku serotoninového syndromu (podle Scotton et al., 2019)



(1) zvýšení hladiny L-tryptofanu; (2) zvýšená presynaptická koncentrace 5-HT inhibicí metabolismu serotoninu působením IMAO; (3) zvýšené uvolňování 5-HT z presynaptického neuronu; (4) přímá nebo nepřímá aktivace postsynaptického receptoru 5-HT_{1A} nebo 5-HT_{2A}; (5) přímá nebo nepřímá antagonizace postsynaptického receptoru 5-HT_{2A} zvyšuje stimulaci receptoru 5-HT_{1A} serotoninem; (6) inhibice zpětného vychytávání 5-HT do presynaptického neuronu
 IMAO – inhibitory monoaminoxidázy; 5-HT – 5-hydroxy-tryptamin (serotonin); SERT – transportní protein zpětného vychytávání serotoninu; 5-HIAA – kyselina 5-hydroxyindolactová (metabolit serotoninu)

presiv – inhibitorů MAO, SSRI, SNRI, TCA). U takto predisponovaných jedinců může poté dalším iatrogenním stimulem (podání dalších serotoninergních látek) dojít k hyperstimulaci serotoninového systému a rozvoji serotoninového syndromu. Obecným mechanismem vzniku serotoninového syndromu je tedy zvýšená aktivace serotoninergních receptorů, k čemuž může dojít různými cestami: 1. zvýšenou syntézou serotoninu z L-tryptofanu, 2. zvýšeným uvolňováním serotoninu, 3. přímým agonismem 5-HT receptoru, 4. inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a 5. sníženým metabolismem serotoninu (Vaněk, 2022;

Tormoehlen et Rusyniak, 2018). Genotyp tzv. pomalých metabolizátorů léků v rámci izoenzymů cytochromu P450, zejména CYP2D6 a CYP2C19, může vést ke kumulaci serotoninergních léčiv, které se tímto způsobem metabolizují, čímž se může navýšit riziko vzniku serotoninového syndromu (Mohr, 2001; Prokeš et Suchopár, 2014) (viz též Tab. 1).

Určitý význam bude mít nejspíš i přímá aktivace receptoru podtypů 5-HT_{2A} a 5-HT_{1A} některými opioidy bez ovlivnění transportu serotoninu na tomto receptoru, kdy u vulnérabilních pacientů podání dalších serotoninergních léků může vyvolat serotoninový syn-

Tab. 1. Léky spojené s rozvojem serotoninového syndromu (podle Francescangeli et al., 2019), viz též schéma na obrázku 1

Syntéza a uvolňování serotoninu			
Zvýšená syntéza serotoninu	Potravinové doplňky: L-tryptofan		
Zvýšené uvolňování serotoninu	Psychostimulancia: amfetaminy, MDMA, fentermin, metylfenidát Antidepresiva: mirtazapin Opioidy: petidin, tramadol, oxykodon aj. Antitusika: dextrometorfan		
Metabolismus			
Inhibice zpětného vychytávání serotoninu	Psychostimulancia: amfetaminy, MDMA, kokain Antidepresiva: trazodon, SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin aj.), SNRI (venlafaxin, duloxetin), TCA (amitriptylin, clomipramin, imipramin, nortriptylin aj.) Opioidy: petidin, tramadol, oxykodon aj. Antitusika: dextrometorfan Potravinové doplňky: třezalka tečkovaná		
Inhibice metabolismu serotoninu	Anxiolytika: buspiron IMAO: furazolidon, isocarboxazid, linezolid, metylénová modř, fenelzin, selegilin, tranlycypromin		
Inhibitory mikrosomální oxidázy cytochromu P450 (mohou zvýšit koncentraci serotoninergních látek) Inhibitory: ritonavir, ciprofloxacín	CYP 2D6	CYP 3A4	CYP 2C19
	Inhibitory: fluoxetin, sertralin Substráty: oxykodon, dextrometorfan, tramadol, risperidon	Inhibitory: ritonavir, ciprofloxacín, Substráty: metadon, oxykodon, venlafaxin	Inhibitory: flukonazol Substráty: citalopram
Aktivace 5-HT receptoru			
Aktivace serotoninového receptoru	Halucinogeny: LSD Anxiolytika: buspiron Antidepresiva: trazodon Opioidy: fentanyl, petidin Lithium		

CYP = cytochrom P450; IMAO = inhibitory monoaminoxidázy; SSRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; SNRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; TCA = tricyklická antidepresiva; MDMA = metylendioxy metamfetamin (extáze); LSD = dietylamid kyseliny lysergové

Tab. 2. Příklad inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) podle subtypu, selektivity a reverzibility (Werneke et al., 2020)

Substance	Použití	Izoenzym		Selektivita	Reverzibilita
		MAO-A	MAO-B		
Fenelzin	Antidepresivum	Ano	Ano	Ano	Ne
Tranlycypromin	Antidepresivum	Ano	Ano	Ano	Ne
Isocarboxazid	Antidepresivum	Ano	Ano	Ano	Ne
Moclobemid	Antidepresivum	Ano	Ne	Ano	Ano
Metaxalon	Myorelaxans	Ano	Ne	Ne?*	Ano?*
Linezolid	Antibiotikum	Ano	Ano	Ne	Ano
Metylénová modř	Léčba methemoglobinemie	Ano	Ne	Ano	Ano
Selegilin	Antiparkinsonikum	Ne	Ano	Ano	Ne
Rasagilin	Antiparkinsonikum	Ne	Ano	Ano	Ne
Safinamid	Antiparkinsonikum	Ne	Ano	Ano	Ano

*Z literatury není zcela zřejmé

drom. Funkci serotoninu dále může ovlivňovat též genetický polymorfismus transportního systému a také metabolismus serotoninergních látek prostřednictvím CYP2D6 a CYP2B6, které ovlivňují mj. metabolismus tramadolu nebo metadonu, přičemž rozsah tohoto polymorfismu může identifikovat pacienty náchylnější ke vzniku serotoninového syndromu (Francescangeli et al., 2019; Baldo et Rose, 2020).

Serotoninový syndrom se typicky projevívá v případě, že pacient má nově nasazený serotoninergní lék nebo je tento lék přidán ke stávající medikaci, případně pokud je dávka serotoninergního léku navýšena (Prakash et al., 2021). Podávání inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) přináší mnohonásobně vyšší riziko vzniku serotoninového syndromu (viz Tab. 2 a 3).

Diagnostika

Při diagnostice se v současné době vychází z Hunterových kritérií (Dunkley et al., 2003; Koury et al., 2015; Baldo et Rose, 2020), alternativně se používala kritéria Sternbachova nebo Radomského (Francescangeli et al., 2019; Spadaro et al., 2022), jejich srovnání viz tabulka 4.

Serotoninový syndrom je nejčastěji popisován jako triáda změn mentálního stavu, autonomní hyperaktivity a neuromuskulárních abnormalit, nicméně ne všechny tyto příznaky musí být konzistentně přítomné u všech pacientů s tímto syndromem. Příznaky nadměrné koncentrace serotoninu se mohou pohybovat od tremoru s průjmem v lehkých případech až po případy s deliriem, nervosvalovou rigiditou a hypertermií v život ohrožujících případech. U pacientů s těžkým průběhem onemocnění může dojít k řadě komplikací, včetně DIC, rabdomyolýze, metabolické acidóze, renálnímu selhání, myoglobinurii nebo syndromu akutní dechové tísně (Mason et al., 2000). V klinické praxi tak může být problémem situace, že lékař může mírné příznaky snadno přehlédnout a případné zvýšení dávky léku se serotoninergním účinkem pak může vyvolat dramatické zhoršení klinického stavu (Boyer et Shannon, 2005).

Epidemiologie

Serotoninový syndrom se podle retrospektivní analýzy dat z let 2009 až 2013 vyskytoval přibližně u 0,23 % pacientů užívajících serotoninergní medikaci (Francescangeli et al., 2019), podle jiných dat 0,07 až 0,19 % (Vaněk, 2022). Odhadovaná incidence je 0,6 až 2,3 případů na 10 000 osob/rok. Odhaduje se, že na každých 7 300 diagnostikovaných případů za rok přibližně 100 pacientů zemře (tj. cca 1,4 %) (Spadaro et al., 2022). Dá se předpokládat, že se stoupajícím užíváním serotoninergních antidepresiv i dalších serotoninergních léků bude stoupat i incidence serotoninového syndromu (Jones et Story, 2005). V České republice došlo v letech 2000 až 2013 k pětinásobnému navýšení preskripce antidepresiv (Vaněk, 2022). Podle dat z roku 2017 v České republice užívalo antidepresiva 6,1 % populace a předpokládaný počet případů seroto-

ninového syndromu mohl být v rozmezí 49 až 126 případů na 1 000 pacientů vystavených serotoninergním látkám (Werneke et al., 2020), což vede k domněnce, že tento nežádoucí účinek bude poddiagnostikován.

Klinické projevy

Serotoninový syndrom může zahrnovat celé spektrum klinických projevů, obecně jsou zde zastoupeny příznaky obvyklé triády: 1. změny mentálního stavu (anxieta, zmatenost, agitovanost, halucinace, koma), 2. známky hyperexcitability CNS (poruchy hybnosti, např. myoklonus, tremor, akatizie (pocit vnitřního neklidu), případně hyperreflexie, klonus, spasticita nebo rigidita, křeče) a 3. známky vegetativní nestability (mydriáza, febrilita až hyperpyrexie, tachykardie, hypertenze), vždy však záleží na tíži onemocnění. Nástup rozvoje serotoninového syndromu může být i hyperakutní, řádově v rámci hodin (Duma et Fung, 2019; Mohr, 2001; Tormoehlen et Rusyniak, 2018).

Mezi příznaky v Hunterových kritériích je uveden klonus, zatímco v kritériích podle Sternbacha a Radomského je uveden myoklonus. Tyto termíny se často zaměňují a používají nesprávně. Společnou vlastností je, že se jedná o vyjádření neuronální hyperexcitability. Jako myoklonus se označují krátké náhlé kontrakce svalových agonistů i antagonistů, které mohou mít původ na kterékoli úrovni CNS. Termínem klonus se označují rytmické svalové kontrakce jakožto přehnaný protahovací reflex. Příčina není známá, může být pravděpodobně spojena s lézí horního motoneuronu a hyperreflexií. Prakticky se klonus i myoklonus označují jako záškuby (Werneke et al., 2020).

Při lehkém průběhu je možné registrovat zcela nespecifické projevy, jako např. tachykardie, případně lehká excitace a hyperreflexie, při těžším průběhu vzestup tělesné teploty, průjem, myoklonus, mydriáza, hypertenze, až po hyperpyrexii, koma a smrt v nejtěžších případech (Boyer et Shannon, 2005; Francescangeli et al., 2019; Tormoehlen et Rusyniak, 2018) (Obr. 2). Nicméně u pacientů se serotoninovým syndromem se nemusí vyskytovat všechny příznaky. Tabulka 5 uvádí frekvenci výskytu jednotlivých klinických známek.

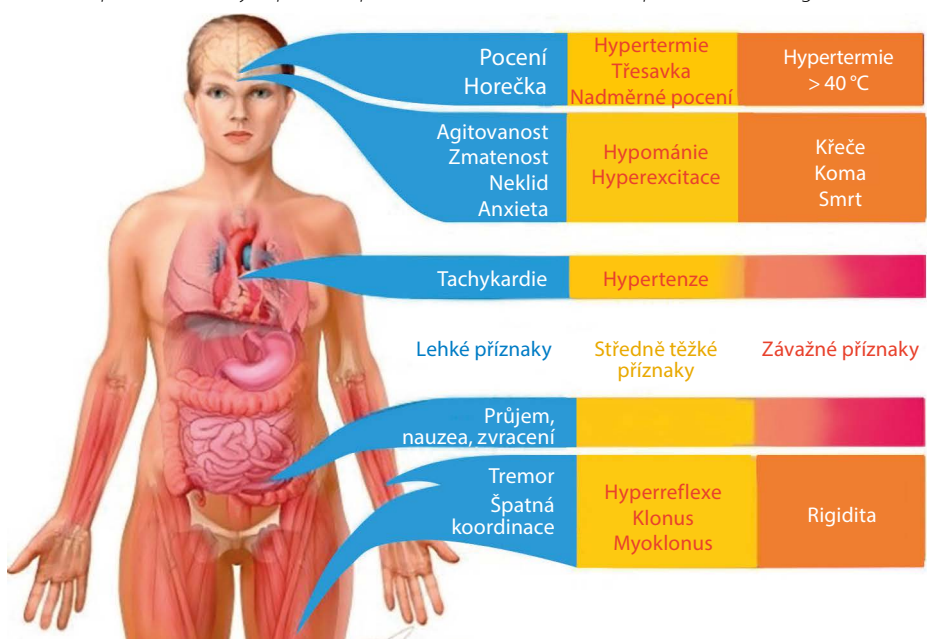
Tab. 3. Přehled deseti nejčastějších příčin těžkého serotoninového syndromu a podíl účasti IMAO (Werneke et al., 2020)

Příčina	% všech závažných případů SS	% podílu IMAO na každých 10 případech
	Závažný serotoninový syndrom (n = 173)	
Záměrné předávkování	24,3	26,2
Kombinace antidepresiv a metylénové modři	15,6	100
Kombinace antidepresiv s jinými psychiatrickými nebo somatickými farmaky	15,0	19,2
Kombinace nebo změna antidepresiv, zahájení léčby nebo navýšení dávky	9,8	29,4
Kombinace antidepresiv a opioidů	9,2	6,3
Kombinace antidepresiv s linezolidem	8,7	100
Zneužívání návykových látek	6,9	8,3
Opioidy samotné nebo kombinace opioidů s jinými farmaky	2,9	0
Jiné kombinace farmak s linezolidem nebo metylénovou modří	2,3	100
Přidání antipsychotik s agonistickým účinkem na 5-HT _{1A} nebo odnětí antipsychotik s antagonistickým účinkem na 5-HT _{2A} nebo změna mezi antipsychotiky s těmito účinky	2,3	25,0

Tab. 4. Srovnání diagnostických kritérií pro serotoninový syndrom při podávání serotoninergní medikace (Spadaro et al., 2022)

Sternbach	Radomski	Hunter												
Alespoň 3 příznaky	Alespoň 4 malé příznaky nebo 3 velké příznaky + 2 malé příznaky	Je splněno některé z těchto kritérií												
<ul style="list-style-type: none"> ■ Zmatenost ■ Agitovanost ■ Dyskoordinace ■ Pocení ■ Třesavka ■ Tremor ■ Horečka ■ Hyperreflexie ■ Klonus ■ Průjem 	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Velké příznaky</th> <th>Malé příznaky</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mentální</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ■ Koma ■ Porucha vědomí ■ Zvýšená únava </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ■ Neklid ■ Nespavost </td> </tr> <tr> <td>Neurologické</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ■ Myoklonus ■ Hyperreflexie ■ Chvění ■ Tremor ■ Rigidita </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dyskoordinace ■ Mydriáza ■ Akatizie </td> </tr> <tr> <td>Vegetativní</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ■ Febrilita ■ Pocení </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ■ Průjem ■ Tachykardie ■ Tachypnoe ■ Hypertenze nebo hypotenze </td> </tr> </tbody> </table>		Velké příznaky	Malé příznaky	Mentální	<ul style="list-style-type: none"> ■ Koma ■ Porucha vědomí ■ Zvýšená únava 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neklid ■ Nespavost 	Neurologické	<ul style="list-style-type: none"> ■ Myoklonus ■ Hyperreflexie ■ Chvění ■ Tremor ■ Rigidita 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dyskoordinace ■ Mydriáza ■ Akatizie 	Vegetativní	<ul style="list-style-type: none"> ■ Febrilita ■ Pocení 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Průjem ■ Tachykardie ■ Tachypnoe ■ Hypertenze nebo hypotenze 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spontánní klonus 2. Indukovatelný klonus a agitovanost nebo profuzní pocení 3. Okulární klonus a agitovanost nebo profuzní pocení 4. Tremor a hyperreflexie 5. Hypertonus/rigidita a teplota nad 38 °C a okulární nebo indukovatelný klonus
	Velké příznaky	Malé příznaky												
Mentální	<ul style="list-style-type: none"> ■ Koma ■ Porucha vědomí ■ Zvýšená únava 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neklid ■ Nespavost 												
Neurologické	<ul style="list-style-type: none"> ■ Myoklonus ■ Hyperreflexie ■ Chvění ■ Tremor ■ Rigidita 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dyskoordinace ■ Mydriáza ■ Akatizie 												
Vegetativní	<ul style="list-style-type: none"> ■ Febrilita ■ Pocení 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Průjem ■ Tachykardie ■ Tachypnoe ■ Hypertenze nebo hypotenze 												

Obr. 2. Spektrum klinických příznaků podle závažnosti onemocnění (podle Francescangeli et al., 2019)



Tab. 5. Fyzikální nálezy u serotoninového syndromu (podle Spadaro et al., 2022)

Fyzikální nálezy při vyšetření	Frekvence výskytu (%)
Tachykardie	35–92
Klonus	60–79
Febrilita > 38 °C	64–75
Rigidita	14–45
Křeče	14–36
Koma	25–33
Mydriáza	17–32
Průjem	4–9

Diferenciální diagnostika

Tento klinicky závažný, byť vzácný syndrom, je nezbytné diferenciatně diagnosticky odlišit od podobných stavů: maligního neuroleptického syndromu a maligní hypertermie. Rozlišení některých toxidromů (syndrom vyvolaný působením toxické látky) je přehledně srovnáno v tabulce 6. Nejde ale pouze o rozlišení těchto syndromů. V úvahu je nutno

Tab. 6. Základní odlišnosti některých toxidromů (UpToDate 2023)

Toxidrom	Stav vědomí	Vitální funkce	Pokožka	Zornice	Další příznaky	Příklady vyvolávajícího agens
Excitační						
Sympatomimetický	Hypervigilita Agitované delirium Halucinace Paranoia	TT: zvýšená TF: zvýšená DF: zvýšená TK: zvýšený	Vlhká	Dilatované	Křeče	Amfetamin Kokain Efedrin Pseudoefedrin
Anticholinergní	Hypervigilita Agitované delirium Halucinace Mumlavá řeč	TT: zvýšená TF: zvýšená/normální DF: zvýšená TK: zvýšený/normální	Suchá a zarudlá	Dilatované	Suché sliznice Snížená peristaltika Močová retence Křeče (vzácně)	Difenhydramin a jiná antihistaminika Atropin a podobné látky TCA Orfenadrin Fenothiaziny
Halucinogenní	Halucinace Percepční zkreslení Depersonalizace Synestezie Agitovanost	TT: zvýšená/normální TF: zvýšená/normální DF: zvýšená/normální TK: zvýšený/normální	Variabilní	Dilatované (obvykle)	Nystagmus (fencyklidin, ketamin) Tachykardie, hypertenze, agitované delirium (fenetylaminy)	Fenetylaminy a tryptaminy (MDMA, MDEA) Ketamin a metoxetamin LSD a psilocybin Fencyklidin Mezkalin
Serotoninový syndrom	Agitované delirium Zmatenost Při vědomí, ale nereagující	TT: zvýšená TF: zvýšená DF: zvýšená TK: zvýšený	Vlhká, zarudlá, nebo normální	Dilatované	Tremor, hyperreflexie, klonus Bloudivé pohyby bulbů Průjem	IMAO TCA SSRI a SNRI Dextrometorfan Petidin
Inhibiční						
Opioidní	Sedace Koma	TT: snižená/normální TF: snižená/normální DF: snižená/apnoe TK: snižený/normální	Variabilní	Miotické (špendlíkové)	Nekardiogenní plicní edém Stopy vpichů jehel Může vzniknout hypotenze	Opioidy (fentanyl a analogy, heroin, morfin, metadon, oxykodon, hydromorfon) Difenoxylát Loperamid
Sedativní-hypnotický	Sedace Zmatenost Stupor Koma	TT: snižená/normální TF: snižená/normální DF: snižená/apnoe/ normální TK: snižený/normální	Variabilní	Variabilní	Nystagmus Dechový útlum až apnoe (barbituráty) Cyklické koma a myoklonická encefalopatie (karisoprodol, meprobamat, glutetimid)	Benzodiazepiny Barbituráty Etanol a jiné alkoholy Gabapentin, pregabalin Zolpidem Karisoprodol Glutetimid Meprobamat
Cholinergní	Sedace Zmatenost Stupor Koma	TT: normální TF: snižená/zvýšená v časně fázi DF: snižená/zvýšená TK: snižený/normální	Vlhká	Miotické	Záchvaty křečí Salivace Inkontinence moči a stolice Zvracení, průjem, břišní koliky Bronchorea, bronchokonstrikce Myofascikulace Ochablost	Organofosfáty a karbamátové insekticidy Nervové plyny Nikotin Fyzostigmin Rivastigmin Betanecol Pilocarpin Urecholin

TT = tělesná teplota; TF = tepová frekvence; DF = dechová frekvence; TK = krevní tlak; IMAO = inhibitory monoaminoxidázy; SSRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; SNRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; TCA = tricyklická antidepresiva; MDMA = metylendioxy metamfetamin (extáze); MDEA = metylendioxy etylamfetamin; LSD = dietylamid kyseliny lysergové

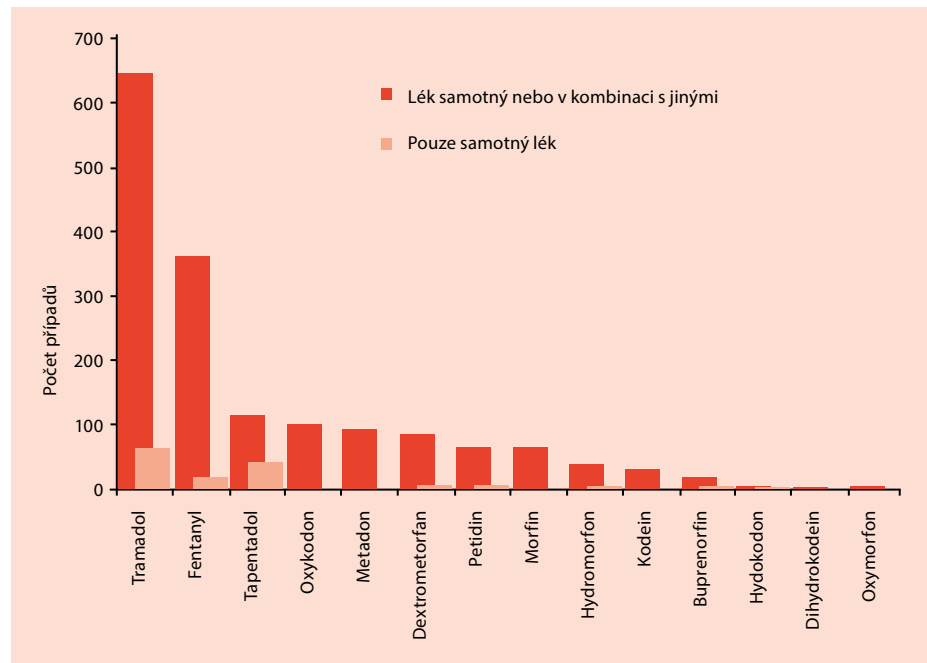
vzít i další stavy: epilepsii, anticholinergní syndrom, syndrom z odnětí serotoninergních látek, alkoholu nebo benzodiazepinů, intoxikací sympatomimetiky, meningitidu, encefalitidu, úpal/úžeh, delirium tremens, tyreotoxickou krizi, metabolický rozvrat, organické poškození mozku a centrální hypertermii. Při klinickém vyšetření se klade důraz na přesnou anamnézu včetně farmakoterapie s důrazem na dávkovací schémata serotoninergních látek, eventuálně zahájení léčby novými léky. Některé komorbidity mohou při diagnostice dost napomoci, např. deprese a chronická bolest (Gayle et al., 2014; Kanova et Kohout, 2021; Vaněk, 2022; Prokeš et Suchopár, 2014; Francescangeli et al., 2019; Jones et Story, 2005; Vojtíšek et Nalos, 2011; Foong et al., 2018).

Terapie serotoninového syndromu

Vzhledem ke krátkému poločasu serotoninu obvykle serotoninový syndrom ustoupí během 24 hodin po přerušení serotoninergní medikace, riziko nicméně bývá větší u látek s dlouhým poločasem nebo s aktivními metabolity (např. fluoxetin) (Vaněk, 2022).

Základním terapeutickým opatřením musí být vždy vysazení serotoninergní látky. Dále se pokračuje symptomaticky, intenzita terapie závisí na tíži onemocnění. U případů s lehčím průběhem stačí intravenózní aplikace tekutin a benzodiazepinů. U středně těžkých průběhů je třeba agresivně korigovat kardiopulmonální abnormality. Při hyperpyrexii a svalové rigiditě se již jedná o těžký průběh onemocnění a je indikovaná svalová relaxace s intubací a umělou plicní ventilací a arteficiálním ochlazováním. Pro sladění pacienta není vhodné používat fentanyl pro jeho serotoninergní účinek. Pro kontrolu agitovanosti jsou indikovány benzodiazepiny. Přínosem mohou být antagonisté 5-HT jako specifická antidota, např. cyproheptadin, což je antihistaminikum užívané též pro stimulaci chuti k jídlu, které působí jako neselektivní antagonist 5-HT receptoru. V ČR je registrován a je dostupný pod obchodním názvem Peritol 4 mg od výrobce Egis Pharmaceutical PLC, Maďarsko (SPC), jeho off-label indikací je i léčba serotoninového syndromu, pro antagonizaci serotoninového syndromu

Obr. 3. Počty případů serotoninového syndromu podle databáze WHO pro jednotlivé opioidy (podle Rickli et al., 2018)



se užívají dávky 12 až 32 mg za 24 hodin. Antipyretika jako paracetamol nejsou obvykle účinná pro snížení teploty, k poklesu více přispějí benzodiazepiny snížením svalové aktivity. Betablokátoři, např. metoprolol nebo labetalol, a blokátoři kalciového kanálu jako nikardipin mají minimální účinek pro řešení hypertenze u serotoninového syndromu, podle některých kazuistik měl efekt diltiazem. Při hypotenzii použít intravenózní tekutiny a případně vazopresorickou podporu (Boyer et Shannon, 2005; Gayle et al., 2014; Tormoehlen et Rusyniak, 2018; Spadaro et al., 2022).

V kazuistice z lůžkového oddělení pracoviště autora byla zmíněna pacientka se serotoninovým syndromem způsobeným kombinací analgetik s tramadolem a dihydrokodeinem s antidepresivy řady SSRI, který v léčbě vyžadoval několikadenní ventilační podporu s hlubokou svalovou relaxací pro rigiditu (Vojtíšek et Nalos, 2011).

Význam pro algeziologickou i neurologickou praxi

V algeziologické praxi se při léčbě bolesti, zejména bolesti, smíšeného typu se složkou nociceptivní a neuropatickou, ale i u neuroplastické bolesti, jako je fibromyalgie apod., často používá kombinace opioidních analgetik s gabapentinoidy a antidepresivy z řady tricyklických nebo SNRI. Současně mnozí pa-

cienti mají z různých důvodů nasazená další antidepresiva, ať již SSRI, nebo novější typy. Zahájení léčby pomocí antidepresiv již není jen výsadou psychiatrů, ale často je nasazují i lékaři jiných odborností včetně praktických lékařů pro různé psychické poruchy (Praško et Prašková, 2006; Fújaková et Kopeček, 2012; Tašková, 2021; Shelton, 2018). Tím se může pacient vystavovat riziku, že na jedné straně může dojít k rozvoji serotoninového syndromu při kombinaci antidepresiv a analgetik, případně na straně druhé neodborným zásahem do analgetické terapie může dojít ke zhoršení úrovně bolesti.

Jak z toho ven?

V tabulce 1 byl uveden přehled léků spojených s rozvojem serotoninového syndromu klasifikovaných podle mechanismu účinku, s většinou se algeziologové i neurologové mohou setkat. Nejčastěji se však bude jednat o kombinaci různých antidepresiv s opioidními analgetiky.

Opioidy mohou inhibovat zpětné vychytávání serotoninu nebo noradrenalinu. Inhibice transportu noradrenalinu může přispívat k analgetickému efektu, inhibice transportu serotoninu nebo interakce na 5-HT receptoru může způsobit serotoninový syndrom. Nicméně riziko vzniku serotoninového syndromu není u všech opioidů stejné, nejvyšší riziko vzniku serotoninového syndromu mů-

že vyplývají z inhibice zpětného vychytávání serotoninu způsobené tramadolem, tapentadolem, metadonem, dextrometorfanem a petidinem, zejména při kombinaci s dalšími serotoninergními medikacemi. Může se však projevit i efekt nezávislý na transportu serotoninu u jiných opioidů, např. oxycodonu nebo fentanylu, tyto mechanismy ještě nejsou dostatečně prozkoumány (Rickli et al., 2018; Koury et al., 2015; Baldo, 2021; Rastogi et al., 2011; Barann et al., 2015). Na obrázku 3 je znázorněn přehled spontánních případů serotoninového syndromu podle databáze WHO pro jednotlivé opioidy samotné nebo v kombinaci s jinými látkami.

Největší riziko tedy představují tramadol, tapentadol a fentanyl. Data jsou však limitována malým počtem studií, všechna review vycházejí pouze z kazuistik nebo jejich sérií.

Tramadol má unikátní duální analgetický účinek, působí jako agonista opioidních receptorů v mozku a zároveň jako inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Tramadol existuje ve formě 4 stereoizomerů, vyráběný produkt je racemickou směsí 2 enantiomerů s analgetickou potencí, ale s odlišnými mechanismy účinku: (1R,2R) neboli (+)-enantiomeru a (1S,2S) neboli (-)-enantiomeru. (+)-tramadol a jeden z jeho metabolitů – O-desmetyltramadol (M1) – působí jako Mí agonista. Tato Mí aktivita je asi 10× nižší než u kodeinu, metabolit M1 má asi 300× vyšší afinitu k Mí receptoru než původní mateřská látka. Mimoto (+)-tramadol inhibuje zpětné vychytávání serotoninu přibližně 4× více než (-)-tramadol, zatímco (-)-tramadol inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu přibližně 10× více než (+)-enantiomer. Inhibice zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu posilují inhibiční descendentní dráhy spojené s přenosem bolesti do CNS. Tramadol může přispívat k toxicitě serotoninu inhibicí jeho zpětného vychytávání (podobně jako SSRI) a současně inhibicí jeho metabolismu (tedy jako IMAO). Tramadol tedy v kombinaci se SSRI (ale i s SNRI, SARI, bupropionem) zvyšuje množství serotoninu v mozku, jejich vzájemné interakce jsou ale složitější. Tramadol je metabolizován prostřednictvím CYP2D6 a CYP3A4/CYP2B6, přičemž většina antidepresiv SSRI může ve větší či menší míře působit jako inhibitor těchto enzymů.

Inhibice CYP2D6 může zvyšovat koncentraci tramadolu v plazmě, a tím zvyšovat jeho vliv na serotonin v mozku, což přispívá ke vzniku serotoninového syndromu. Ještě vyšší riziko rozvoje tohoto syndromu mají pomalí metabolizátoři CYP2D6, současně s nedostatečným analgetickým efektem. Serotoninový syndrom může tramadol vyvolat i samotný, pokud je podán v dostatečné dávce seniorům nebo naopak dětem (Nelson et Philbrick, 2012; Beakley et al., 2015; Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018; Barann et al., 2015).

Tapentadol je poměrně nové opioidní analgetikum s duálním efektem, působí jednak jako agonista na opioidním Mí receptoru, a jednak inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu na noradrenergním receptoru (tzv. MOR-NRI efekt), mimoto je též slabým inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu. Kombinací těchto účinků je způsobena analgezie a sedace. Jeho analgetická účinnost je srovnatelná s oxycodonom, na rozdíl od tramadolu nemá aktivní metabolity. Animální data prozrazují, že po podání tapentadolu se několiknásobně zvýší hladina noradrenalinu a mírně i hladina serotoninu nad bazální hodnotu. Pokud se k této zvýšené hladině serotoninu přidá ještě další serotoninergní léčivo, může dojít teoreticky k rozvoji serotoninového syndromu, nicméně klinická data zatím profil rizika současného podávání tapentadolu s dalšími serotoninergními medikacemi podrobněji nestanovila. Vlastní serotoninergní efekt tapentadolu je nižší než u tramadolu, přesto je i zde nutná určitá opatrnost při kombinaci s antidepresivy SSRI/SNRI/TCA, použití s IMAO je i zde kontraindikací (Gressler et al., 2017; Baldo et Rose, 2020; Roulet et al., 2021).

Petidin (meperidin) je opioidní analgetikum, které se stále ještě občas používá v léčbě bolesti, nicméně jeho místo je spíše pro terapii bolesti akutní a pro urgentní medicínu. Působí jako silný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a toxické reakce po použití petidinu spolu s IMAO nebo tricykly jsou známé řadu desetiletí, v recentních studiích jsou jen ojedinělé kazuistiky serotoninového syndromu při podání současně s tricykly nebo SSRI (Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018).

Metadon je syntetický opioid prožívající určitou renesanci v léčbě chronické bolesti. Též je racemickou směsí levometadonu

(R(-)-metadonu) a dextrometadonu (S(+)-metadonu). Levometadon je vlastní aktivní formou, je přibližně 50× potentnější než dextrometadon a současně působí jako slabý antagonist NMDA receptoru, zatímco dextrometadon je silným antagonistou NMDA. Metabolizuje se pomocí P450 (CYP3A4, CYP2B6 a CYP2D6) a pomalu se eliminuje. Byly publikovány kazuistiky serotoninového syndromu při kombinaci metadonu s TCA (desipramin), SNRI (duloxetin a venlafaxin) nebo SSRI či NaSSA (sertralin a mirtazapin) (Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018).

Fentanyl je ultrakrátké působící syntetický opioid určený původně pro urgentní medicínu a anestezii, je potentním agonistou opioidního Mí receptoru. Často se používá ve formě transdermálních náplastí pro léčbu chronické bolesti. Byly publikovány kazuistiky týkající se serotoninového syndromu u pacientů současně užívajících antidepresiva SSRI (citalopram, paroxetin), SNRI (duloxetin), případně bupropion, kvetiapin nebo lithium. Vzhledem k další polyfarmakoterapii u dotčených pacientů (coxiby, zolpidem, haloperidol, lorazepam, případně i jiné opioidy) je nicméně obtížné stanovit, který konkrétní lék byl spouštěčem serotoninového syndromu (Baldo, 2018; Baldo et Rose, 2020; Ailawadhi et al., 2007). Podle zajímavé retrospektivní analýzy provedené v letech 2012–2013 v Massachusetts diagnostická kritéria serotoninového syndromu splnilo 0,09 % všech pacientů užívajících fentanyl spolu s jinými serotoninergními látkami, zatímco incidence serotoninového syndromu bez fentanylu bylo 0,005 % (Koury et al., 2015). Podobné vlastnosti budou mít i sufentanil, alfentanil a remifentanil používané pouze v anesteziologické praxi, předpokládá se ale, že vzhledem k jejich krátkému poločasů bude jejich interakce se serotoninergními preparáty minimální, po podání těchto opioidů samotných nebyl serotoninový syndrom zaznamenán (Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018; FDA, 2016).

Oxycodon je polosyntetický opioid působící jako čistý agonista na opioidním Mí receptoru. Metabolizuje se cestou CYP2D6 na aktivní metabolit oxymorfon, který má vyšší vazebnou afinitu na Mí receptor než původní oxycodon. Byly popsány kazuistiky serotoninového syndromu u pacientů užívajících oxy-

kodon současně se SSRI antidepressivy (sertralin, fluvoxamin, citalopram, escitalopram), nicméně se mohl podílet i vliv dalších podaných farmak (ketorolak, ramosetron, pregabalin, celecoxib) (Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018).

Dextrometorfan je pravotočivým enantiomerem opioidního analgetika levome-torfanu, často se používá jako antitusikum. Dextrometorfan působí jako antagonist receptoru NMDA s nízkou afinitou k receptoru a má též velmi nízkou afinitu k opioidním receptorům M₁, Sigma a Kappa. Pomocí CYP2D6 se metabolizuje na mnohem potentnější aktivní metabolit dextrofan. Již v roce 1970 byla popsána „toxická reakce“ končící letálně po podání společně s IMAO fenelzinem. V recentních kazuistikách byl zmíněn vznik serotoninového syndromu po kombinaci s escitalopramem, sertralinem nebo chlorfeniraminem (antihistaminikum), ale i po dextrometorfanu samotném (Baldo, 2018).

Další méně uváděnou skupinou léků často používaných v léčbě bolesti a v neurologii jsou antiepileptika. V systematickém přehledu skupina autorů Prakash et al. uvedla přehled 63 kazuistik týkajících se 76 pacientů se serotoninovým syndromem, obvykle šlo o kombinaci serotoninergního antidepressiva (SSRI, SNRI, TCA, případně SARI) s některými antiepileptiky, nicméně byly uvedeny i kazuistiky kombinace s jinými látkami (opioidy, kokain, methylenová modř, ondansetron, antipsychotika – kvetiapin, olanzapin, aripiprazol) nebo i po samotném valproátu či lamotriginu. Nejvíce případů se týkalo valproátu (38 %), dále lamotriginu (29 %), gabapentinu (21 %), pregabalinu (9 %) a topiramátu (7 %), nejméně případů bylo zaznamenáno v případě karbamazepinu, fenytoinu a oxkarbamazepinu. Na mechanismu účinku se podílí jednak zvýšení neurotransmise na 5-HT receptoru, a jednak (zejména u valproátu nebo topiramátu) též ovlivnění metabolismu přes CYP2C9 nebo CYP2C19. Bylo též prokázáno, že předchozí podávání blokátorů serotoninového receptoru inhibují antinociceptivní účinek gabapentinoidů. Podle některých autorů mohou být myoklonus nebo i jiné nežádoucí účinky antiepileptik způsobeny právě jejich serotoninergními vlastnostmi (Prakash et al., 2021; Prakash et al., 2017), proto doporučují v terapii migrény upřednostňovat triptany před opioidy,

zejména jsou-li kombinované s antidepressivy (Ansari et Kouti, 2016). Nicméně vlastní podíl antiepileptik na vzniku serotoninového syndromu není zcela jasný.

Serotoninový syndrom ale může vyvolat celá řada dalších farmak. Jsou to zejména některá antimykotika nebo antibiotika – flukonazol, ciprofloxacin (lékovou interakcí prostřednictvím inhibice CYP450), linezolid (inhibitor MAO), jednak methylenová modř užívaná k léčbě methemoglobinemie (inhibitor MAO), dále amfetaminy a amfetaminové deriváty, podávané i jako antiobezitika: metamfetamin, fenfluramin, fentermin, MDMS – extáze (zvýšené uvolňování serotoninu) (Gayle et al., 2014; Mastroianni et Ravaglia, 2017).

Nemusí jít ale jen o léky. Byla popsána kazuistika vzniku serotoninového syndromu během testovací fáze před zavedením krční míšní stimulace pro komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) na horní končetině u mladého muže užívajícího SNRI (Dizdarevic et Bremer, 2017). Bez rizik nejsou ani nelegální návykové látky, zejména amfetaminy včetně MDMA (extáze), ale i etanol nebo kokain (Malcolm et Thomas, 2022).

Implikace pro anestezii

Riziko serotoninového syndromu v perioperačním období přímo koreluje se zvýšeným užíváním psychiatrické medikace i analgetik, v tomto případě ještě umocněné podáním anestezie s použitím opioidů a aplikací antibiotik či antiepileptik. Vzhledem k nedostatku evidence týkající se individuální náchylnosti a aktivace serotoninového syndromu v závislosti na dávkách použitých léků se anesteziologové musí vyvarovat použití kombinace léků, které mohou serotoninový syndrom vyvolat. Jedná se zejména o použití tramadolu nebo petidinu pro perioperační analgezi u pacientů užívajících SSRI nebo IMAO, zvláště při vedení anestezie s vysokými dávkami fentanylu (Gayle et al., 2014; Jones et Story, 2005).

Jaká je racionalita léčby?

Máme vysadit antidepressiva a analgetika pro riziko vzniku serotoninového syndromu? Anebo je můžeme ponechat, poučit pacienta o možných příznacích a nadále ho kontrolovat?

I přes počty pacientů užívajících současně analgetika a antidepressiva je výskyt serotoni-

nového syndromu spíše ojedinělý. Publikovány jsou víceméně pouze kazuistiky nebo soubory kazuistik, i když řada případů zůstává nerozpoznána (případně není hlášena nebo publikována). Např. podle retrospektivní analýzy se serotoninový syndrom rozvine u méně než jednoho pacienta z 1 000 užívajících opioid (zejména fentanyl) a současně serotoninergní léky (Koury et al., 2015). Při polypragmazi u pacientů je velice obtížné ohlídat všechny možné lékové interakce. Současný nárůst prevalence deprese a bolesti naznačuje, že současné podávání analgetik a antidepressiv bude pokračovat, ne-li ještě narůstat (Baldo et Rose, 2020).

Dostáváme se tak mezi dva mlýnské kameny: na jedné straně jsou doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti (např. Bates et al., 2019), na straně druhé preventivní opatření proti vzniku serotoninového syndromu. Americký úřad FDA vydal v roce 2016 upozornění, že může dojít ke škodlivé interakci mezi „celou skupinou opioidních analgetik a některých dalších léků, zejména antidepressiv a léků proti migréně“. Důvodem byl velký nárůst preskripce opioidních analgetik i antidepressiv, přičemž v perioperačním období může u mnoha pacientů dojít k souběžnému podání obou skupin léků. Zcela vyloučit serotoninový syndrom nelze nikdy, je třeba mít riziko na paměti, zejména u pacientů s antidepressivy a užívajících fentanyl, tramadol, petidin, metadon nebo dextrometorfan (Baldo, 2018; Baldo, 2021).

Prevence serotoninového syndromu

Vzhledem k nárůstu užívání opioidů a psychiatrické medikace v ambulantní sféře vydala americká FDA v roce 2016 výše uvedenou výstražnou informaci o bezpečnosti léků (Drug Safety Communication) pro celou skupinu opioidních analgetik, kde varovala před několika bezpečnostními problémy s opioidy (riziko serotoninového syndromu, riziko insuficience kůry nadledvinek a riziko deficitu androgenů) a požadovala změny jejich označení (FDA, 2016).

Před nasazením serotoninergního léku je nutné zjistit od pacienta podrobnou farmakologickou anamnézu včetně herbálních přípravků, při preskripci použít nejnižší účinné dávky a nepoužívat současně dva sero-

Argofan®

venlafaxinum

Zahřeje na duši



Vyšší účinnost než SSRJ u těžších fází deprese a u rezistentních pacientů¹

Tablety s prodlouženým uvolňováním²

*Velikost balení: ARGOFAN 30 tbl × 75 mg
ARGOFAN 30 tbl × 150 mg*



Zkrácená informace o přípravku ARGOFAN

Léčivá látka: 1 tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 84,84 mg nebo 169,7 mg venlafaxin-hydrochloridu, což odpovídá 75 mg nebo 150 mg venlafaxinu. **Indikace:** léčba a prevence recidivy depresivních epizod. Léčba generalizované úzkostné poruchy, sociální úzkostné poruchy a panické poruchy s agorafobií nebo bez ní. **Dávkování:** *depresivní epizody:* zahajovací dávka je 75 mg/den, lze zvýšit na max. 375 mg/den. *Generalizovaná úzkostná porucha:* zahajovací dávka je 75 mg/den, lze zvýšit na max. 225 mg/den. *Sociální úzkostná porucha:* doporučená dávka je 75 mg jednou denně. Není prokázáno, že by vyšší dávky měly další léčebný přínos, avšak lze zvýšit až na max 225 mg/den. *Panická porucha:* dávka je 37,5 mg/den po 7 dnů, poté 75 mg/den, max. 225 mg/den. *Starší pacienti:* není nutná úprava dávek, avšak je třeba postupovat s opatrností. *Pediatrická populace:* použití se nedoporučuje. **Porucha funkce jater:** u mírné a středně těžké poruchy funkce jater dávku snížit o 50 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater uvažovat o snížení dávky o více než 50 %, měl by se zvážit potenciální přínos léčby proti jejím rizikům. **Porucha funkce ledvin:** u pacientů s GFR 30-70 ml/min se doporučuje opatrnost, u pacientů, kteří vyžadují hemodialýzu a u pacientů s GFR < 30 ml/min má být dávka snížena o 50 %, může být vyžadováno individuální dávkování. **Průznaky z vysazení pozorované při ukončení podávání venlafaxinu:** nemá se náhle vysazovat, dávky postupně snižovány po dobu minimálně 1-2 týdnů, aby se snížilo riziko reakce z vysazení. **Způsob podání:** perorálně, s jídlem, každý den přibližně ve stejnou dobu, polykat celé, zapít tekutinou, nesmí se dělit, drtit, žvýkat ani rozpouštět. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; současná léčba inhibitory MAO, léčba možná nejdříve za 14 dnů od ukončení léčby inhibitory MAO; podávání venlafaxinu ukončit min 7 dní před zahájením léčby inhibitory MAO. **Zvláštní upozornění:** pacienti mají být poučeni, aby nekonsumovali alkohol vzhledem k jeho účinkům na CNS a kvůli možnému klinickému zhoršení psychiatrických poruch a kvůli možným nežádoucím interakcím s venlafaxinem včetně tlumivých účinků na CNS. Deprese je spojena se zvýšeným rizikem suicidálních myšlenek, sebepoškození a sebevraždy, riziko přetrvává až do dosažení signifikantní remise. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na nutnost sledovat, zda se neobjevují jakékoliv známky klinického zhoršení, suicidální chování nebo myšlenky a neobvyklé změny v chování a v případě přítomnosti těchto symptomů vyhledat ihned lékařskou pomoc. Nás se podávat u pediatrické populace. V průběhu léčby se může vyskytnout serotoninový syndrom, zvláště při souběžném podávání jiných látek, které mohou ovlivňovat serotoninergní neurotransmiterový systém, s léčivými přípravky narušujícími metabolismus serotoninu, s prekurzory serotoninu, s antipsychotiky či jinými antagonisty dopaminu. Pacienti se zvýšeným nitročním tlakem a/nebo s rizikem glaukomu s uzavřeným úhlem se doporučuje pečlivě monitorovat. Bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku závislé na dávce, může se vyskytnout zvýšená srdeční frekvence, u pacientů s vysokým rizikem závažné srdeční arytmie nebo prodloužení QT intervalu je třeba zvážit rizika a přínosy terapie. Podávání venlafaxinu může vést ke vzniku křečí, k výskytu hyponatremie a/nebo syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, ke snížení funkce krevních destiček, klinicky významnému zvýšení hladiny cholesterolu. Souběžné podávání venlafaxinu a lithia se může objevit serotoninový syndrom. Opatrnost při podávání s imipraminem nebo metoprololem. Možné interakce při podání s haloperidolem, risperidone, nebo indinavirem. Studie in vivo ukazují, že venlafaxin je relativně slabý inhibitor CYP2D6. Po uvedení na trh byla hlášena nechtěná těhotenství u uživatelů hormonální antikoncepce, pokud byl současně užíván venlafaxin. Neexistuje však jasný důkaz, že k otěhotnění došlo důsledkem lékové interakce. **Těhotenství a kojení:** těhotným ženám podávat jen v případě, kdy přínosy převažují nad možným rizikem. Venlafaxin a jeho metabolit O-desmethylvenlafaxin se vylučují do mateřského mléka, je třeba rozhodnout, zda pokračovat/ukončit užívání přípravku, přičemž se bere v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos terapie přípravku pro matku. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** jakýkoliv psychoaktivní lék může snížit schopnost úsudku, myšlení a ovlivnit motorické schopnosti, pacient má být poučen. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: insomnie, závrať, bolest hlavy, sedace, nauzea, sucho v ústech, zácpa, hyperhidróza, včetně nočního pocení. Časté: snížení chuti k jídlu, stav zmatenosti, depersonalizace, anorgasmie, snížení libida, nervozita, abnormální sny, agitovanost, akatázie, třes, parestezie, dysgeuzie, poruchy vidění včetně rozmazaného vidění, mydriáza, poruchy akomodace, tinitus, tachykardie, palpítace, hypertenze, návaly horka, dyspnoe, zívání, zvracení, průjem, vyrážka, pruritus, hypertonie, opožděný začátek močení, retence moči, polakisurie, menoragie, metroragie, poruchy ejakulace, erektilní dysfunkce, astenie, vyčerpanost, zimnice, zvýšení/snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina cholesterolu. **Velikost balení:** 30 tbl. **Podmínky uchování:** při teplotě do 25 °C v původním obalu. **Registrační číslo:** Argofan 75 mg: 30/337/06-C, Argofan 150 mg: 30/338/06-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 22. 6. 2023. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen (Argofan 75 mg) nebo plně hrazen (Argofan 150 mg) z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference: 1. Racková S, Janů L. Využití duálních antidepresiv v léčbě depresivní poruchy. Psychiatr Prax 2008; 9(6):257-26. 2. SPC přípravku Argofan, 22. 6. 2023.

Učeno pro odbornou veřejnost.

Zentiva, k. s., marketingové oddělení

U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz

ZENTIVA

toninergní léky ve vysokém dávkování, při ukončení léčby nebo změně medikace ponechat dostatečně dlouhou dobu na „vyplavení“ (wash-out), po nasazení nového léku zkontrolovat pacienta, nedochází-li k rozvoji klinických příznaků (Foong et al., 2018).

Jak tedy postupovat u konkrétního pacienta?

Určitým návodem může být tabulka stratifikace rizik znázorněná na obrázku 4. Důležitá je též otázka použité dávky analgetik i serotoninergních antidepresiv. Asi

nejracionálnější pohled s návrhem postupu představuje tabulka 7.

Lékař by měl v kontextu relevantní lékařové anamnézy u konkrétního pacienta pamaťovat v diferenciální diagnostice na možnost serotoninového syndromu, přestože (I) jeho výskyt je vzácný a i v situacích, kdy (II) nejsou splněna Hunterova kritéria, (III) není přítomna zvýšená tělesná teplota, (IV) začátek onemocnění je pomalý a (V) nejednalo se o inhibitory MOA. Serotoninergní substance jiné než IMAO mohou být totiž častěji zapojeny, než se obecně předpokládá (Werneke et al., 2020).

Obr. 4. Stratifikace rizika serotoninového syndromu podle pacientů a různých opioidů (Baldo et Rose, 2020)

	Pacientská rizika podle anamnézy / medikace		
	Nízké Bez serotoninergní medikace	Střední (SSRI, SNRI, některá TCA)	Vysoké (antidepresiva IMAO, linezolid, MDMA, SS v anamnéze)
Opioidy s nízkým rizikem (morfin, kodein, remifentanil, alfentanil, sufentanil, buprenorfin, oxymorfon, hydromorfon)	Bez omezení	Bez omezení	Mít na paměti možné (vzácné) potenciální interakce
Opioidy se středním rizikem (fentanyl, oxykodon, metadon, tapentadol)	Bez omezení	Mít na paměti možné (vzácné) potenciální interakce	Použití s opatrností – může být u některých pacientů kontraindikováno
Opioidy s vysokým rizikem (tramadol, petidin)	Bez omezení	Použití s opatrností – může být u některých pacientů kontraindikováno	Kontraindikováno

Závěr

Diagnóza serotoninového syndromu je založena spíše na konstrukci klinických příznaků než na objektivním zlatém diagnostickém standardu. Naše chápání patofyziologických mechanismů nad rámec serotoninového syndromu je stále omezené. Jelikož je tento syndrom vzácný, je stále předmětem výzku-

Tab. 7. Rizikové kombinace (podle Foong et al., 2018)

Skupina A	Skupina B
Neselektivní a ireverzibilní IMAO A i B Isocarboxamid, izoniazid, phenelzin, tranylcypromin	Antidepresiva SSRI: paroxetin, fluvoxamin, sertralín, citalopram, escitalopram, fluoxetin SNRI: venlafaxin, duloxetin TCA: clomipramin, imipramin, (amitriptylin?)
Neselektivní a reverzibilní IMAO A i B Linezolid	Analgetika Tramadol, petidin, metadon, fentanyl (málo pravděpodobné: morfin, kodein, oxykodon, buprenorfin)
Selektivní a ireverzibilní IMAO B Selegilin (neselektivní ve vysokých dávkách), rasagilin	Antitusika a antihistaminika Dextrometorfan, chlorfeniramin
Selektivní a reverzibilní IMAO A Moklobemid, methylenová modř (neselektivní ve vysokých dávkách)	Přírodní produkty Třezalka, L-tryptofan
	Návykové látky MDMS (extáze), amfetaminy, kokain
Často uváděné, ale nepravděpodobné příčiny serotoninového syndromu Triptany Antidepresiva: mirtazapin, trazodon, dosulepin, amitriptylin (?) (zařazení amitriptylinu je sporné) Antiemetika: antagonisté 5-HT ₃ receptoru (setrony), metoklopramid Buspiron, lithium	
Zabránit kombinaci	Skupina A + Skupina A nebo Skupina A + Skupina B
Opatrnost	Dva nebo více léků Skupiny B, zejména pokud je jeden ve vysoké dávce
Monitorovat	Pokud pacient užívá lék Skupiny B a přidá se druhý lék Skupiny B, začít s nízkou dávkou, pomalu zvyšovat a sledovat příznaky během 24–48 hodin po každé změně

mu. Pro zlepšení diagnostiky serotoninového syndromu bude potřeba další výzkum, který zvýší senzitivitu i specifitu záchytu. Vyšší senzitivita minimalizuje falešně negativní případy, a tím i pravděpodobnost přehlédnutí tohoto syndromu s potenciálně život ohrožujícími důsledky. Vyšší specifita minimalizuje falešně pozitivní případy, aby lé-

kaři zbytečně nevysazovali léky, které pacienti potřebují (Werneke et al., 2020).

Některá plošná opatření doporučující vysazení léčby nemusí být opodstatněná. Nicméně je důležité vyhnout rizikovým kombinacím (tzn. zejména kombinace antidepresiv společně s IMAO, případně antidepresiv IMAO, SSRI nebo SNRI s tra-

madolem, petidinem, fentanylem či metadonem). Důležité je též poučit pacienta, aby včas lékařovi hlásil příznaky, které by mohly svědčit pro vznikající serotoninový syndrom. Vhodná je též zvýšená opatrnost u léků působících jako inhibitory cytochromu P450, které by mohly zpomalit eliminaci jiných léků.

LITERATURA

1. Ailawadhi S, Sung K-W, Carlson LA, Baer MR: Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *J Clin Pharmacy Therap.* 2007;32:199-202.
2. Ansari H, Kouti L: Drug interaction and serotonin toxicity with opioid use: another reason to avoid opioids in headache and migraine treatment. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20:60. doi: 10.1007/c11916-016-1579-3.
3. Baldo BA: Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Arch Toxicol.* 2018; <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2244-6>.
4. Baldo BA, Rose MA: The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. *Brit J Anaesth.* 2020;124(1):44-62.
5. Baldo BA: Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity serotonin toxicity. *Arch Toxicol.* 2021; <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03068-2>.
6. Barann M, Stamer UM, Lyutenska M, et al: Effects of opioids on human serotonin transporters. *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol.* 2015;388:43-49.
7. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, et al: A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med.* 2019;20:S2-S12.
8. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD: Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Phys.* 2015;18:395-400.
9. Boyer EW, Shannon M: The Serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112-20.
10. Dizdarevic A, Bremer N: Cervical spinal cord stimulation with concomitant serotonin norepinephrine reuptake inhibitor therapy leading to the serotonin syndrome. *Pain Phys.* 2017;18:1199-1202.
11. Duma SR, Fung VSC: Drug-induced movement disorders. *Aust Prescr.* 2019;42:56-61.
12. Dunkley EJC, Sibbister GK, Sibbitt D, et al: The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Q J Med.* 2003;96:635-42.
13. FDA Drug safety communications. FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines; requires label changes. March 22, 2016. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM491302.pdf>.
14. Foong AL, Grindrod KA, Patel T, Kellar J: Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). *Can Fam Phys.* 2018;64(10):720-727.
15. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A: The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Molec Sci.* 2019;20:2288. doi:10.3390/ijms20092288
16. Fújaková M, Kopeček M: Antidepressiva – od teorie ke klinické praxi. *Klin Farmakol Farm.* 2012;26(1):29-37.
17. Gayle JA, Abadie JV, Kaye AM, Kaye AD: Serotonin syndrome. In: A.D. Kaye et al. (eds.), *Essentials of Pharmacology for Anesthesia, Pain Medicine, and Critical Care.* Springer Science+Business Media New York. 2015:797-807. doi: 10.1007/978-1-4614-8948-1_49.
18. Gressler LE, Hammond DA, Painter JT: Serotonin syndrome in tapentadol literature: systematic review of original research. *J Pain Palliat Care Pharmacotherapy.* 2017;31(3-4):228-236.
19. Höschl C: Neurotrofni účinky antidepressiv. Available from: http://www.hoschl.cz/files/445_cz_Neurotrofni%20AD.pdf.
20. Jones D, Story DA: Serotonin syndrome and the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care.* 2005;33:181-87.
21. Kanova K, Kohout P: Serotonin – its synthesis and roles in the healthy and the critically ill. *Int J Med Sci.* 2021;22:4873.
22. Koury KM, Tsui B, Gulur P: Incidence of serotonin syndrome in patients treated with fentanyl on serotonergic agents. *Pain Phys.* 2015;18:E27-E30.
23. Malcolm B, Thomas K: Serotonin toxicity of serotonergic psychedelics. *Psychopharmacology.* 2022;239(6):1881-1891.
24. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ: Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine.* 2000;79(4):201-209.
25. Mastroianni A, Ravaglia G: Serotonin syndrome due to co-administration of linezolid and methadone. *Infez Med.* 2017;25(3):263-66.
26. Mohr P: Serotoninový syndrom – diagnostika, terapie, prevalence. *Psych Praxi.* 2001;3:117-20.
27. Nelson EM, Philbrick AM: Avoiding serotonin syndrome: the nature of the interaction between tramadol and selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2012;46:1712-16.
28. Prakash S, Adroja B, Parekh H: Serotonin syndrome in patients with headache disorders. *BMJ Case Rep.* 2017. doi:10.1136/bcr-2017-221383.
29. Prakash S, Rathore C, Rana K, Patel H: Antiepileptic drugs and serotonin syndrome – a systematic review of case series and case reports. *Seizure Eur J Epil.* 2021;91:117-31.
30. Praško J, Prašková H: Farmakoterapie deprese. *Psychiat. Praxi.* 2006;5:214-224.
31. Prokeš M, Suchopár J: Serotoninový syndrom: co bychom o něm měli vědět. *Med Praxi.* 2014;11(5):226-230.
32. Rastogi R, Swarm RA, Patel TA: Case scenario: opioid association with serotonin syndrome. Implications for the practitioners. *Anesthesiology.* 2011;115(6):1291-98.
33. Rickli A, Liakoni E, Hoener MC, Liechti ME: Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. *Brit J Pharmacol.* 2018;175:532-543.
34. Roulet L, Rollason V, Desmeules J, Piguet V: Tapentadol versus tramadol: a narrative and comparative review of their pharmacological, efficacy and safety profiles in adult patients. *Drugs.* 2021;81:1257-72.
35. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM: Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptoph Res.* 2019;12(1):1-14.
36. Shelton RC: Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Handbook of Experimental Pharmacology.* Springer Nature Switzerland AG 2018. Available from: https://doi.org/10.1007/164_2018_164.
37. Spadaro A, Scott KR, Koymfan A, Long B: High risk and low prevalence disease: serotonin syndrome. *Am J Emerg Med.* 2022;61:90-97.
38. SPC: Peritol 4 mg <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0219901&tab=texts>.
39. Tašková I: Úzkostné poruchy a jejich léčba. *Prakt Lékáren.* 2021;17(4):207-212.
40. Tormoehlen LM, Rusyniak DE: Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. In: Romanovsky AA: *Handbook of clinical neurology*, 3rd Series, Elsevier 2018:663-675.
41. UpToDate 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=EM%2F71268>.
42. Vaněk J: Serotoninový syndrom – častý problém, či vzácná komplikace? *Prakt. Lékáren.* 2022;18(2):75-78.
43. Vojtišek P, Nalos D: Serotonergní syndrom – kazuistika. *Anest Intenziv Med.* 2011;22(3):159-162.
44. Werneke U, Truedson-Martiniussen P, Wikström H, Ott M: Serotonin syndrome: a clinical review of current controversies. *J Integr Neurosci.* 2020;19(4):719-727.
45. Zakharov S: Toxikologie nových rekreačních drog. Available from: <https://postudium.cz/mod/book/view.php?id=1243&chapterid=522>.

37. ČESKÝ A SLOVENSKÝ NEUROLOGICKÝ SJEZD

27.–29. 11. 2024 | CLARION CONGRESS HOTEL OSTRAVA

ČESKÁ
NEUROLOGICKÁ
SPOLEČNOST

SLOVENSKÁ NEUROLOGICKÁ
SPOLEČNOST

www.csns2024.cz

Těšíme se na setkání s Vámi
v listopadu 2024 v Ostravě!



Centrální poiktový bolestivý syndrom

MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D.

Centrum léčby bolesti KARIM VFN a 1. LF UK, Praha

Centrální poiktový bolestivý syndrom (Central Post-Stroke Pain, CPSP) je definován jako bolestivý stav po proběhlé centrální mozkové příhodě s prokázanou lézí v centrálním nervovém systému (CNS). Klinické příznaky se objevují již 1–3 měsíce po proběhlém iktu, ale u většiny postižených pacientů je to doba až 6 měsíců. Mezi hlavní klinické projevy patří bolest hlavy tenzního charakteru, bolest spojená se svalovou spasticitou a syndrom bolestivého ramene s možným rozvojem komplexního regionálního bolestivého syndromu (KRBS). Léčba kombinuje užívání analgetik (amitriptylin, karbamazepin, gabapentinoidy), fyzioterapii a psychoterapeutické postupy.

Klíčová slova: centrální poiktový syndrom, centrální neuropatická bolest, spasticita.

Central post-stroke pain

Central Post-Stroke Pain (CPSP) is defined as a painful condition after a central stroke with a proven lesion in the central nervous system (CNS). Clinical signs appear as early as 1-3 months after the stroke, but in most affected patients it is up to 6 months. Major clinical manifestations include tension headache, pain associated with muscle spasticity and pain shoulder syndrome with possible development of complex regional pain syndrome (CRPS). The treatment combines the use of analgesics (amitriptyline, carbamazepine, gabapentinoids), physiotherapy and psychotherapeutic procedures.

Key words: central post-stroke pain, central neuropatic pain, spasticity.

Úvod

Centrální poiktový bolestivý syndrom (Central Post-Stroke Pain, CPSP) je definován jako bolestivý stav po proběhlé centrální mozkové příhodě s prokázanou lézí v centrálním nervovém systému (CNS). Senzorické projevy postihují části těla odpovídající místu vzniklé ischemie CNS (Treister et al., 2018). Klinické příznaky se objevují již 1–3 měsíce po proběhlém iktu, ale u většiny postižených pacientů je to doba až 6 měsíců. Incidence se pohybuje v rozmezí 8–55 % (Singer et al., 2017). Intenzita bolesti je různá, zvyšuje se vlivem stresu a může být snížena relaxačními technikami. Neléčený CPSP vede k depresivním stavům a jsou popisovány i případy suicidii (Frese et al., 2006).

Patofyziologické mechanismy vzniku CPSP

Patofyziologie vzniku poiktového syndromu zůstává stále nejasná a vyžaduje dalších studií. Obecně se jedná o centrální neuropatickou bolest s mechanismy centrální a periferní senzitivace. Na CPSP se podílí i nadměrná aktivita sympatického nervového systému, senzitivace dráhy bolesti, zvýšená zánětlivá odpověď a lokální hypoxie mozkové tkáně (Štětkařová, 2020). Centrální poiktový bolestivý syndrom byl poprvé popsán již v roce 1906 Dejerinem a Roussym (Treister et al., 2018), kteří tento stav označili jako talamický syndrom a dlouho se předpokládalo, že v patofyziologii hraje hlavní roli pouze talamus s lézí v oblasti ventropo-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial support:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. Praxi.* 2024;25(2):146-150

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.039>

Článek přijat redakcí: 1. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2023

MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D.

pavlina.noskova@vfn.cz

sterolaterálního (VPL) a ventroposteromedianálního (VPM) jádra (Krause et al., 2012). Později se prokázala účast i dalších částí CNS: spinothalamické dráhy zodpovědné za klinické projevy v oblasti těla a trigeminotalamické dráhy s projevy v oblasti obličeje. Head a Holmes v roce 1911 publikovali desinhibiční teorii, ve které poiktové porušení senzorycké dráhy vede ke kompenzační hyperaktivaci talamu, která způsobuje vznik spontánní bolesti a alodynie. Tyto závěry byly potvrzené pomocí fotonové emisní výpočetní tomografie (Cesaro et al., 1991). V literatuře je zmiňována i teorie změněné vazební kapacity na opioidních receptorech v CNS (Willoch et al., 2004). Za významné faktory, které se na rozvoji CPSP podílejí, jsou považovány anamnéza deprese, rozsáhlé iktové postižení, mladší věk a kouření (O'Donnell et al., 2013).

Klinické projevy CPSP

CPSP lze často obtížně popsat, nejčastěji si pacienti stěžují na bolest hlavy a svalů. Bolest je provokovaná nebo spontánní. Charakter odpovídá centrální neuropatické bolesti: křečovitá bolest svalů, dysestezie pálivého charakteru, hyperestezie na bolestivé podněty, alodynie, vystřelující a píchavý charakter bolesti (Garza, 2023). U 6–44 % postižených CMP dominuje bolest hlavy tenzního typu (Štětkářová, 2020; Harriot et al., 2020). Diagnostická kritéria CPSP zahrnují (IHS, 2018):

- bolest hlavy nebo obličeje,
- poiktový stav,
- bolest se vyvine během 6 měsíců po iktu,
- zobrazovací metody potvrzují vaskulární lézi odpovídající lokalizaci klinických projevů,
- je vyloučena jiná diagnóza.

Na poiktový stav navazují i další bolestivé stavy v rámci celého syndromu: bolest spojená se svalovou spasticitou a syndrom bolestivého ramene následkem subluxace při hemiplegii postižené končetiny. Spasticita a subluxace je považována i za možnou příčinu následného rozvoje komplexního regionálního bolestivého syndromu (KRBS) u pacientů po CMP (Treister et al., 2018).

Bolest spojená se spasticitou

U lézí centrálního nervového systému se vyskytuje i svalová spasticita odpovídající lokalizaci postižení CNS. Prevalence spasticity je u 17–43 % pacientů po iktu, a to do jednoho roku po příhodě. Nejzávažnějším následkem spasticity je vznik kontraktur, které jsou příčinou bolesti. Svalové spazmy vyžadují nejen farmakologickou léčbu (myorelaxancia, antikonvulziva), ale i rehabilitační postupy. Literární zdroje uvádějí efekt aplikace botulotoxinu do postižených svalů, jedna ze studií potvrzuje úlevu od bolesti až u 58 % pacientů (Jost et al., 2014). Další možnosti léčby jsou ultrazvuk, TENS a v poslední řadě i chirurgické intervence (Treister et al., 2017).

Bolest spojená s Wallenbergovým syndromem

Syndrom Wallenbergův (dorzolaterální bulbární syndrom) je způsoben akutní ischemií v povodí arteria cerebelli posterior inferior, která navazuje na proximální uzávěr arteria vertebralis. Má řadu klinických projevů: nystagmus, diplopie, Hornerův syndrom, vertigo, nauzea a vomitus, paréza měkkého patra, hrtanu a hltanu, singultus, mozečková ataxie (Janeczková, 2016). U 25–44 % nemocných se vyskytovala hyposenzitivita pro bolest a teplo na obličeji na homolaterální straně a hyposenzitivita pro bolest a teplo na trupu a končetinách na straně kontralaterální. Příčinou je zřejmě těsná blízkost trigeminálního jádra a vláken spinothalamického traktu v mozkovém kmeni (Štětkářová, 2020).

Syndrom bolestivého ramene

Součástí poiktového syndromu je i bolest ramene hemiplegické končetiny následkem

subluxace v ramenním kloubu. Vyskytuje se asi u 17 % pacientů. Nezbytnou prevencí vzniku tohoto stavu je časná rehabilitace již na lůžku po vzniku mozkové příhody. Samotná subluxace bývá spojována se vznikem KRBS.

Bolest spojená s KRBS

Významnou roli při vzniku komplexního regionálního bolestivého syndromu hraje hyperaktivace sympatiku se vznikem poruch v mikrocirkulaci a poruch vedení bolesti. Charakteristická je přítomnost motorických, senzoryckých a vegetativních změn na distálních částech končetin. V akutní fázi dominuje snížená aktivita sympatiku, v dystrofické fázi se naopak jeho aktivita zvyšuje. V atrofické fázi se jedná již o ireverzibilní stadium a dochází k postižení svalů, vaziva, kostí a porušení konfigurace kloubů. Základem farmakologické léčby stále zůstává pozměněná Mikešova směs (Agapurin, Secatoxin, Enelbin, Aescin, Tiapridal), gabapentiny a analgetika podle třístupňového žebříčku WHO (Fricová, 2017). Nezbytná je rehabilitace a efekt mají i intervenční postupy – blokády sympatiku (ganglion stellatum pro horní končetinu).

Systémová farmakologická léčba

V léčbě centrální neuropatické bolesti (Sheldon et al., 2022) se užívají jako léky první volby adjuvantní léčiva – koanalgetika (Tab. 1), která se primárně neřadí mezi analgetika, ale svými účinky příznivě ovlivňují vedení bolesti nervovými vlákny. Bývají také označovány jako modulatory bolesti a řadíme k nim antiepileptika a antidepresiva. Nejčastějším nežádoucím účinkem těchto léčiv bývá sedace, ta může před-

Tab. 1. Farmakologická léčba CPSP (upraveno dle citované literatury)

1. volba	Tricyklická antidepresiva: amitriptylin 25–150 mg/den Gabapentiny: gabapentin, pregabalin SNRI: venlafaxin, duloxetin
2. volba	Opioidy: tramadol, tapentadol, oxykodon Lamotrigin 25–200 mg/den Karbamazepin 800 mg/den – obličejová lokalizace
Ostatní	SSRI: fluvoxamin Kortikoidy Kanabiny Ketamin Lokální léčba: lidokain, kapsaicin Botulotoxin Myorelaxancia Neopioidní analgetika u myoskeletální bolesti

stavovat určitou limitaci léčby u geriatrických pacientů.

Prokázaný efekt u CPSP má zástupce tri-cyklických antidepresiv **amitriptylin** v dávce 75 mg denně (Singer et al., 2017). Mechanismus analgetického účinku spočívá v potenciaci noradrenergní a serotoninergní neurotransmise na úrovni descendentního tlumivého systému míšního. Výskyt nežádoucích účinků narůstá s věkem a dávkou, nejčastějšími stesky jsou sucho v ústech, sedace, ortostatická hypotenze, poruchy rytmu a retence moči. Jeho podání je kontraindikováno u pacientů s kardiologickou anamnézou, s glaukomem a v kombinaci s IMAO (inhibitory monoaminoxidázy). U pacientů s onemocněním kardiovaskulárního aparátu bývá lépe tolerován **nortriptylin**.

Antiepileptika snižují spontánní neuronální výboje účinkem na iontové kanály i neurotransmitery, a mohou tak mít obdobný efekt na abnormální výboje bolestivých vláken. Lékem první volby u centrální poiktové bolesti v oblasti obličeje je **karbamazepin** v dávkách 800 mg denně (Singer et al., 2017). Při léčbě nelze opomenout jeho lékovou interakci s warfarinem (cytochrom P450). Příznivý efekt mají některá antiepileptika III. generace, nazývaná také **gabapentiny**. Gabapentin inhibuje napětově řízené vápníkové kanály a zesiluje GABA-ergní (GABA – kyselina gama-amino-máselná) tlumivé účinky. Léčba se začíná vždy dávkou na noc a opatrně se v průběhu několika dní až týdnů podle snášenlivosti titruje do analgeticky účinné dávky. Denní dávkovací rozmezí je rozdělené do 3 dávek. Gabapentin je většinou dobře tolerován a mezi nejčastější nežádoucí účinky patří somnolence, závratě a někdy ataxie. Pregabalin je mladší nástupce gabapentinu se silnější afinitou k podjednotce vápníkového kanálu. Jednou z výhod oproti gabapentinu je výborná biologická dostupnost (bioavailability), takže nevyžaduje delší titrační období. Příznivě ovlivňuje i poruchy spánku a deprese. V psychiatrii je indikován i k terapii afektivně úzkostné poruchy. Podle efektu a tolerance se užívá většinou ve 2 denních dávkách. Má poměrně více nežádoucích účinků, z nichž nejčastější jsou sucho v ústech, poruchy vidění, ospalost, otoky (zejména periferní) a přírůstek hmotnosti.

Z moderních antidepresiv se v léčbě CPSP uplatňuje pouze z řady SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) **fluvoxamin**, pokud se začne užívat do jednoho roku po iktu (Treister et al., 2017). Ze zástupců SNRI (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors) se v léčbě neuropatické bolesti uplatňují venlafaxin a duloxetin. Venlafaxin patří v denních dávkách 150–225 mg do první linie léčby periferní neuropatické bolesti. Současně je využíván jeho antidepresivní efekt. U duloxetinu, který se používá v dávkách 30–60 mg denně, je zatím hlavní schválenou indikací terapie diabetické polyneuropatie. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří ospalost, závratě a nevolnost.

Myorelaxancia jsou indikovány u bolesti doprovázených svalovými spazmy. Nejčastěji se užívá baklofen, mefenoxalon, benzodiazepiny a tolperizon. Lokální aplikace **botulotoxinu A** příznivě ovlivňuje zejména spasticitu v oblasti ramene postižené strany (Fung, 2023).

Součástí multimodální analgezie jsou farmaka třístupňového žebříčku WHO. Intenzita bolesti určuje volbu analgetika. Klinické studie potvrzují u neuropatické bolesti efekt **tramadolu, tapentadolu a oxykodonu**. Výhodou všech těchto léčiv je jejich dostupnost v SR (slow release) i v rychle se uvolňující IR (immediately release) formě, které umožňují optimální nastavení analgetické léčby dle potřeb pacienta (Lejčko et al., 2016).

Další možnost léčby při selhání standardních farmak představují **kanabinoidy**. Konopí obsahuje asi 460 chemických substancí, zhruba 60 z nich má kanabinoidní strukturu. Hlavní účinnou složkou je tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD). Existují 2 kanabinoidní receptory CB1, který se převážně vyskytuje v CNS, a CB2 převážně v buňkách imunitního systému. Kanabinoidy mohou ovlivnit mechanismus bolesti. Prokazatelný analgetický účinek mají u nádorové bolesti, některých neuropatických bolestí (HIV neuropatie) a mají příznivý vliv na spasticitu u neurologických onemocnění. Zároveň je výhodný antiemetický efekt, zlepšují chuť k jídlu a spánek. V současné době jsou u nás dostupné kanabinoidy jako konopí pro léčebné použití pro inhalační a perorální podání (www.sakl.cz).

V současné době probíhá celá řada studií s léky, které ovlivňují centrální neuropatickou bolest a poiktový stav. Předmětem zkoumání jsou kanabinoidy, ketamin, memantin, methylprednisolon a zikonotid (Fung, 2023).

Lokální léčba

Systémové podávání analgetik doprovází významně také lokální terapie s použitím lidokainu a kapsaicinu (Lejčko et al., 2016). Lokální přípravky se aplikují přímo v místě odpovídající lokalizaci mechanické alodynzie. Efekt místně podaného lidokainu spočívá v bloádě periferních sodíkových kanálů, a tím ektopických výbojů, uvažuje se i účast na mechanismu primární a sekundární senzitivace. 5% **lidokain** v náplastové formě je pro nízký výskyt nežádoucích účinků indikován jako lék první volby zejména v geriatрии, kde je jeho velkým přínosem zachování netknutých kognitivních funkcí. Další skupinu tvoří polymorbidní pacienti s rozsáhlou farmakoterapií. Má velmi výhodný bezpečnostní profil, dobrou tolerabilitu a systémová resorpce je malá. Náplast nesmí být přiložena déle než 12 hodin a následný interval bez náplasti musí trvat nejméně 12 hodin. Dle SPC je tato náplast indikována pouze pro diagnózu postherpetické neuralgie, její užití u CPSP spadá do kategorie off label. V praxi se také osvědčuje aplikace lidokainu ve formě magistraliter rozepsaného gelu nebo v oblasti vlasaté části hlavy lidokainový sprej.

Jako lokální lék druhé linie lze použít 8% **kapsaicinovou** náplast. Kapsaicin způsobuje depolarizaci nervové membrány přes vaniloidní receptor 1 (TRPV 1), kde zpočátku stimuluje a později blokuje nervová vlákna. Po aplikaci 30–60 minut dochází k navození dlouhodobé analgezie, která může přetrvávat až 12 týdnů. Časté jsou nežádoucí účinky ve formě svědění a erytému.

Nefarmakologická léčba CPSP

U pacientů s CPSP, u kterých se nedostaví dobrá odpověď na farmakologickou léčbu, lze podstoupit nefarmakologickou léčbu, jako jsou opakovaná transkraniální magnetická stimulace (rTMS), stimulace motorického kortexu (MCS), hluboká mozková stimulace (DBS), akupunktura a zrcadlová terapie.

PLNĚ-SPEKTRÁLNÍ KONOPNÉ EXTRAKTY PRO LÉČEBNÉ POUŽITÍ



VÝHODY NAŠICH EXTRAKTŮ

- ČESKÉ výrobky z kvalitních ČESKÝCH surovin
- Okamžité použití **BEZ** nutnosti DEKARBOXYLACE
- LEPŠÍ biologická dostupnost než u sušené drogy
- NEJSILNĚJŠÍ extrakty na trhu = NEJVÝHODNĚJŠÍ pro pacienty
- Možnost výroby VÍCE LÉKOVÝCH FOREM: kapky, masti, čípky, tobolky
- SNADNÁ výroba IPLP v lékárně
- STANDARDIZOVANÉ, STEJNÉ složení = stejné kódy
- STÁLE DOSTUPNÉ, bez výpadků, s dostatečnými expiracemi
- Nezaměnitelná ODBORNÁ PODPORA naší laboratoře
- BOHATÝ RECEPTÁŘ a pomoc s přípravou IPLP
- Rozmanitost balení - dle volby lékárny (10g, 30g, 50g, 100g, 250g, 450g)



DRUHY EXTRAKTŮ

KÓD	SÍLA / POPIS ^{*)}	CHARAKTER	PRO VÝROBU	TYP
9411000	23% THC a <1% CBD	vysoké THC	mastí, kapek, čípků	olejový
9352000	11% THC a 4% CBD	střední THC	kapek	
9384000	<4% THC ^{**}) a 21% CBD	vysoké CBD	mastí, kapek, čípků	
9354000	11% THC a 11% CBD	vyrovnané THC a CBD	mastí, kapek, čípků	
9411000	23% THC a < 1% CBD	vysoké THC	tobolek	suchý
9384000	<4% THC ^{**}) a 21% CBD	vysoké CBD	tobolek	
9354000	11% THC a 11% CBD	vyrovnané THC a CBD	tobolek	

^{*)} Cannabis Sativae / Indicae (dle katalogu), ^{**}) obvyklé hodnoty jsou přibližně 2% THC

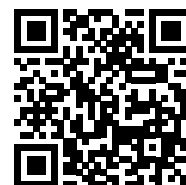
Extrakty jsou z 90% hrazeny z veřejného zdravotního pojištění.

Indikace (pro neurology)

- Chronická neutišitelná bolest (zejména bolest v souvislosti s onkologickým onemocněním, bolest spojená s degenerativním onemocněním pohybového systému, systémovým onemocněním pojiva a imunopatologickými stavy, neuropatická bolest, bolest při glaukomu),
- Spasticita a s ní spojená bolest u roztroušené sklerózy nebo při poranění míchy, nebolestivá úporná spasticita zásadním způsobem omezující pohyb a mobilitu, nebo dýchání pacienta, mimovolné kinézy způsobené neurologickým onemocněním a další zdravotní komplikace, mající původ v neurologickém onemocnění, nebo úrazu páteře s poškozením míchy, či úrazu mozku, neurologický třes způsobený Parkinsonovou chorobou a další neurologické potíže dle zvážení ošetřujícího lékaře.

Nezávazná registrace / kontakt

Můžete si udělat nezávaznou registraci na adrese: <https://cannabilab.eu/cs/muj-ucet/>, nebo přečtením QR kódu. Vstupem do klientské zóny můžete snadno objednávat; získáváte také přístup ke vzdělávacím akcím, akreditovaným ČLK a ČLnK.



Kontaktujte nás na číslech: **+420 732 886 373**, **+420 607 009 010**, nebo mailem: info@cannabilab.eu.

Tab. 2. Nefarmakologická léčba CPSP (upraveno dle citované literatury)

Intervenční metody	Stimulace motorického kortexu (MCS) Hluboká mozková stimulace (DBS)
Fyzioterapie	Jednoduché sestavy Teplé zábaly Cvičení se svalovými spazmy
Relaxační metody a psychoterapie	Metoda mindfulness Kognitivně-behaviorální terapie Jóga, meditace Hypnóza
Režimová opatření	Vyhýbat se horké koupeli Vyhýbat se tlaku a nenosit těsný oděv na postižené straně Podpora ramene při chůzi na postižené straně Dbát na polohu ramene postižené strany v poloze vleže a vsedě
Ostatní	Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) Neinvasivní centrální stimulace Zrcadlová léčba TENS Akupunktura

Ve většině studií se uvádí, že opakovaná transkraniální magnetická stimulace (rTMS), která působí v primární motorické kůře, může snížit bolest v CPSP (Goto et al., 2008). Mechanismus rTMS při neuropatické bolesti je spojen s aktivací projekce inhibice motorické kůry k senzoričkému jádru v thalamu.

MCS je invazivní neuromodulační technika. V obecném principu vyvolává stimulace kůry mozkové hyperpolarizaci, tedy lokální inhibici postsynaptických membrán přes GABA-B receptory, tudíž je i patofyziologickými principy stejná jako ostatní neuromodulace (Mc Donnell, 2006). Stimulace nepůsobí pouze lokální změny, ale vstupuje do nich

aktivace mnoha oblastí, například snížení aktivity oblasti hipokampu a zároveň zvýšení aktivity nefrontální kůry (Lindenberg, 2013). To by vysvětlovalo změnu psychického vnímání bolesti po kortikální stimulaci. K analgetickému efektu je nutná intaktní kortikospinální dráha a u pacientů s motorickým postižením středně těžkého až těžkého stupně je její použití omezené (Widyadharm, 2021).

Hluboká mozková stimulace (DBS) je neuromodulační metoda se zavedením elektrod do cílové oblasti v mozku; oblast periventriculární šedi, periakveduktální šed a oblasti jádra ventroposterolaterálního (VPL) thalamu. Analgetický efekt metody může být i jen do-

časný a metoda vyžaduje také dalšího zkoumání (Widyadharm, 2021).

Metody transkutánní stimulace elektrických nervů (TENS) a akupunktura mohou dočasně snížit bolest u pacientů s CPSP, ale k jednoznačnému závěru je třeba dalších studií (Singer et al., 2017). Zrcadlová terapie potlačuje i proprioceptivní vstupy indukovaním plasticity senzoričké motorické neuronů a vizuálních informací. Pacient si uvědomuje zrcadlo, které může odrážet zdravou končetinu tak, že dává dojem, že postižená končetina vypadá zdravě. Zrcadlová terapie byla poprvé zavedena v roce 1995 ve studii, která uváděla snížení fantomových pocitů v amputované paži. Předpokládá se, že použití zrcadlové terapie zmírní intenzitu bolesti změnou pacientova vnímání bolesti (Corbetta et al., 2018).

Důležitou součástí léčby je časná rehabilitace, psychoterapie a režimová opatření, která zapojují pacienta aktivně do léčby (Tab. 2).

Závěr

Centrální poiktový syndrom je složitý bolestivý stav, který vyžaduje multidisciplinární přístup. Součástí léčebného managementu je analgetická, rehabilitační a intervenční léčba. Důraz je kladen na psychoterapii a aktivní zapojení pacienta do léčebného procesu.

LITERATURA

- Cesaro P, Mann MW, Moretti JL, et al. Central pain and thalamic hyperactivity: a SPECT study. *Pain*. 1991;47(3):329-336.
- Corbetta D, Sarasso E, Agosta F, et al. Mirror therapy for an adult with central post-stroke pain: a case report. *Arch Physiother*. 2018;8(1):4-9.
- Frese A, Husstedt IW, Ringelstein EB, et al. Pharmacologic treatment of central poststroke pain. *Clin J Pain*. 2006;22:252
- Fricová J, Hakl M. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti – speciální část. *Bolest*. 2017;20(suppl 1):7.
- Fung S, Kang C. Management of central neuropathic pain involves many drugs but few have proven efficacy. *Drugs a Therapy Perspectives*. 2023;39:1-7.
- Garza I. Central neuropathic facial pain. Feb 2023. [cit. 19. 3. 2023]. Dostupné na: https://www.uptodate.com/contents/central-neuropathic-facial-pain?search=central%20post%20stroke%20pain%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=2~12&usage_type=default&display_rank=2.
- Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, et al. Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain*. 2008;140(3):509-18.
- Harriott AM, Karakaya F, Ayata C. Headache after ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*.

- 2020;94(1):e75-e86; doi: 10.1212/WNL.0000000000008591.
- Headache Classification Committee of the IHS The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1
- Janeczková A. Neurorehabilitace nemocných po CMP ve vertebrobazilárním povodí. Bakalářská práce 2016. Univerzita Palackého Olomouc, Fakulta zdravotnických věd – Ústav fyzioterapie.
- Jost WH, Heftner H, Reissig A, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for the treatment of post-stroke arm spasticity: result of the German-Austrian open-label post-marketing surveillance prospective study. *J Neurol Sci*. 2014;337(1-2):86-90.
- Krause T, Brunecker P, Pittl S, et al. Thalamic sensory strokes with and without pain: differences in lesion patterns in the ventral posterior thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):776-784.
- Lejčko J, Kozák J, Fricová J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest*. 2016;19(suppl 1).
- Lindenberg R, Nachtigall L, Meinzer M, et al. Differential effects of dual and unihemispheric motor cortex stimulation in older adults. *J Neurosci*. 2013;33(21):9176-9183.
- McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABA-B receptors in intracortical inhibition in the human mo-

- tor cortex. *Exp Brain Res*. 2006;173(1):86-93.
- O'Donnell MJ, Diener HC, Sacco RL, et al. Chronic pain syndrome after ischemic stroke: PROFESS trial. *Stroke*. 2013;44(5):1238-1243.
- Sheldon BL, Olmsted ZT, Sabourin S, et al. Review of the treatments for central neuropathic pain. *Brain Sci*. 2022;12(12):1727. <https://doi.org/10.3390/brainsci12121727>.
- Singer J, Conigliaro A, Spina E, et al. Central poststroke pain: a systematic review. *Int J Stroke*. 2017;12(4):343-355.
- Státní agentura pro konopí pro léčebné použití. [cit. 19. 3. 2023]. Available from: <https://www.sakl.cz/home/kontakty>.
- Štětkářová I. Centrální poiktová bolest. *Neurol. praxi*. 2020;21(5):364-366.
- Treister AK, MD, Hatch MN, Cramer SC, et al. Demystifying post-stroke pain: from etiology to treatment. *PMR*. 2017;9(1):63-75.
- Willoch F, Schindler F, Wester HJ, et al. Central poststroke pain syndrome and reduced opioid receptor binding within pain processing circuitries. *Pain*. 2004;108(3):213-220.
- Widyadharm E, Tertia C, Sri Wijayanti IA, et al. Central post stroke pain: What are the new insights? *Ro J Neurol*. 2021;20(1). DOI: 10.37897/RJN.2021. 1. 4.

Ataxie-telangiektázie aneb život v nerovnováze

MUDr. Sandra Vorlíčková

Oddělení dětské neurologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Ataxie-telangiektázie (AT) je autozomálně recesivně děděné onemocnění charakterizované pomalu progredující mozečkovou ataxií, telangiektáziemi a zvýšenou citlivostí k ionizačnímu záření. Často se vyvíjí imunodeficit projevující se opakujícími respiračními infekcemi. Dalšími klinickými projevy může být okulomotorická apraxie nebo extrapyramidové projevy. Pacienti jsou predisponováni ke vzniku hematologických malignit i solidních nádorů. AT je nejčastější příčinou progresivní ataxie u dětí mladších 10 let. Cílem tohoto článku je upozornit na toto onemocnění a poukázat na diagnostiku a možnosti symptomatické terapie. Jako příklad uvádím dvě kazuistiky z našeho oddělení.

Klíčová slova: cerebelární degenerace, okulokutánní telangiektázie, imunodeficit, náchylnost k rakovině, radiační toxicita.

Ataxia telangiectasia or life in imbalance

Ataxia-telangiectasia (AT) is an autosomal recessively disorder characterized by slowly progressive cerebellar ataxia, telangiectasia and heightened sensitivity to ionizing radiation. The condition often leads to immunodeficiency, presenting as recurrent respiratory infections. Other clinical manifestations may include oculomotor apraxia or extrapyramidal symptoms. Furthermore, patients are predisposed to hematological malignancies and solid tumors. In children under the age of 10, AT represents the most prevalent cause of progressive ataxia. This article aims to raise awareness of AT, providing an overview of its diagnosis and available options for symptomatic therapy. To illustrate these aspects, I present two case reports from our department.

Key words: cerebellar degeneration, oculocutaneous telangiectasia, immunodeficiency, cancer susceptibility, radiation toxicity.

Úvod

Ataxie-telangiektázie (AT), někdy také označovaná jako syndrom Louis-Barové, představuje nejčastější příčinu geneticky podmíněné ataxie u dětí mladších 10 let. Její odhadovaná incidence se pohybuje v rozmezí 1 : 40 000 – 1 : 100 000 v závislosti na studované populaci (Riboldi, Samanta et Frucht, 2022). AT byla poprvé popsána u tří pacientů již v roce 1926 českými lékaři Syllabou a Hennerem (Syllaba et Henner, 1926).

Jedná se o autozomálně recesivně děděné onemocnění způsobené mutacemi v genu ATM (z angl. Ataxia Telangiectasia, Mutated) na chromozomu 11q22. Produktem tohoto

genu je ATM proteinkináza, která se podílí na detekci poškození DNA a hraje důležitou roli v buněčném cyklu (Opal, 2022). V případě poškození zastavuje buněčný cyklus a umožňuje buňce toto místo opravit, při jejím defektu naopak dochází k předání poškozené genetické informace dceřiným buňkám, a tím ke vzniku somatických mutací, které mohou vést k maligní transformaci. Mutace vede ke vzniku zkráceného nebo nefunkčního ATM proteinu, jeho zbytková exprese poté určuje závažnost příznaků, na jejímž základě rozdělujeme dva typy onemocnění: i) klasickou formu, která bude následně podrobně rozvedena

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. Praxi.* 2024;25(2):151-154

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.023>

Článek přijat redakcí: 24. 6. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 8. 2023

MUDr. Sandra Vorlíčková

sandra.vorlickova@ftn.cz

Obr. 1.



v textu, a ii) atypickou AT s mírnějším a více variabilním průběhem.

Klasická AT se nejčastěji projeví pomalou progresivní ataxií u dětí v batolecím nebo předškolním věku, u kterých nedošlo k vývojovému opoždění v nástupu chůze. Do ambulance dětského neurologa přivádí rodiče nejčastěji nestabilita chůze dítěte s titubací do stran. Děti mají obtíže nejen při chůzi, ale i s klidným stáním a stabilitou v sedu. Na rozdíl od ostatních ataktických poruch chodí děti po neobvykle užší bázi a dávají přednost rychlé chůzi a běhu, přesto často nepadají (Opal, 2022). S postupnou atrofizací mozečku, způsobenou úbytkem Purkyňových buněk a vnitřní granulórní vrstvy, dochází ke zhoršování hrubé motoriky a ve školním věku se projevují obtíže i s jemnou motorikou. V předškolním a mladším školním věku se objevují telangiektázie na kůži a očních spojivkách (Obr. 1). Oční telangiektázie, které jsou charakteristickým znakem onemocnění, má až 97 % pacientů (Greenberger et al., 2013). Ve školním věku se projevuje okulomotorická apraxie, tedy neschopnost koordinovat pohyby hlavy a očí při rychlé změně pohledu. Postupně se zhoršuje i zraková ostrost. Může být narušena artikulace a koordinace polykání, kdy vzniká riziko aspirace. Často se projevuje také kognitivní deficit, který je nejčastěji mírný až středně těžký, ale s věkem se může prohloubit (Opal, 2022). S progresí onemocnění

se kromě mozečkové symptomatiky objevují další příznaky zhoršující mobilitu pacienta. Demyelinizací mohou být postiženy dráhy zadních provazců i spinocerebelární dráhy, rozvíjí se axonální postižení periferního nervového systému s následnou generalizovanou svalovou slabostí (Verhaagen et al., 2007). Generalizovaná slabost a polyneuropatie vedou v dospělosti k upoutání na invalidní vozík. Neurodegenerace v oblasti bazálních ganglií se projevuje extrapyramidovou symptomatikou, jako je tremor, myoklonus, dystonie nebo choreoatetóza. U více než 70 % dětí je vyjádřen imunodeficit postihující jak buněčnou, tak i humorální složku (Opal, 2022). Zhoršení buněčné imunity je příčinou častých respiračních infekcí u postižených dětí (Menkes, Sarnat et Maria, 2011). Očkování živými vakcínami je u dětí s AT kontraindikováno z důvodu možného rozvoje oportunní infekce. U pacientů s AT bývají zjištěny endokrinní dysfunkce. Běžná je např. růstová retardace, která je primárním rysem onemocnění a přímo souvisí s genetickou sekvenční variantou (Nissekorn et al., 2016). Pacienti mají výrazně vyšší celoživotní riziko vzniku nádorových onemocnění pro zvýšenou citlivost buněk k radiaci, v dětském věku převažují hematologické malignity, především lymfomy a akutní leukemie. V dospělosti se naopak zvyšuje riziko solidních nádorů, jako je karcinom prsu, jater, žaludku atd. Léčba poté vyžaduje individuální přístup vzhledem ke zvýšenému riziku toxicity chemoterapie a ozařování. Progresivní plicní onemocnění je spolu s malignitami hlavní příčinou morbidity a mortality.

Typickým laboratorním nálezem u pacientů s AT je elevace alfa-fetoproteinu (AFP) v séru. Koncentrace AFP nad 30 ng/ml je již považována za abnormní. Jeho koncentraci lze však hodnotit až u dětí starších 6 měsíců z důvodu jeho fyziologicky vyšší koncentrace u plodu, která přetrvává postnatálně. Skutečně spolehlivé výsledky můžeme očekávat až kolem 2 let věku, kdy se jeho hladina stabilizuje. Imunologické vyšetření odhalí T-buněčnou lymfopenii, dále u některých pacientů nalézáme změny v zastoupení imunoglobulinů nebo oligoklonální gamapatii. U pacientů s AT může být i subnormální hladina IGF-1 a vitamínu D (Nissekorn et al., 2016). Další laboratorní nálezy souvisí s progresí onemocnění, jedná

se např. o elevaci jaterních transamináz při jaterní dysfunkci nebo selhávání, hyperglykémii při inzulinové rezistenci nebo DM 2. typu, dyslipidemii.

Diagnostika je založena na klinickém obrazu a uvedených laboratorních abnormitách (viz výše). MRI mozku je u dětí obvykle normální, postupem věku může být patrna atrofizace mozečku odpovídající progresivní neurodegeneraci. Pro potvrzení diagnózy musí být provedeno molekulárně genetické vyšetření nebo imunoblotting (Gatti et Perlman, 2016).

Od 1. 1. 2022 je v ČR spuštěna pilotní fáze celoplošného dobrovolného novorozeneckého screeningu SCID (těžká kombinovaná imunodeficiencie), který je založen na metodice detekce TREC (z angl. T-cell receptor excision circles), jež využívá PCR metodu. Tato metoda identifikuje sníženou hladinu vylučovacího kruhu T-buněčného receptoru, díky tomu s největší pravděpodobností identifikuje odhadovaných 50 % dětí s AT, které mají lymfopenii (Mallott et al., 2013). Ideální by samozřejmě bylo následně provést genetické sekvenování zaměřené na AT.

Strategie léčby je symptomatická. Základem je multioborová dispenzarizace – imunologem, dětským neurologem, klinickým psychologem, onkologem, plicním a očním lékařem. Indikována je rehabilitace, ergoterapie a lázeňská péče. Akutní infekce by měla být vždy přeléčena vhodnými antimikrobiálními přípravky, ke zvažení je v některých případech také profylaktická terapie imunoglobuliny, zejména u dětí s hypogamaglobulinemií nebo poruchou tvorby specifických protilátek. U pacientů s opakovanými sinopulmonálními infekcemi je ke zvažení profylaktická terapie antibiotiky (Opal, 2022). Dále se doporučuje očkování proti pneumokokům a HPV. Celá rodina by měla být naočkována proti chřipce.

Dle studie publikované v roce 2021 v Movement Disorders doktorkou Veenhuis a jejími spolupracovníky má podávání nicotinamid ribosidu (NR) prokázaný efekt na vývoj ataxie, dysartrie i hladiny imunoglobulinů (Veenhuis et al., 2021). V tom samém roce Yang et al. prokázali vliv mitochondriální dysfunkce na stárnutí buněk a její ovlivnění při zvýšení intracelulární hladiny NAD (nikotinamid adenin dinukleotid). Dále dokázali, že léčba NR také zabraňuje neurodegene-

raci a potlačuje senescenci buněk a zlepšuje motorické funkce u myši *Atm^{-/-}* (Yang et al., 2021). V Univerzitní nemocnici Akershus v Oslu aktuálně probíhá klinická studie na lidských subjektech s cílem prokázat účinek NAD v prevenci rozvoje progresivního neurologického deficitu u AT. Z NR vzniká v těle NAD⁺, který je koenzymem pro redoxní reakce, což z něj činí klíčový prvek energetického metabolismu, navíc je také nezbytným kofaktorem pro neredoxní NAD⁺-dependentní enzymy, včetně sirtuinů, CD38 a poly(ADP-ribose) polymeráz. Může tak přímo i nepřímo ovlivňovat mnoho zásadních buněčných funkcí, včetně metabolických drah, oprav DNA, remodelace chromatinu, buněčného stárnutí a funkce imunitních buněk (Covarrubias et al., 2021).

Nasazujeme jej tedy každému dítěti s potvrzenou diagnózou. Pravidelné užívání NR v dávce 25 mg/kg/den, který jako doplněk stravy nemá žádné závažné nežádoucí účinky, by mohlo díky jeho vlivu na některé metabolické procesy v buňkách pozitivně ovlivnit průběh onemocnění.

Dále probíhají výzkumy zjišťující efekt antioxidantů, aminoglykosidových antibiotik, antisense morfolinových oligonukleotidů (AMO) a amlexanoxu, dexametazonu a betametazonu. S rozvojem genové terapie se otevírá i možnost jejího využití při léčbě AT. Výzkumný tým z Univerzity v Granadě se zaměřil na vložení správné verze genu ATM do buněk pacienta pomocí tzv. lentivirálního vektoru. Po vnesení genu zkoumali buňky, aby zjistili, zda se obnovily jejich normální funkce. U značné části buněk se funkční defekty spojené s patogenní variantou genu ATM výrazně zlepšily (Carranza et al., 2018). Většina těchto nových terapeutických přístupů je stále předmětem zkoumání.

Kazuistika 1

První pacient, kterého máme ve sledování, je nyní 6letý chlapec. Poprvé byl na našem pracovišti ambulantně vyšetřen v 19 měsících pro lehce nezralou chůzi. Ta se ale během dalších měsíců začala zhoršovat. Anamnesticky proběhlo těhotenství, porod i poporodní adaptace zcela bez komplikací. Psychomotorické milníky plnil v normě, začal chodit mezi 14.–15. měsícem věku. Nemocnost

měl běžnou jako ostatní děti v jeho věku, rodiče udávali jen časté rýmy. Antropometrické údaje odpovídají výškou pásmu 3. percentilu, hmotností pásmu 10. percentilu.

Chlapec špatně držel rovnováhu, hůře se i udržel vsedě, musel se zapířit za zády rukama. Jeho obtíže během dne kolísaly, zhoršovaly se zejména únavou. Klinicky se jednalo o obraz paleocerebellárního syndromu, ale bez rozšiřování báze při chůzi. Jeho potíže byly výraznější při pomalejší chůzi než při běhu.

Na prvním místě jsme vylučovali expanzivní proces CNS, ale MRI mozku i míchy bylo bez patologického nálezu. Doplnili jsme tedy lumbální punkci s odběrem mozkomíšního moku, opět s normálním nálezem. Elektrofyziologická vyšetření (EEG, EP, EMG) byla také bez patologie. Taktéž rtg hrudníku, SONO břicha i skrota, oční a ORL vyšetření. V laboratorním vyšetření dominovala těžká mikrocytární hypochromní sideropenická anémie s anizocytózou, zahájili jsme tedy terapii preparáty železa. Pro hypovitaminózu B₁₂ jsme doporučili její substituci.

Na základě výsledků jsme v diferenciální diagnostice zvažovali X-vázanou sideropenickou anémii s ataxií. Vzhledem k tomu, že během vyšetřovacího postupu byla u mladší sestry potvrzena celiakie, chtěli jsme vyloučit glutenovou ataxii při pozitivní rodinné anamnéze. Doplnili jsme sérové protilátky proti transglutamináze, proti gliadinu a endomyziu IgG a IgA, které byly kompletně negativní.

Pro zhoršující se klinický obraz a nejasnou etiologii ataxie jsme odeslali materiál ke genetickému vyšetření – panel ataxií, jehož výsledkem byla ataxie telangiektázie (chlapec je složený heterozygot pro patogenní mutaci c.1564_1565delGA a pravděpodobně patogenní mutaci c.9046 A>G genu ATM) při laboratorně hraničním alfafetoproteinu (AFP 25,1 ng/ml). Sérová hladina AFP při kontrolních laboratorních odběrech s odstupem času byla již patologická, tedy nad 30 ng/ml. Zahájili jsme symptomatickou terapii NR v dávce 25 mg/kg/den s efektem na další vývoj chlapce. Při ambulantní kontrole v 5 letech byl chlapec v chůzi stabilnější, zvládl poskoky na jedné noze, běh, chůzi do schodů, jízdu na kole a dle psychologického vyšetření disponuje kognitivní kapacitou odpovídající svému věku.

Kazuistika 2

Dalším naším pacientem je 5letý chlapec, poprvé vyšetřen na našem pracovišti ve 14 měsících pro ač samostatnou, tak nestabilní chůzi s horší koordinací, která byla od počátku hodnocena jako projev nezralosti. V čase se ale stav začal zhoršovat. Dominujícím příznakem byla ataxie – nejistota v prostoru, titubace, úchylka do stran, postupně přibývala i nestabilita v sedu s tendencí k pádům vzad. Pro frustraci monoparézu PDK s pozitivní pyramidovou iritací v topickém nálezu a úraz hlavy měsíc před vyšetřením jsme doplnili statimově CT mozku, kde byl normální nález.

Opět se jednalo o chlapce anamnesticky bez rizik v perinatálním období s normálními vývojovými daty. Stran onemocnění prodělal časté bronchitidy. Antropometrické údaje odpovídají výškou pásmu 50. percentilu.

Rozšířili jsme panel vyšetření, kdy MRI mozku vyloučilo strukturální abnormitu CNS, elektrofyziologická vyšetření (EEG, EP) byla bez patologie, stejně tak SONO břicha i skrota. Oční konzilium konstatovalo instabilní esotropii a na ORL byly popsány adenoidní vegetace, avšak tyto nálezy byly bez souvislosti s potížemi. V laboratorních odběrech byla v séru vyšší hladina AFP (59,8 ng/ml), lymfopenie a mírný pokles IgG (IgG1 2,47; IgG2 0,12). Odeslali jsme materiál ke genetickému vyšetření, které nám potvrdilo diagnózu ataxie telangiektázie – chlapec je složený heterozygot pro patogenní mutaci c.7630-2 A>C a pravděpodobně patogenní mutaci c.6096-9_6096-5del genu ATM. Do pravidelné medikace jsme nasadili NR v dávce 25 mg/kg/den.

Ve čtyřech letech se u chlapce objevily telangiektázie sklér (Obr. 1). Dle poslední kontroly v 5 letech je u něj stacionární nález v objektivním neurologickém vyšetření. Jeho kognitivní kapacita se pohybuje na věku zcela odpovídající úrovni a základní onemocnění se tedy zatím promítá pouze do koordinace motorických funkcí.

Závěr

AT je geneticky podmíněné multisystémové onemocnění s těžkou prognózou. Postihuje nejen nervový systém, ale i imunitní, způsobuje telangiektázie sklér a kůže, a predisponuje jedince ke vzniku malignit. Důležité je mít na

paměti radiační toxicitu a v případě nutnosti zobrazovacích vyšetření dát přednost MRI. Imunitní deficit má za následek opakované

respirační infekce a kontraindikaci očkování živými vakcínami. Naděje se vkládají jak do možnosti včasné diagnostiky pomocí novo-

rozeňeckého screeningu SCID, tak do užívání niagenu ke zlepšení kvality života a v neposlední řadě do výzkumu genové terapie.

LITERATURA

1. Aeskulab [online, cit 29. 8. 2022]. Available from: <https://www.aeskulab.cz/cs>.
2. Carranza D, Torres-Rusillo S, Ceballos-Pérez G, et al. Reconstitution of the Ataxia-Telangiectasia Cellular Phenotype With Lentiviral Vectors. *Front Immunol.* 2018;20:9:2703. doi: 10.3389/fimmu.2018.02703.
3. Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, et al. NAD+ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):119-141. doi: 10.1038/s41580-020-00313-x.
4. Gatti R, Perlman S. Ataxia-Telangiectasia. 1999 Mar 19 [Updated 2016 Oct 27]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. [Cit. 27. 11. 2022]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK26468/>.
5. Good Clinical Practice Network. [online, cit. 27. 11. 2022]. Available from: <https://ichgcp.net/index.php/cs/clinical-trials-registry/NCT04870866>.
6. Greenberger S, Berkun Y, Ben-Zeev B, et al. Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(6):932-6. doi: 10.1016/j.jaad.2012. 12. 950.
7. Chun HH, Sun X, Nahas SA, Teraoka S, et al. Improved dia-

- gnostic testing for ataxia-telangiectasia by immunoblotting of nuclear lysates for ATM protein expression. *Mol Genet Metab.* 2003;80(4):437-43. doi: 10.1016/j.ymgme.2003. 09. 008. PMID: 14654357.
8. Mallott J, Kwan A, Church J, et al. Newborn screening for SCID identifies patients with ataxia telangiectasia. *J Clin Immunol.* 2013;33:540-9. doi: 10.1007/s10875-012-9846-1.
9. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Dětská neurologie – II. díl. Praha Triton 2011, s. 1321; ISBN 978-80-7387-341-7.
10. Národní screeningové centrum [online, 29. 8. 2022]. Available from: <https://nsc.uzis.cz/>.
11. Nissenkorn A, Levy-Shraga Y, Banet-Levi Y, et al. Endocrine abnormalities in ataxia telangiectasia: findings from a national cohort. *Pediatr Res.* 2016;79:889-894. Available from: <https://doi.org/10.1038/pr.2016. 19>.
12. Opal P. Ataxia-teleangiectasia. UpToDate 2022. [Cit. 29. 8. 2022]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ataxia-telangiectasia?search=ataxie%20teleangiect%20%20%20&source=search_result&selected-Title=7~150&usage_type=default&display_rank=7.
13. Riboldi GM, Samanta D, Frucht S. Ataxia Telangiectasia. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [Cit. 27. 11. 2022].

- Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519542/>.
14. Spring K, Ahangari F, Scott SP, et al. Mice heterozygous for mutation in Atm, the gene involved in ataxia-telangiectasia, have heightened susceptibility to cancer. *Nat Genet.* 2002 Sep;32(1):185-90. doi: 10.1038/ng958.
15. Syllaba L, Henner K. Contribution à l'étude de l'indépendance de l'athétose double idiopathique et congénitale. Atteinte familiale, syndrome dystrophique, signe du réseau vasculaire conjonctival, intégrité psychique. *Revue neurologique.* 1926;1:541-560.
16. Veenhuis SJG, van Os NJH, Janssen AJWM, et al. Nicotinamide Riboside Improves Ataxia Scores and Immunoglobulin Levels in Ataxia Telangiectasia. *Mov Disord.* 2021;12: 2951-2957. doi.org/10.1002/mds.28788.
17. Verhagen M, Alfen N, Pillen S, et al. Neuromuscular Abnormalities in Ataxia Telangiectasia: A Clinical, Electrophysiological and Muscle Ultrasound Study. *Neuropediatrics.* 2007;38(3):117-121. doi:10.1055/s-2007-985899.
18. Yang B, Dan X, Hou Y, et al. NAD+ supplementation prevents STING-induced senescence in ataxia telangiectasia by improving mitophagy. *Aging Cell.* 2021;20(4):e13329. doi: 10.1111/acel.13329.

16. valašsko-lašské neurologické symposium



Více informací na www.vlns.cz

13.–14. 9. 2024
Hotel Soláň, Karolinka

MÍSTO KONÁNÍ

Hotel Soláň

Bzové 339, 756 05 Karolinka



Neurochirurgická operace, která změnila historii

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.¹, prof. MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.², MUDr. Tomáš Zeman, Ph.D.²

¹I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Úmrtí císaře Montezumy zřejmě na následky kraniocerebrálního poranění nepochybně předznamenalo konec aztécké říše. Ovšem vlastní pád aztécké říše zásadnějším způsobem ovlivnilo jiné kraniocerebrální poranění a především jeho úspěšná léčba – otevřená, zřejmě kontaminovaná impresivní fraktura kalvy španělského konkvistadora Hernanda Cortése, o které překvapivě existují pouze omezené literární prameny. Po úspěšné operační léčbě se Hernando Cortés znovu ujal vedení armády, se kterou dobyl aztécké hlavní město, a ukončil tak existenci aztécké říše. Jeho další výboje pak dostaly do španělského područí nejen velkou část Střední Ameriky s jejím bohatstvím, což ovlivnilo španělskou i světovou historii.

Klíčová slova: kraniocerebrální poranění, otevřená impresivní fraktura, trepanace, Hernando Cortés, Montezuma.

History-changing trephination

The death of Emperor Montezuma, apparently from craniocerebral injury, undoubtedly marked the end of the Aztec Empire. However, another craniocerebral injury affected the Aztec empire's downfall in a more fundamental way, and, above all, its successful treatment – the open, apparently contaminated, impressive calvarial fracture of Spanish conquistador Hernando Cortés, of which, surprisingly, there are only limited literary sources. After successful surgical treatment, Hernando Cortés resumed command of the army with which he captured the Aztec capital, ending the existence of the Aztec Empire. His other conquests then brought not only much of Central America with its riches into Spanish thrall, affecting not only Spanish but also world history.

Key words: craniocerebral trauma, open impressive fracture, trepanation, hernando Cortés, Montezuma.

Po tažení územím nynějšího Mexika a vítězných bojích s indiánskými kmeny vstupuje španělský conquistador Hernando Cortés v čele armády španělských žoldnéřů a indiánských spojenců bez boje do hlavního města mocné aztécké říše – Tenochtitlánu. Dočkal se vřelého přijetí, neboť byl považován za syna boha Slunce. Císařem Montezumou byl zahrnut dary a hojností zlata, s vírou, že bude vstřícností uspokojen a budou zachovány přátelské vztahy. Opak byl však pravdou. Od prvního setkání 8. 11. 1519 se vztahy mezi španělskými conquistadory a Aztéky zhoršily do té míry (i díky vyvraždění a oloupení az-

téckých kněží horkokrevným rytířem Pedro Alvarado v době Cortésovy nepřítomnosti), že v Tenochtitlánu vypuklo rozsáhlé povstání. V jeho průběhu byl Montezuma španělskými vojáky zadržován ve svém paláci. Při pokusu o uklidnění situace proslovem z palácového balkonu byl Montezuma těžce zraněn dvěma nebo třemi aztéckými střelami, kdy kámen vystřelený z praku ho zasáhl do hlavy poblíže spánku (Olbracht, 1979; Prescott, 2006). Za několik dnů císař ve španělském zajetí umírá. Na bezprostřední příčinu úmrtí není názor zcela jednoznačný. Ramón-Zúniga se spolupracovníky (na základě klíčových slov Montezuma

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Podíl všech autorů na práci je rovnocenný.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(2):155-157

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.024>

Článek přijat k publikaci: 29. 1. 2024

prof. MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.

jan.chrastina@fnusa.cz

a TBI – traumatic brain injury) provedli analýzu 32 studií relevantních z medicínského i antropologického hlediska. Autoři kromě následků kraniocerebrálního poranění způsobeného aztéckými kameny zvažují i možnost smrti z rukou Španělů, ať již uskrčením, nebo ubodáním (Ramos-Zúñiga, Gonzáles-Rios et Martin-Monzón, 2021) a jiným autorem je zvažována i sebevražda (Sanchez, 2015). Ať již byla příčina úmrtí císaře Montezumy jakákoliv, změnila osud celého aztéckého národa, ale konci aztécké civilizace předcházela ještě řada dalších událostí.

Pro další osud aztécké říše bylo jednoznačně důležitější jiné kraniocerebrální poranění, které v průběhu bojů s Aztéky utrpěl sám Hernando Cortés, a především jeho úspěšná operační léčba. Pokud se podržíme beletrizovaného podání Ivana Olbrachta v díle *Dobytel*, již při prvním výpadu španělských vojáků z obleženého Montezumova paláce utrpěl zranění levé ruky, kde mu byly přerazeny dva až tři prsty. Ovšem již následující den Cortés vyráží na zteč Huitzilopochtliho chrámu se štítem přivázaným k poraněné levé ruce. Při dalším útoku utrpěl dvakrát poranění kolene. Dne 30. 6. 1520 večer umírá císař Montezuma a Cortés se rozhoduje k okamžitému ústupu z Tenochtitlánu. Po strastiplné cestě ulicemi města a po dlouhé jezerní hrázi se zdecimovanému vojsku únik z aztécké pasti daří a za neustálých srážek s místními bojovníky dobytélé ustupují ke spojeneckému indiánskému státěčku Tlascalca. Po přibližně týden trvajícím cestě naráží Cortésovo vojsko na blokující armádu, vedenou náčelníkem Cihuacem v síle téměř 200 000 mužů. Odhady o počtu zbylých Cortésových vojáků včetně indiánských spojenců se pohybují v rámci nižších tisíců. Vojáci se museli obejít bez děl a ručních palných zbraní, které zanechali v ulicích Tenochtitlánu a na tlacopanské hrázi. Přesto se Cortésovu vojsku podařilo zvítězit, i když se bitva zpočátku nevyvíjela příznivě ani pro samotného Cortése.

Zde citace Olbracht: *Veliteli byla úderem hrotu na krátkém provazci proražena lebeční kost a jeho raněný kůň s ním padl.*

I přes toto zranění a další sečnou ránu na hlavě byl velitel schopen rozhodnutí, které zachránilo zbytek španělské jednotky a indiánských vojáků – identifikoval velitele indián-

ských sil Cihuaca a vedl útok na jeho nosítka. Probodl ho kopím, rytíř Juan de Salamanca raněného dobil kordem a odepjal mu vůdcovský prut. Ztráta vůdce a jeho odznaku znamenala pro indiánské vojsko prohranou bitvu. Již prakticky nikým neobtěžován Cortés za několik dnů překročil hranice spřátelené Tlascalcy.

Odtud opět Olbracht: *... Cortés s obvazem na hlavě vjel do Tlascalcy. Před Maxixcovým (král tlascalckých spojenců) chudým palácem si dal pomoci z koně a obřadně svému hostiteli podal darem kořist od Otumby: zlatý Cihuacův vůdcovský prut se síťovým praporkem na něm... Ztratil vědomí. Odevzdání praporku byl jeho poslední vědomý projev. Byli povoláni ranhojiči. Ano, lebeční kost byla proražena, dalo se to zjistit již povrchním omakem. Druhá rána na hlavě se nebezpečně zanítila. Dva prsty byly navždy ochromeny... Ale co zde mohli pomoci oni? Obklady, mast a modlitby! „Ecclesia abhoret a sanguine,“ církev se štítí krve, stanovil církevní sněm tourský. Lékaři se ke krvavým zákrokům nepropůjčovali, ponechávají je lazebníkům a ranhojičům. Ano, také již o tom slyšeli: italští ranhojiči zpili raněného do bezvědomí, v opojení mu vyňali část lebeční kosti a nemocný zůstal naživu. Mohli se toho odvážit oni? Na Cortésovi?*

Protože ani na další den se Cortés z bezvědomí neprobral, oslovila Cortésova indiánská tlumočnice a milenka náčelníka Maxixcu s prosbou o přivolání kouzelníků.

Obřad začíná. Jeden z kouzelníků sype do kadidelnice odměřenou dávkou zázračné byliny, sklání se nízkou nad Cortésem a okuřuje mu tvář oblakem dýmu, sám zvraceje hlavu nazad, aby nevdechoval spolu... Kadidelnice dokouřila. Oba přiklekávají se svými mističkami a konvičkami ke Cortésovi. Žehelovým nožem mu nařezávají kůži na temeni. Krev zastavují vroucím olejem a smolou. Ted bere kouzelník dlátko a kladívko. Buší do kosti. Mrtvé tělo, voskově žluté, s očima vpadlýma a nosem vystouplým, leží nehnutě. Rány dutě zní a každá z nich zasahuje na téměř místě lebky. Musí to být. Kouzelníci to vědí. Počínají si tak s roztržitěnou kostí vždy. Jednají tak i se šílenými. Ale těm vysekávají v hlavě jen malý čtvereček otvoru, aby tudy mohl vyjít zlý duch... Cortésovu hlavu ovinuli bílými obvazy. Ty voní mastí. Po krátké modlitbě odstupují od lože. „Uzdraví se don Hernando?“ ptá se Marina úzkostlivě. „Uzdraví se,“ odpovídají kouzelníci.

Postupné uzdravování španělského vojévůdce tuto optimistickou prognózu potvrdilo.

Pro porovnání uvádíme stručný popis těchto událostí z pera Williama Prescottta: *„Jedna rána na hlavě, rozjitřena namáhavými výkony, ke kterým došlo vzápětí, vypadala hrozně. Bylo nutné vyjmout část kosti. Dostavila se horečka a několik dní ležel hrdina, zvyklý čelit nebezpečí a smrti v nejstrašnějších podobách, na loži ležel bezmocný jako děčko.“*

Další průběh dobývání aztécké říše je známý. Po rozsáhlých přípravách včetně stavby bojových lodí bylo zahájeno nové tažení, které končí 13. 8. 1521 pádem Tenochtitlánu a zajištěním posledního císaře Cuauhtémoca. Celé tažení vede Hernando Cortés, který zvládá nejen roli vojévůdce, ale také přímé fyzicky náročné zapojení do bojů s odhodlanými aztéckými bojovníky, kdy byl minimálně dvakrát bezprostředně ohrožen zajištěním (Olbracht, 1979; Prescott, 2006).

Vyjádřit se o charakteru Cortésova poranění je s odstupem více než 500 let obtížné až nemožné. Proti diagnóze chronického subdurálního hematomu, jejíž autorství je v neurochirurgických kuloárech připisováno akademiku Kuncovi, je nutné postavit skutečnost, že odstup mezi poraněními hlavy, které Cortés utrpěl u Otumby, a návratem do Tlascalcy, byl přibližně týden. Podle dostupných dat jiné poranění hlavy během bojů v Tenochtitlánu nebo při ústupu neutrpěl. Ani údaj o starším zranění hlavy, které utrpěl r. 1501 po pádu z okna, i když byl po něm několik dnů upoután na lůžko, hypotézu o chronickém subdurálním hematomu nepodporuje (Loudamy, 2013).

Přidrže se ale situace při příjezdu Cortésových vojáků do Tlascalcy. Podle Olbrachta i Prescottova popisu (nepochybně s autorskou licencí) lze usoudit na otevřenou impresivní frakturu lebky, kontaminovanou při vzniku poranění a při nedostatečné péči během ústupu. Úvahy o zánětlivé komplikaci jsou podloženy údaji o zhoršení stavu po příjezdu do Tlascalcy, horečce po operačním výkonu a uzdravení po chirurgickém ošetření rány, kdy kromě odstranění (infikovaného) úlomku kosti nelze ignorovat ani jednoduchá antiseptická opatření včetně naložení čistých obvazů.

Budeme-li se zabývat hypotetickou otázkou, jaký by byl další vývoj v aztécké říši

a dalších oblastech Střední Ameriky, pokud by Cortés své zranění nepřežil, musíme hodnotit nejen jeho úlohu při konečném dobytí Tenochtitlánu. Je nutné si uvědomit, že v letech 1524–1526 dobyl Honduras, r. 1529 Panamu a jeho výpravy směřovaly i mimo střední Ameriku (Kalifornie, 1536) i americký kontinent (Alžírsko, 1541) (Castillo, 1980). I když se jeho důstojníci jako vedoucí dobovačských výprav dokázali

prosádit (Pedro Alvarado dobyl oblast nyní Guatemaly), lze předpokládat, že bez silné Cortésovy osobnosti ve stínu těžké porážky v Tenochtitlánu by byl tento vývoj minimálně výrazně opožděný, ne-li pozastavený. Nezpochybňujeme, že v pádu středoamerických civilizací sehrály úlohu i jiné faktory – například epidemie pravých neštovic. Bez bohatství, které Španělsko získalo z Cortésem porobených zemí, by

byl rozmach španělské koloniální říše nepochybně menší. Ovšem úvahy o převládnutí vlivu Portugalska i přes uzavřenou smlouvu z Tordesillas ze 7. 6. 1494, eventuálně později Anglie, Francie nebo Holandska patří spíše do oblasti fantazií o alternativní historii. Ovšem o tom, že popsaná neurochirurgická operace, provedená indiánskými léčiteli, výrazně ovlivnila světovou historii, zřejmě pochybovat nelze.

LITERATURA

1. Castillo BD. Pravdivá historie dobývání Mexika, 2 sv., Praha: Odeon. 1980; 952 s. ISBN 01-104-80.
2. Loudamy RR. Cortés after the conquest of Mexico: constructing legacy in New Spain. Submitted to the Faculty of the Graduate College of the Oklahoma State University in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Doctor of Philosophy. December, 2013 Dostup-

né na: <https://www.semanticscholar.org/paper/Cortes-after-the-conquest-of-Mexico%3A-A-Constructing-Loudamy/86d9ed0c8f17dc020ddf3bdc9f07cfbbb5bd6212>.
3. Olbracht I. Dobyvatel, Praha: Naše vojsko; 1979: 530 s.
4. Prescott W. Dějiny dobytí Mexika, Praha: Levné knihy KMa 2006; 618 s. ISBN 80-7309-212-3.
5. Ramos-Zúniga R, González-Ríos JA, Martín-Monzón I.

Traumatic brain injury and the fall of the Aztec empire: 500 years of head injury diagnosis. *Surg Neurol Int.* 2021;12:536. doi: 10.25259/SNI_906_2021.
6. Sanchez GM. Did Emperor Moctezuma II's head injury and subsequent death hasten the fall of the Aztec nation? *Neurosurg Focus.* 2015;39(1): E2. doi: 10.3171/2015.4.FOCUS1593.



4.

dny praktické neurologie

3.–4. 10. 2024
ÚSTÍ NAD LABEM



VÍCE INFORMACÍ NA
www.kongresneurologie.cz



Den povědomí o cluster headache 2024

MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D., MUDr. Barbora Sklenářová, MUDr. Kateřina Bočková

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

„Den povědomí o cluster headache“ se každým rokem připomíná 21. března. Toto datum bylo zvoleno, protože jarní rovnodennost symbolizuje také prodlužující se období denního světla pro pacienty s nočními atakami cluster headache. International Headache Society (IHS) se k této celosvětové iniciativě přidává a podporuje organizace pacientů s tímto onemocněním (IHS, 2022).

Cluster headache je primární bolest hlavy patřící do skupiny trigeminových autonomních bolestí hlavy (Tab. 1). Palčivým problémem je přetrvávající poddiagnostikovanost tohoto onemocnění. Prodleva ve stanovení správné diagnózy činí i více než 9 let, tuto latenci se však od roku 1990 dříve postupně snižovat. Mezi rizikové faktory diagnostického zpoždění patří nástup onemocnění v dětství a adolescenci (< 20 let věku), dlouhé trvání atak (> 180 minut), noční ataky nebo přidružené symptomy připomínající migrénu (Frederiksen et al., 2020). Opožděná diagnostika má veskrze negativní důsledky; u více než 20 % pacientů vede k nepatřičným léčebným postupům (neúčinná léčba, expozice opioidům, invazivní stomatologické zákroky) a nese s sebou vyšší riziko psychiatrických komorbidit (Frederiksen et al., 2020).

Možnosti, jak informovat laickou veřejnost, jsou omezené. Metaforické a jiné popisné názvy pro cluster headache se-

lhávají (Tab. 2), protože jsou odvozeny ze skutečností jiného řádu, než je zkušenost pacienta (detailně viz níže). Při analýze videí o cluster headache dostupných na You Tube pouze jedna třetina vycházela od zdravotnických profesionálů nebo institucí a z celkového počtu 134 relevantních videozáznamů nabízelo jen 22 % věrohodné zobrazení cluster headache (Chaudhry et al., 2022). Pro stejný účel jsme ke Dni povědomí o cluster headache 2023 se spolupracovníky vytvořili edukační videomateriál (Obr. 1). Na internetových platformách dosáhl více než 3 000 zhlédnutí, ze souvisejících mediálních výstupů nejvíce zaujal rozhovor s mladým pacientem pro studentský časopis Masarykovy univerzity (Stisk Online, 2023).

Pro informační kampaň v roce 2024 jsme zvolili jednoduchou grafickou podobu zaměřenou na autentický prožitek pacienta (Obr. 2). Byly použity pouze deskriptory, které jsou důležité z pohledu pacienta. Takového pojmového zjednodušení bylo dosaženo

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Tab. 1. Diagnostická kritéria cluster headache podle ICHD-3 (2018)

- | |
|--|
| <p>A) Nejméně pět atak splňujících kritéria B–D</p> <p>B) Těžká nebo velmi těžká jednostranná orbitální, supraorbitální a/nebo temporální bolest trvající 15–180 minut (pokud není léčena)</p> <p>C) Jedno nebo obojí z následujících:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nejméně jeden z následujících příznaků nebo znaků ipsilaterálně k bolesti: <ol style="list-style-type: none"> a) konjunktivální nástřik nebo slzení b) nosní kongesce a/nebo rhinorea c) edém očního víčka d) pocení na čele a v obličeji e) mióza a/nebo ptóza 2. pocity neklidu nebo agitovanosti <p>D) Frekvence atak v intervalu jedenkrát za dva dny až 8x za den</p> <p>E) Nezařaditelná lépe pod jinou ICHD-3 diagnózu</p> |
|--|

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(2):158-161

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.017>

Článek přijat redakcí: 5. 3. 2024

Článek přijat k publikaci: 15. 3. 2024

MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D.

pavel.rehulka@fnusa.cz

AJOVY[®] ▼
(fremanezumab)
injekce 225 mg/1,5 ml

**MIGRÉNA UŽ VÁŠ
ŽIVOT NEZASTAVÍ**

Dobře tolerovaná léčba pro prevenci migrény.¹

✓
**Jediný schválený
anti-CGRP lék, který
nabízí flexibilní
čtvrtletní a měsíční
dávkování¹**

✓
**Dlouhodobý
účinek
a nízké riziko
wearing-off
efektu²**

✓
**Pacientský program
a www.migrena-kompas.cz
web pro pacienty**

✓
**Léčba AJOVY[®] je
bezpečná³⁻⁵
Nízké riziko interakcí⁶**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

NÁZEV PŘÍPRAVKU: AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru. **SLOŽENÍ:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fremanezumabum 225 mg. Jedno předplněné pero obsahuje fremanezumabum 225 mg. Fremanezumabum je humanizovaná monoklonální protilátka vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křečka čínské (CHO buňky). Pro úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1 plného znění SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek AJOVY je indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu má zahájit lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou migrény. Léčba je určena pro pacienty, kteří v době zahájení léčby fremanezumabem mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. Přípravek má dvě možné varianty dávkování: 225 mg jednou měsíčně (měsíční dávkování), nebo 675 mg každé tři měsíce (čtvrtletní dávkování). Při zahájení léčby fremanezumabem je možné pokračovat v konkomitanti preventivní léčbě migrény, pokud to předepisující lékař pokládá za nezbytné (viz bod 5.1). Přinos léčby je třeba vyhodnotit do 3 měsíců po jejím zahájení. Další rozhodnutí o případném pokračování léčby je třeba činit individuálně na základě stavu pacienta. **Starší pacienti:** Údaje o použití fremanezumabu u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou omezené. Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Porucha funkce ledvin nebo jater:** Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku AJOVY u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Způsob podání:** Subkutánní podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u méně než 1 % pacientů. **Závažná kardiovaskulární onemocnění:** Pacienti s určitými závažnými kardiovaskulárními onemocněními byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 5.1). Pro tyto pacienty nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Na základě vlastností fremanezumabu se neočekávají žádné farmakokinetické interakce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání AJOVY v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda se

fremanezumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojenecké děti proto nelze vyloučit. **Fertilita:** Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv na fertilitu (viz bod 5.3). **Nežádoucí účinky:** Často hlášenými nežádoucími účinky léčiva byly lokální reakce v místě aplikace injekce (indurace [17 %], erytém [16 %] a pruritus [2 %]). **Hypersenzitivita a imunogenita:** Ve studiích se u 0,4 % pacientů vyvinuly protilátky (anti-drug antibodies, ADA). Měly velmi nízké titry. Bezpečnost a účinnost fremanezumabu nebyly vývojem protilátek ADA ovlivněny. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. **Seznam pomocných látek:** histidin, monohydrát histidinu-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA), polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci. **Doba použitelnosti: Inj. pero:** 3 roky, **inj. stříkačka:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek AJOVY lze uchovávat mimo chladničku po dobu až 7 dní při teplotě do 30 °C. Přípravek AJOVY se musí zlikvidovat, pokud se nachází mimo chladničku déle než 7 dní. Jakmile začnete přípravek uchovávat při pokojové teplotě, nevraťte jej zpět do chladničky. **Druh obalu a obsah balení:** Předplněná injekční stříkačka obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s píستovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. Předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s píستovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Předplněná injekční stříkačka: EU/1/19/1358/001 – 1 předplněná injekční stříkačka, EU/1/19/1358/002 – 3 předplněné injekční stříkačky. Předplněné pero: EU/1/19/1358/003 – 1 předplněné pero, EU/1/19/1358/004 – 3 předplněná pera. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE/AKTUALIZACE TEXTU:** Datum první registrace: 28. března 2019. Aktualizace: 11/2023. Lék je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej na lékařský předpis. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Literatura: 1. AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru. SPC, aktualizace textu 11/2023. 2. Cohen-Barak, et al. Cephalalgia 2018;18:1960–1971. 3. Silberstein, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. The Journal of Headache and Pain 2020. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8>. 4. Dodick DW, et al. JAMA 2018;319:1999–2008. 5. Nahas SJ, et al. Presented at: American Academy of Neurology (AAN) 2020 Annual Meeting; April 25–May 1, 2020. 6. Suchopár J. Lékové interakce antimigrenik (část 2), Remedia 2021; 31:391–397. AJO-CZ-00354

TEVA Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Business park Futurama
Sokolovská 651/136A, 180 00 Praha 8
tel.: +420 251 007 111,
fax: +420 251 007 110
www.teva.cz

teva

rozložením definice cluster headache podle ICHD-3 na odlišné ontologické kategorie (Nixdorf et al., 2012):

- úroveň 1 – realita (v případě cluster headache jde o identifikaci anatomické části těla a kraniiální autonomní příznaky),
- úroveň 2 – vnímání skutečnosti z pohledu pacienta nebo jiného pozorovatele (bolest a její subjektivní hodnocení, časové charakteristiky onemocnění),
- úroveň 3 – zdravotnické záznamy a databáze shromažďující údaje z předchozích úrovní (dlouhodobý průběh na individuální úrovni, data získaná analýzou souboru pacientů apod.).

Povědomí o cluster headache je potřeba prohlubovat i u lékařů a ostatních zdravotníků. Pro diagnostiku je třeba zdůraznit, že definice onemocnění podle ICHD-3 má svá omezení, kdy intenzita, trvání a frekvence cluster headache nedosahují nebo překračují arbitrárně stanovených časových hodnot (ne však déle než polovinu clusterové periody), případně u malé části pacientů dojde ke změně lateralizace bolesti. Z kraniiálních autonomních symptomů je nejčastější slzení a pocit ucpaného nosu, které jsou patognomické i pro jiné trigeminové autonomní bolesti hlavy; s menší intenzitou nebo bilaterálně se často vyskytují i u pacientů s migrénou. Nově jsou jako další kraniiální autonomní symptomy navrhovány pocit otoku hrdla a změna hlasu (Karsan et al., 2022). Vzácnými variantami cluster headache jsou orofaciální clusterové ataky (lokalizace v distribuci 2. a/nebo 3. větve trigeminu), cluster-tic syndrom (koincidence s ipsilaterální neuralgií trigeminu) a cluster headache s migrenózní aurou.

LITERATURA

1. International Headache Society [Internet]. IHS: © 2020 [cit. 4. 3. 2024]. Available from: <https://ihs-headache.org/en/resources/cluster-headache-awareness-day-2022-21-march/#:~:text=The%2021st%20of%20March%20is%20well%20remembered%20by%20CH,for%20patients%20with%20night%20attacks.>
2. Frederiksen HH, Lund NL, Barloese MC, et al. Diagnostic delay of cluster headache: A cohort study from the Danish Cluster Headache Survey. *Cephalalgia*. 2020;40(1):49-56. doi: 10.1177/0333102419863030.
3. Chaudhry BA, Do TP, Ashina H, Ashina M, Amin FM. Cluster headache – The worst possible pain on YouTube. *Headache*. 2022;62(9):1222-1226. doi: 10.1111/head.14368.
4. Stisk Online [Internet]. Stisk.Online © 2024 [cit. 4. 3. 2024].

Obr. 1. Edukační video pro Den povědomí o cluster headache 2023 (zdroj: <https://www.fnusa.cz/jak-rozpoznat-cluster-headache/>)



Obr. 2. Infografika pro Den povědomí o cluster headache 2024 (foto: Martina Koubová)



- Někdy mám i osm záchvatů denně, říká pacient s cluster headache. Available from: <https://stisk.online/a/ihis/nekdy-mam-i-osm-zachvatu-denne-rika-pacient-scluster-headache.>
5. Nixdorf DR, Drangsholt MT, Ettlin DA, et al. International RDC-TMD Consortium. Classifying orofacial pains: a new proposal of taxonomy based on ontology. *J Oral Rehabil*. 2012;39(3):161-9. doi: 10.1111/j.1365-2842.2011.02247.x.
 6. Karsan N, Nagaraj K, Goadsby PJ. Cranial autonomic symptoms: prevalence, phenotype and laterality in migraine and two potentially new symptoms. *J Headache Pain*. 2022;23(1):18. doi: 10.1186/s10194-022-01389-w.
 7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of

- Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1016/j.jybeh.2018.07.018.
8. Barloese M, Haddock B, Lund NT, et al. Chronorisk in cluster headache: A tool for individualised therapy? *Cephalalgia*. 2018;38(14):2058-2067. doi: 10.1177/0333102418769955.
 9. Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache*. 2012;52(1):99-113. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.02028.x.
 10. Ran C, Jennysdotter Olofsgård F, Steinberg A, et al. Patients with cluster headache show signs of insomnia and sleep related stress: results from an actigraphy and self-assessed sleep study. *J Headache Pain*. 2023;24(1):114. doi: 10.1186/s10194-023-01650-w.

Tab. 2. Popisné a metaforické názvy pro cluster headache; uvedeny jsou argumenty pro a proti prezentaci těchto konceptů jako hlavních charakteristik cluster headache; tabulka ilustruje nedostatečnost deskriptorů, které nejsou odvozeny z kritérií ICHD-3 a pro diagnostiku mohou být zavádějící

	Důvody pro	Důvody proti
Syndrom nakupených bolestí hlavy	Clusterová perioda 1–2× ročně v trvání 3 týdnů až 3 měsíců (průměrně 8 týdnů) (Barloese et al., 2018)	U 10 % pacientů chronická forma bez remise nebo s remisí trvající méně než 3 měsíce v průběhu jednoho roku (ICHD-3, 2018)
Budíková bolest hlavy	Cirkadiánní (diurnální) rytmicita až u 80 % pacientů, převažují noční ataky (Rozen et Fishman, 2012)	Rytmus není u pacientů stabilní – mění se během života, určitá vazba na REM fázi spánku, možná také souvislost se spánkovými poruchami (Ran et al., 2023a)
Bolest hlavy na jaře a na podzim	Cirkanuální (sezónní) rytmicita až u 60 % pacientů, s maximem na jaře a na podzim (Rozen et Fishman, 2012)	Nejnižší riziko clusterové periody během léta, závisí na vnitřních a vnějších (environmentálních) faktorech (Peng et al., 2020)
Nejhorší možná bolest vůbec	Ženy s cluster headache uvádějí, že každá ataka je horší než porod (Matharu et Goadsby 2004)	Subjektivní hodnocení, udávaná intenzita bolesti závisí také na frekvenci atak a intenzitě kranálních autonomních příznaků (Burish et al., 2021)
Bolest hlavy sebevrahů	Více než polovina pacientů má zkušenost se suicidálními ideacemi, pokus o sebevraždu u 2 % pacientů v USA (Rozen et Fishman 2012)	Významný, ale druhotný fenomén, není konstitutivní ani specifický pro cluster headache, je ovlivnitelný adekvátní zdravotnickou péčí (Rozen et Fishman 2012)
Vzácná bolest hlavy	Prevalence okolo 0,1 % obecné populace (Fishera et al., 2008)	Jednorocní prevalence 53 na 100 000 obyvatel, celoživotní prevalence 124 na 100 000 (Fishera et al., 2008), vede k významné multimorbiditě a disabilitě pacientů v produktivním věku (výrazněji u žen) (Ran et al., 2023b)
Mušská bolest hlavy	Převaha postižených mužů 3 : 1 (2,0–4,8 : 1) (Frederiksen et al., 2020)	Od roku 1980 se postupně snižuje rozdíl v poměru mužů a žen (Manzoni, 1998), převaha postižení žen 6 : 1 u pacientů s chronickou formou cluster headache s rozvojem v dětství (Taga et al., 2018)
Bolest hlavy dospělých	Rozvoj mezi 20.–40. rokem u zhruba 75 % pacientů, nejkratší diagnostické zpoždění je u pacientů ve věku 40+ (Frederiksen et al., 2020)	Rozvoj před 10. rokem věku jen cca u 1,5 % pacientů, vzhledem k nízké prevalenci v této populaci dlouhé diagnostické prodlení (Bastos et al., 2021; Frederiksen et al., 2020)
Bolest hlavy kuřáků	Až 80 % pacientů s cluster headache jsou kuřáci nebo byli pasivně vystaveni cigaretovému kouři v dětství (Rozen 2010), delší clusterová perioda a vyšší počet atak za den u kuřáků než nekuřáků (Ferrari et al., 2013), u pacientů s cluster headache a u kuřáků byla prokázána podobná změna exprese některých genů (Winsvold et al., 2023)	Žádná změna průběhu onemocnění, pokud pacient s cluster headache přestane kouřit (Ferrari et al., 2013)
Bolest hlavy Evropanů	Epidemiologické údaje o cluster headache pochází v drtivé většině z evropského regionu (Peng et al., 2020)	U asijské populace nižší frekvence atak v rámci dne, nižší výskyt nekľidu v průběhu atak, kratší trvání clusterových period a nižší výskyt (4 %) chronické formy (Peng et al., 2020)

11. Peng KP, Takizawa T, Lee MJ. Cluster headache in Asian populations: Similarities, disparities, and a narrative review of the mechanisms of the chronic subtype. *Cephalalgia*. 2020;40(10):1104–1112. doi: 10.1177/0333102420923646.

12. Matharu MS, Goadsby PJ. Cluster headache: focus on emerging therapies. *Expert Rev Neurother*. 2004;4(5):895–907. doi: 10.1586/14737175.4.5.895.

13. Burish MJ, Pearson SM, Shapiro RE, et al. Cluster headache is one of the most intensely painful human conditions: Results from the International Cluster Headache Questionnaire. *Headache*. 2021;61(1):117–124. doi: 10.1111/head.14021.

14. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, et al. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*. 2008;28(6):614–8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01592.x.

15. Ran C, Alexanderson K, Belin AC, et al. Multimorbidity and Sickness Absence/Disability Pension in Patients With Cluster Headache and Matched References: A Swedish Register-Based Study. *Neurology*. 2023;100(10):e1083–e1094. doi: 10.1212/WNL.0000000000201685.

16. Manzoni GC. Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia*. 1998;18(3):138–42. doi: 10.1046/j.1468-2982.1998.1803138.x.

17. Taga A, Manzoni GC, Russo M, et al. Childhood-Onset Cluster Headache: Observations From a Personal Case-Series and Review of the Literature. *Headache*. 2018;58(3):443–454. doi: 10.1111/head.13244.

18. Rozen TD. Cluster headache as the result of secondhand cigarette smoke exposure during childhood. *Headache*. 2010;50(1):130–2. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01542.x.

19. Ferrari A, Zappaterra M, Righi F, et al. Impact of continuing or quitting smoking on episodic cluster headache: a pilot survey. *J Headache Pain*. 2013;14(1):48. doi: 10.1186/1129-2377-14-48.

20. Winsvold BS, Harder AVE, Ran C, et al. Cluster Headache Genomewide Association Study and Meta-Analysis Identifies Eight Loci and Implicates Smoking as Causal Risk Factor. *Ann Neurol*. 2023;94(4):713–726. doi: 10.1002/ana.26743.

21. Bastos SNMAN, Barbosa BLF, Silva SF, et al. Cluster headache in children and adolescents: a systematic review of case reports. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(10):1155–1160. doi: 10.1111/dmcn.14923.

22. Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně [Internet]. FNUSA © 2024 [cit. 4. 3. 2024]. Available from: <https://www.fnusa.cz/jak-rozpoznat-cluster-headache/>.

Vzdělávejte se s Neurologií pro praxi



Vzdělávací akce

- **21. sympozium praktické neurologie, Brno**
 - 6.–7. 6. 2024, www.neubрно.cz
- **16. valašsko-lašské neurologické sympozium, Karolinka**
 - 13.–14. 9. 2024, www.vlns.cz
- **4. dny praktické neurologie, Ústí nad Labem**
 - 3.–4. 10. 2024, www.neuusti.cz
- **36. český a slovenský epileptologický sjezd, Olomouc**
 - 24.–25. 10. 2024, www.sjezdvolomouci.cz
- **70. český a slovenský sjezd klinické neurologie, Olomouc**
 - 24.–25. 10. 2024, www.sjezdvolomouci.cz
- **37. český a slovenský neurologický sjezd, Ostrava**
 - 27.–29. 11. 2024, www.csns2024.cz
- **12. dny praktické neurologie, Plzeň**
 - 29.–30. 1. 2025, www.neuplzen.cz

On-line kurzy na www.online.solen.cz

- **On-line kurz pro praktické neurology 1/23**
 - odborný garant: prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
 - aktivní do: 31. 5. 2024
 - počet kreditů: 2
- **Úskalí klinické imunosupresivní léčby**
 - odborný garant MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA
 - aktivní do: 31. 10. 2024
 - počet kreditů: 2
- **On-line kurz pro praktické neurology 2/23**
 - odborná garantka MUDr. Marta Vachová
 - aktivní do: 30. 11. 2024
 - počet kreditů: 2
- **Propojení Fabryho choroby: diagnostika a léčba u pacientů s Fabryho chorobou**
 - odborný garant prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.
 - aktivní do: 31. 3. 2025
 - počet kreditů: 2

Podcasty

- **Kdy mám zdravotní a sociální systém podávat pomocnou ruku?** – Mgr. Hana Potměšilová, BA, Dis.
- **Jak být oporou onkologicky nemocnému člověku** – PhDr. Ing. Martin Pospíchal, Ph.D.
- **Právní aspekty zaměstnávání osob se zdravotním postižením** – Mgr. Hana Potměšilová, BA, Dis.
- **Závratě z pohledu psychiatra** – MUDr. Kristýna Vrbová, Ph.D.
- **Závratě z pohledu fyzioterapeuta** – doc. MUDr. Ondřej Čakrt, Ph.D.
- **Léčba závratí** – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Co jsou závratě?** – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví** – JUDr. Šárka Špeciánová, Ph.D.
- **Paliativní medicína – sdělení nepříznivé zprávy** – doc. MUDr. Kateřina Rusinová, Ph.D.

Nabídka e-shopu

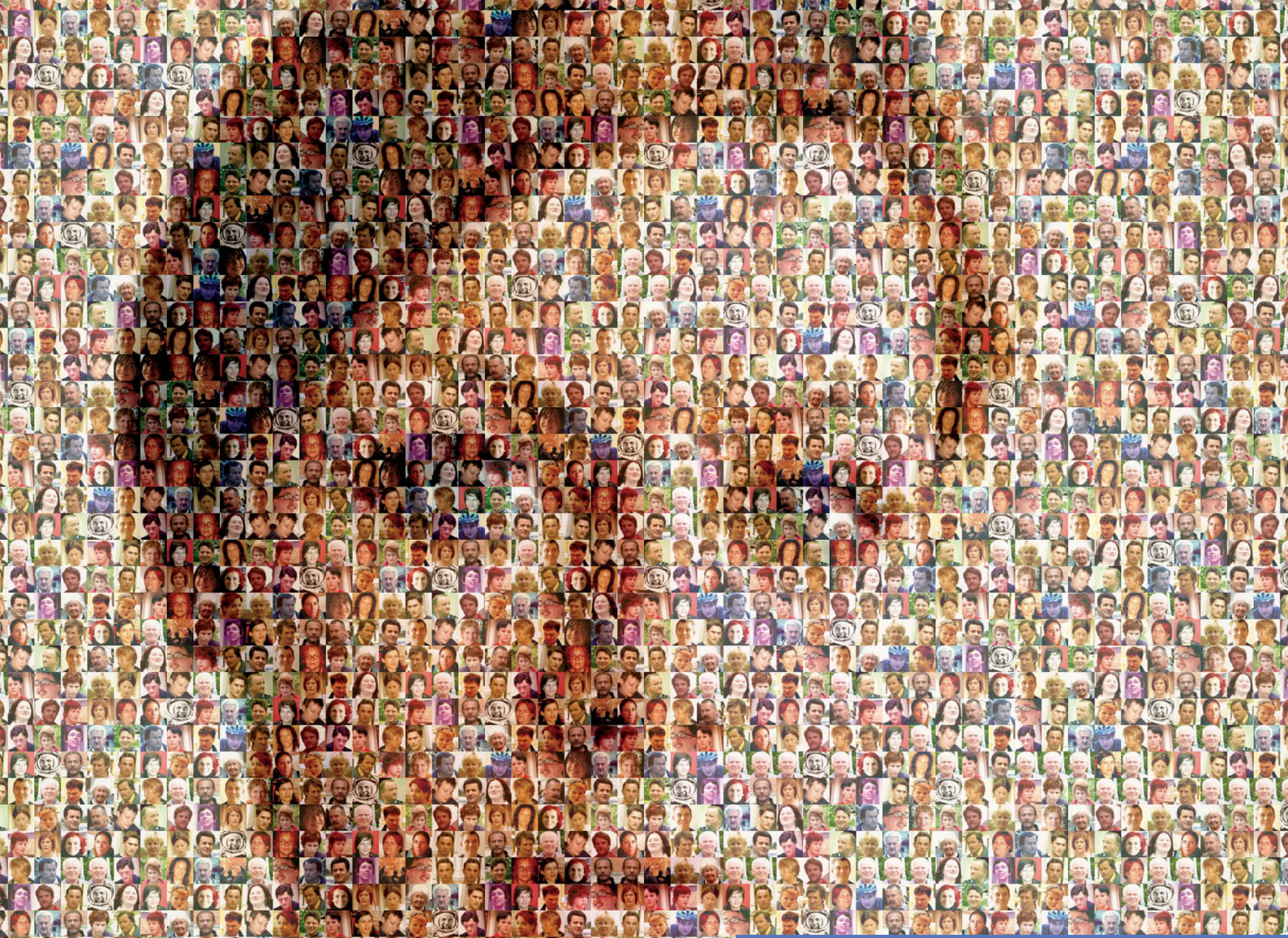
- **Rehabilitace při léčbě roztroušené sklerózy** – kolektiv autorů
 - Cena: 90 Kč
- **Současné trendy v rehabilitaci pacientů s roztroušenou sklerózou** – kolektiv autorů
 - Cena: 180 Kč
- **Vzácná onemocnění 2** – doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
 - Cena: 110 Kč

Knihy ke stažení ZDARMA

- **Akutní stavy v dětské neurologii** – doc. MUDr. Štefania Aulická, Ph.D., a kol.
- **Vzácná onemocnění** – doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., a kol.
- **Zdravotnické potvrzení pro potřeby celního prohlášení** (pro pacienty s RS)

Sledujte www.solen.cz a získejte nejaktuálnější informace o možnostech vzdělávání.





OLWEXYA[®]

venlafaxinum

tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním 75 mg a 150 mg

PRO VŠECHNY TVÁŘE DEPRESE A ÚZKOSTI

OLWEXYA

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Olwexya 75 mg, Olwexya 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním. **Složení:** 1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje venlafaxinum 75 mg nebo 150 mg ve formě venlafaxini hydrochloridu. **Indikace:** Léčba depresivních epizod. K prevenci recidiv depresivních epizod. Léčba generalizované úzkostné poruchy. Léčba sociální úzkostné poruchy. Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez ní. **Dávkování a způsob podání:** Depresivní epizody: Léčba by měla být zahájena dávkou 75 mg 1x denně. Pacientům, kteří neodpovídají na zahajovací dávku 75 mg/den lze dávku zvýšit až na maximální dávku 375 mg/den. Zvyšování dávek má být provedeno v intervalech 2 týdnů nebo delších pouze po klinickém vyhodnocení. V klinicky odůvodněných případech lze dávky zvyšovat v častějších intervalech, které však nemají být kratší než 4 dny. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti mají být léčeni obvykle několik měsíců nebo déle. Dlouhodobější léčení může být vhodné jako prevence recidiv depresivních epizod (MDE). Ve většině případů je doporučená dávka pro prevenci recidiv MDE stejná jako dávka užívaná k léčení stávající epizody. Podávání antidepressivních léčivých přípravků má pokračovat nejméně ještě 6 měsíců po dosažení remise. Generalizovaná úzkostná porucha: Léčba by měla být zahájena dávkou 75 mg 1x denně. Pacientům nereagujícím na iniciační dávku 75 mg/den může být dávka zvýšena až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů až po klinickém vyhodnocení. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Sociální úzkostná porucha: Léčba by měla být zahájena dávkou 75 mg 1x denně. Není prokázáno, že by vyšší dávky měly další léčebný přínos. Avšak u jednotlivých pacientů nereagujících na iniciační dávku 75 mg/den je možné zvýšení dávky až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů až po klinickém vyhodnocení. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Panická porucha: Doporučená dávka je 37,5 mg/den užívanou po dobu 7 dnů, poté by měla být zvýšena na 75 mg/den. Pacientům nereagujícím na dávku 75 mg/den může být dávka zvýšena až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů až po klinickém vyhodnocení. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Úprava dávek u starších pacientů není nutná, ale je třeba postupovat s opatrností. Podávání dětem a dospívajícím se nedoporučuje. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater je obecně vhodné zvažovat snížení dávky o 50 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se má uvažovat o snížení dávky o více než 50 %. U pacientů, kteří vyžadují hemodialýzu a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min) by měla být dávka snížena o 50 %. Dávky mají být při ukončení postupně snižovány po dobu minimálně 1 až 2 týdnů, aby se snížilo riziko reakce z vysazení. Doporučuje se užívat s jídlem každý den přibližně ve stejnou dobu. Tobolky se musí polknout celé, zapít tekutinou a nesmí se drolit, dřít, žvýkat ani rozpouštět. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Souběžné podávání ireverzibilních MAO inhibitorů, pro možný výskyt serotoninového syndromu. Podávání venlafaxinu nesmí být zahájeno dříve než 14 dní od ukončení léby ireverzibilními MAO. Podávání venlafaxinu musí být ukončeno minimálně 7 dní před zahájením léby ireverzibilními MAO. **Zvláštní upozornění:** Pacienti mají být poučeni, aby nekonsumovali alkohol vzhledem k jeho účinkům na CNS a kvůli možnému klinickému zhoršení psychiatrických poruch a kvůli možným nežádoucím interakcím s venlafaxinem včetně tlumivých účinků na CNS. Venlafaxin má být předepisován v co nejmenších množstvích v souladu se správnými léčebnými postupy, aby se snížilo riziko předávkování; to bylo hlavně v kombinaci s alkoholem nebo jinými léky, a to včetně případů s fatálními následky. Závažné příznaky otravy se mohou vyskytnout u dospělých po požití přibližně 3 gramů venlafaxinu. Závažná otrava může vyžadovat neodkladnou komplexní léčbu a monitorování. Proto se v případě podezření předávkování venlafaxinem doporučuje okamžitě kontaktovat toxikologické informační středisko. Deprese a další psychiatrická onemocnění jsou spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebeškození a sebevraždy. Pacienti by měli být pečlivě monitorováni, dokud se neobjeví významná remise. V průběhu léby venlafaxinem může dojít k rozvoji serotoninového syndromu. Opatrné dávkování a pravidelné kontroly je třeba v následujících případech: glaukom s úzkým úhlem, zvýšený nitrooční tlak, nízký nebo vysoký krevní tlak, zvýšená srdeční frekvence, nedávny infarkt myokardu, závažné srdeční

arytmie, křeče a agresivita v anamnéze, pacienti s bipolární poruchou v osobní nebo rodinné anamnéze. Může se vyskytnout hyponatrémie a/nebo syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), dále může být zvýšené riziko krvácení do kůže a sliznic, včetně gastrointestinální hemoragie. Při dlouhodobé léčbě je třeba pamatovat na měření hladiny cholesterolu v séru. Souběžné podávání s látkami snižující tělesnou hmotnost se nedoporučuje. Užívání venlafaxinu bylo spojeno s rozvojem akatie. U pacientů s diabetem může venlafaxin posměnit glykemickou kontrolu. Přípravek obsahuje sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo sacharoso-izomaltázové deficiencí by neměli tento přípravek užívat. **Interakce:** Inhibitory MAO, triptany, SSRI, SNRI, tricyklická antidepressiva, opioidy, amfetaminy, lithium, sibutramin, tramadol, trezalka, tečková, buprenorfin, etanol, inhibitory CYP3A4 (např. atazanavir, klarithromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, neflavin, ritonavir, sachinavir, telithromycin), diazepam, imipramin, haloperidol, risperidon, metoprolol, indinavir, perorální kontraceptiva. **Těhotenství a kojení:** Venlafaxin může být podáván těhotným ženám pouze v případě, kdy očekávané přínosy převažují nad možným rizikem. Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem. Přípravek může zvýšit riziko vzniku perzistující plícní hypertenze novorozenců. Venlafaxin a jeho aktivní metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko nežádoucích účinků u kojenců dětí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek může snížit schopnost úsudku, myšlení a ovlivnit motorické schopnosti. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky jsou: nespavost, bolest hlavy, závrat, sedace, nevolnost, sucho v ústech, zácpa, hyperhidróza (včetně nočního pocení). **Doba použitelnosti a uchování:** 5 let. Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení:** 30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Datum registrace: 21. 3. 2007. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: Olwexya 75 mg/30/195/07-C, Olwexya 150 mg/30/196/07-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Nepřetřítá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/cz/levica-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.
Sokolovská 192/79
186 00 Praha 8 – Karlín
Tel. +420 221 115 115
www.krka.cz

Sil. Med. 3/2024, Czech Republic, 2024-I-U-A-19



ZESÍLENÁ OCHRANA

PROTI NEKONTROLOVANÝM FOKÁLNÍM ZÁCHVATŮM¹

◉ BEZPRECEDENTNÍ ÚČINNOST

Mimořádně vysoký podíl
pacientů s nekontrolovanými
fokálními záchvaty léčených
ONTOZRY® dosahuje
bezzáchvatovosti.^{2,3,4}

ONTOZRY®
cenobamát

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼ Ontozry 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

S: Cenobamátum 12,5 mg v jedné tabletě, cenobamátum 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg v jedné potahované tabletě. **I:** Přídavná léčba fokálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých pacientů s epilepsií bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně 2 antiepileptiky. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Vrozený syndrom krátkého QT. **ZU:** Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky sebevražedných myšlenek a chování a pokud se u nich objeví, mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc. Při zahájení podávání cenobamátu ve vyšších dávkách a při rychlém zvyšování dávek byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), která může být život ohrožující nebo fatální. V okamžiku předepisování přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích DRESS (např. horečka, vyrážka spojená s postižením dalších orgánových systémů, lymfadenopatie, abnormální jaterní testy a eozinofilie) a mají být pečlivě sledováni s ohledem na kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cenobamát má být okamžitě vysazen a má být zvažena alternativní léčba. Při podávání cenobamátu bylo pozorováno zkrácení intervalu QTcF závislé na dávce. Lékaři mají postupovat s opatrností při předepisování cenobamátu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, u kterých se ví, že zkracují interval QT. Cenobamát nesmí být používán u pacientů s vrozeným syndromem krátkého QT. Obsahuje laktózu. **NÚ:** Velmi časté (> 1/10): somnolence, únava, sedace a hypersomnie, závrať, vertigo, porucha rovnováhy, ataxie, porucha chůze a abnormální koordinace, bolest hlavy. Časté (> 1/100 až < 1/10): stav zmatenosti, podrážděnost, dysartrie, nystagmus, afázie, porucha paměti, diplopie, rozmazané vidění, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, sucho v ústech, vyrážka, erytematózní vyrážka, vyrážka na kůži celého těla, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, morbilliformní vyrážka, papulózní vyrážka, svědění vyrážka a zvýšení jaterních enzymů. Méně časté (> 1/1 000 až < 1/100): hypersenzitivita, sebevražedné myšlenky. **IT:** Současné užívání cenobamátu s jinými látkami tlumícími CNS (př. alkohol, barbituráty a benzodiazepiny) může zvyšovat riziko neurologických nežádoucích účinků. Při souběžném podávání cenobamátu s fenytoínem nebo fenobarbitalem není nutná úprava dávky cenobamátu, na základě individuální odpovědi během titrace cenobamátu však může být nutné snížit dávku fenytoinu nebo fenobarbitálu. Při souběžném podávání cenobamátu a klobazamu není nutná úprava dávky cenobamátu, může být ale nutné snížit dávku klobazamu. Souběžné podávání cenobamátu s lamotriginem nemělo žádný vliv na expozici cenobamátu, ale vedlo k poklesům koncentrací lamotriginu v závislosti na dávce. Při souběžném podávání s lamotriginem může být zapotřebí vyšších dávek cenobamátu (200–400 mg/den) pro udržení účinnosti. Při souběžném podávání cenobamátu s karbamazepinem, kyselinou valproovou, lakosamidem, levetiracetamem nebo oxkarbazepinem nejsou nutné úpravy dávkování. Cenobamát vykázal na dávce závislou indukci CYP3A4 a snížení expozice [AUC] substrátu CYP3A4 u zdravých subjektů. Může být proto snížena účinnost hormonální antikoncepce při souběžném podávání s cenobamátem. Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP3A4 (př. midazolam). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP2B6 (př. bupropion). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné snížit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP2C19 (př. omeprazol). Cenobamát inhibuje transportér OAT3 zapojený do eliminace např. baricitinibu, cefakloru, empagliflozinu, penicilinu G, ritobegronu a sitagliptinu. Proto může souběžné podávání cenobamátu a léčivých přípravků transportovaných OAT3 vést k vyšší expozici těmto léčivým přípravkům. **TL:** Podávání cenobamátu se u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ontozry lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu cenobamátem. Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat účinné antikoncepční metody během léčby cenobamátem a ještě 4 týdny po ukončení léčby. Kojení má být během léčby přípravkem Ontozry přerušeno. **D:** Doporučená počáteční dávka cenobamátu je 12,5 mg denně, s postupnou titrací na doporučenou cílovou dávku 200 mg denně. Na základě klinické odpovědi může být dávka zvýšena na maximálně 400 mg denně. Doporučené titrační schéma je 12,5 mg 1. a 2. týden, 25 mg 3. a 4. týden, 50 mg 5. a 6. týden, 100 mg 7. a 8. týden, 150 mg 9. a 10. týden, cílová dávka 200 mg 11. a 12. týden. V případě nedosažení optimální kontroly záchvatů lze zvyšovat dávku nad 200 mg v krocích po 50 mg/den každé dva týdny až do maximální denní dávky 400 mg. **DRR:** Angelini Pharma S.p.A, Viale Amelia 70, 00181, Rome - Itálie. **Reg. č.:** Ontozry 12,5mg+25mg: EU/1/21/1530/001, Ontozry 50 mg: EU/1/21/1530/003, Ontozry 100 mg: EU/1/21/1530/006, Ontozry 150 mg: EU/1/21/1530/009, Ontozry 200 mg: EU/1/21/1530/012. **Uchovávání:** Nevžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum poslední revize textu SPC:** 9. 11. 2023. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Reference:

1. Aktuální SPC přípravku ONTOZRY.
2. Specchio N et al. Int J Mol Sci 2021; 22(17): 9339.
3. Krauss GL et al. Lancet Neurol. 2020;19(11):38–48 (incl. Supplementary Appendix).
4. Halford JJ, Edwards JC. Acta Neurol Scand. 2020 Aug;142(2):91–107.

 **Angelini
Pharma**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.,
Palachovo náměstí 5, 625 00 Brno, www.angelinipharma.cz

 **HARMONIAMENTIS**

www.harmoniamentis.cz

