

# Neurologie pro praxi

2024

5

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

## HLAVNÍ TÉMA – NEUROKARDIOLOGIE

Hypertenze a neurologická onemocnění

Takotsubo syndrom a centrální nervová soustava

Závažnost kardiálního postižení u Emeryho-Dreifussovy svalové dystrofie

Kardiovaskulární nežádoucí účinky neurologických a psychiatrických léčiv

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Inhibitory komplementu ekulizumab a ravulizumab v léčbě generalizované myastenie gravis (gMG)

Léčba syndromu Dravetové

## Z POMEZÍ NEUROLOGIE

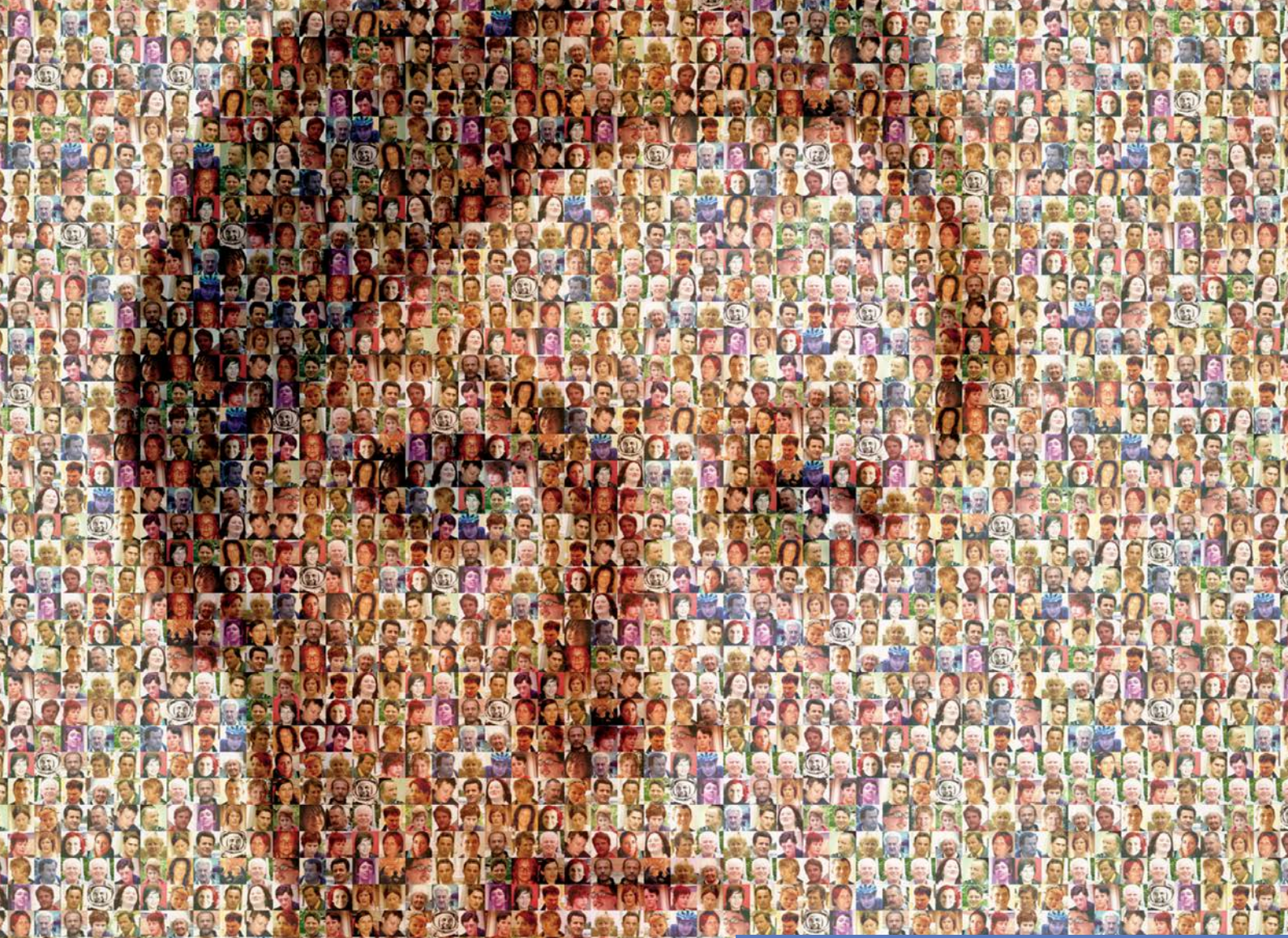
Chirurgická terapie spontánní intrakraniální hypotenze

Fyzioterapie u pacientů s roztroušenou sklerózou s těžším neurologickým deficitem

Spinální endoskopie – léčba výhrezu disku dříkové chrbtice

## SDĚLENÍ Z PRAXE

První výsledky i naše zkušenosti ze studie OCARINA II ukazují na srovnatelnou účinnost subkutánní a intravenózní formy okrelizumabu



# 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 užívaná 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 ukončování 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 polykat 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 který vstoupí serotoninového syndromu. Podávání venlafaxinu nesmí být zahájeno dříve než 14 dní od ukončení léčby ireverzibilními MAO. Podávání venlafaxinu musí být ukončeno minimálně 7 dní před zahájením léčby ireverzibilními MAO. **Zvláštní upozornění:** Pacienti mají být poučeni, aby nekonsumovali alkohol vzhledem k jeho účinkům na CNS. Venlafaxin má být předepsán v co nejmenších množstvích v souladu se správnými léčebnými postupy, aby se snížilo riziko předávkování; to bylo hlášeno 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 léčby 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, nedávný 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 pozměnit 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 (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/lecvia-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



Vážené kolegyně a vážení kolegové, dějiny v politice národů. Odkud přicházíme? Kdo jsme? Kam míříme? Souvisí naše vojenská variabilita s tím, odkud přicházíme? S našimi dějinami, s tím, co zažili naši předci? Je to v nás? Asi všichni víme, že náš život, to, co jsme prožili, formuje naši přítomnost i budoucnost. Když se podívám na blízké evropské národy a jejich dějiny, vidíme kontinuitu. Znamená to, že náš přístup k válce je dopadem z naší historie. Tak to vidíme v Evropě. Politika dnešního Ruska je pokračováním prosazování vlivu Ruska, přinejmenším od pokusu Ivana Hrozného dobýt pobaltské Livonsko v 16. století, ať už v čele státu stál nebo stojí car, imperátor, generální tajemník nebo prezident. Rusko zabralo Krym a část Ukrajiny v roce 2014. Nový ruský v útok, který začal v únoru 2022, měl cíl dobýt Ukrajinu během pár dnů. Ale ukrajinský prezident Zelenskij se postavil proti a ukrajinská armáda bojuje už dva roky proti Rusku. Ukrajina odpovídá ruské historii a ruské expanzi. Kontinuitu vidím například také v polské historii. Na jedné straně je úsilí, často hrdinské, o uchování nezávislosti. Na druhé straně rozdělení národa bez kompromisu, ignorování okolí, což

v 18. století vedlo třikrát k rozdělení Polska. Ale v Polsku byly pohledy na polskou zemi a po roce 1918 se to podařilo. Ale třeba i k obsazení československé části Slezka Polskem v rámci Mnichovské dohody v roce 1938, tedy vlastně spojenectví s Německem, bez ohledu na to, jaké tehdy Německo bylo. Následovala německá agrese a krvavé podrobení Polska o rok později. Dnes je Polsko přátelské k nám a má jasnou rezistenci k Rusku. Nebo kontinuita maďarské nacionální politiky. Extra Hungariam non est vita, si est vita, non est ita... (Mimo Maďarsko není život, pokud je, není takový...) Tento výrok pochází ze začátku 16. století. V 16. a částečně v 17. století obsadili Maďarsko Turci. I dnes je maďarská politika do značné míry podobná maďarské historii, vláda není úplně přátelská k sousedním státům, například je do značné míry proti Ukrajině. Maďarsko je do značné míry proti Evropě. Brexit také není velkým překvapením, když se podíváme na anglické dějiny od roku 1066, kdy byla Anglie naposledy dobyta. Rule, Britannia! Rule the waves... Ale také anglický parlamentarismus, zákonnost a osobní svoboda. Magna Charta Libertatum omezila královny pravomoci, donutila jej re-

spektovat zákonné procedury, definovala práva poddaných, například právo odvolat se proti nezákonnému uvěznění. Král Jan Bezzemek byl donucen chartu podepsat v roce 1215. Tradice trvá. Anglie pomáhá Ukrajině. Francie měla dlouhý respekt k minulosti. Ale došlo k velké změně v roce 1789 – byla to francouzská revoluce. Byly i špatné situace, například když Německo za druhé světové války obsadilo Francii, ale dnes vidíme ve Francii pozitivní přístup k evropským válkám. Německo bylo v první chvíli útoku Ruska na Ukrajinu negativní, ale dnes už pomáhá Ukrajině ekonomicky a dodává zbraně (avšak ne střely s dlouhým doletem na Rusko). Francie je perspektivní, plánuje poslat na Ukrajinu letadla.

Jednotlivci se chovají různě, to, co zde píšu, se nemusí zdaleka týkat všech, ale národy v sobě nesou dějiny.

*Na vaše příspěvky se i s redakční radou těší*

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.,  
FCMA, FANA, FEAN  
předseda redakční rady



**Neurologie pro praxi**

[www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)



## SLOVO ÚVODEM

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

## HLAVNÍ TÉMA – NEUROKARDIOLOGIE

- 341** prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA  
**Úvod k hlavnímu tématu Neurokardiologie**
- 342** MUDr. Petr Mikulenka, prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MBA  
**Hypertenze a neurologická onemocnění**
- 348** prof. MUDr. Petr Toušek, Ph.D., MUDr. Karolína Poledníková  
**Takotsubo syndrom a centrální nervová soustava**
- 353** doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA, doc. MUDr. Ing. Karol Čurila, Ph.D.  
**Závažnost kardiálního postižení u Emeryho-Dreifusovy svalové dystrofie**
- 357** MUDr. Václav Boček, Ph.D., PharmDr. Kristina Pechandová, Ph.D.  
**Kardiovaskulární nežádoucí účinky neurologických a psychiatrických léčiv**

## » **NEUROLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 25, 2024, ČÍSLO 5** » **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 Rusína, Ph.D., prof. 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 Sívák, PhD., prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD., doc. MUDr. Pavel Šiarnik, Ph.D., prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., prof. MUDr. Ivana Štětkařová, 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 excerповán do:

EBSCO, Bibliographia Medica Českoslovača.

Články prochází dvojistou recenzí. Vydavatel neneser 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 supplementu na rok 2024.

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

Objednávky na [www.solen.cz](http://www.solen.cz) →  
[předplatne@solen.cz](mailto:předplatne@solen.cz)  
nebo 585 204 335.

**SR:** tištěná 36€, elektronická 24€.

Objednávky na [www.solen.sk](http://www.solen.sk) →  
[předplatne@solen.sk](mailto:předplatne@solen.sk)  
nebo (00421) 252 632 409 .



**25 SOLEN**  
let s vámi

# Uperold®

kalcifediol 255 µg

## O KROK NAPŘED V LÉČBĚ I PREVENCI NEDOSTATKU VITAMINU D

JEDNA TOBOLKA JEDNOU MĚSÍČNĚ  
ŘEŠENÍ PRO MNOHO PACIENTŮ<sup>1,4</sup>



**1** JEDNODUCHÉ  
DÁVKOVÁNÍ<sup>1</sup>

**RYCHLEJŠÍ  
EFEKT<sup>2</sup>**

**ÚČINNÁ  
LÉČBA<sup>1,2</sup>**

**PREDIKOVATELNÉ  
VÝSLEDKY<sup>3</sup>**

### Indikace přípravku Uperold®:¹

- Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých.
- Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky.
- Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D.

#### Zkrácená informace o přípravku Uperold®

**Složení:** Kalcifediol 255 mikrogramů v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých. Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky. Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D. **Dávkování:** Jedna tobolka jednou měsíčně. U některých pacientů mohou být nutné vyšší dávky, maximálně 1 tobolka týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, hyperkalcemie (sérový vápník > 2,6 mmol/l) nebo hyperkalcie, kalciová litiáza, hypervitaminóza D. **Upozornění:** Je nutný odpovídající příjem vápníku v potravě. Pro kontrolu terapeutických účinků proto mají být kromě 25(OH)D monitorovány následující parametry: sérový vápník, fosfor a alkalická fosfatáza a také vápník a fosfor v moči za 24 hodin. U poruchy funkce ledvin, srdečního selhání, sarkoidózy, tuberkulózy nebo jiného granulomatózního onemocnění podávat s opatrností a monitorovat – viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Kalcifediol může interferovat se stanovením cholesterolu a vést k falešnému zvýšení cholesterolu v séru. **Neužívat během těhotenství a při kojení.** Symptomy a léčba předávkování viz plné znění SPC. **Interakce:** Fenytoin, fenobarbital, primidon a další induktory enzymů; srdeční glykosidy; léky, které snižují absorpci kalcifediolu, jako je kolestýramin, kolestipol nebo orlistat; parafin a minerální olej; thiazidová diuretika; některá antibiotika, jako je penicilin, neomycin a chloramfenikol; látky vázající fosfáty, jako jsou soli hořčiku; verapamil, vitamin D; doplňky vápníku; kortikosteroidy. Viz plné znění SPC. **Nežádoucí účinky:** Neznámá frekvence: hypersenzitivní reakce (jako je anafylaxe, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém / lokální otok a erytém); hyperkalcemie a hyperkalcie. **Balení:** 5 měkkých tobolek. **Držitel registrace:** Berlin-Chemie AG, Berlín, Německo. **Reg. číslo:** 86/035/22-C. **Datum poslední revize:** 17. 10. 2023. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis, není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku, kde najdete úplný seznam nežádoucích účinků, kontraindikací a opatření pro použití.

**Reference:** **1.** Souhrn údajů o přípravku Uperold 255 mikrogramů měkké tobolky, poslední revize textu 17. 10. 2023. **2.** Pérez-Castrillon JL, Duenas-Laita A, Brandí ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2021;36(10):1967-1978. **3.** Pérez-Castrillon JL, Usategui-Martin R, Pludowski P. Treatment of Vitamin D Deficiency with Calcifediol: Efficacy and Safety Profile and Predictability of Efficacy. *Nutrients.* 2022;14(9):1943. **4.** Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1498-1513.

**Popis studie ref. č. 2 (Pérez et al., 2021):** Design studie: Roční dvojitě zaslepená randomizovaná kontrolovaná multicentrická mezinárodní klinická studie fáze III-IV pro posouzení superiority. Cíl studie: Vyhodnotit účinnost a bezpečnost kalcifediolu 255 µg ve formě měkkých tobolek u postmenopauzálních žen s nedostatkem vitamínu D ve srovnání s cholecalciferolem. Pacienti: Pacientky (n = 303) s výchozí sérovou hladinou 25(OH)D < 50 nmol/l byly randomizovány v poměru 1:1:1 k užívání kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina A1), kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 4 měsíců a placebo po dobu následujících 8 měsíců (skupina A2), nebo k užívání cholecalciferolu 25 000 IU/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina B). Primární cílový parametr: Procentuální podíl pacientek se sérovými hladinami 25(OH)D > 75 nmol/l po 4 měsících. Výsledky: Ve 4. měsíci dosáhlo sérových hladin 25(OH)D > 75 nmol/l 35,0% postmenopauzálních žen léčených kalcifediolem a 8,2% žen léčených cholecalciferolem (p < 0,0001). V žádné ze studovaných skupin nebyly hlášeny relevantní bezpečnostní problémy související s léčbou.

**Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.**

**Novinka**

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

**362** MUDr. Ivan Martinka, PhD.  
**Inhibitory komplementu ekulizumab a ravulizumab v léčbě generalizované myastenie gravis (gMG)**

**368** MUDr. Katalin Štěrbová, prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.  
**Léčba syndromu Dravetové**

## Z POMEZÍ NEUROLOGIE

**373** MUDr. Václav Vybíhal, Ph.D., MUDr. Martin Plevko, doc. MUDr. Miloš Keřkovský, Ph.D., MUDr. Tereza Janáčková, MUDr. Hana Pikulová, doc. MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D., prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA  
**Chirurgická terapie spontánní intrakraniální hypotenze**

**379** Mgr. Klára Novotná, Ph.D., Bc. Veronika Knapová, MUDr. Ingrid Menkyová, Ph.D., prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, DrSc.  
**Fyzioterapie u pacientů s roztroušenou sklerózou s těžším neurologickým deficitem**

**383** MUDr. Peter Hudák, MUDr. Jakub Šipoš, MUDr. Kristián Varga, MUDr. Ján Kozák, PhD., MUDr. Martin Sedliak, MUDr. Benedikt Trnovec, MUDr. Milan Liška, PhD., MPH  
**Spinálna endoskopia – liečba výhrezu disku driekovej chrbtice**



**FACEBOOK**

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



**X**

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



**LINKEDIN**

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**  
o možnostech medicínského vzdělávání

# Společně pro budoucnost



## DIACOMIT<sup>®</sup>

(stiripentol)



Diacomit je indikován v kombinaci s klobazamem a valproátem jako přídavná léčba refrakterních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů se závažnou myoklonickou epilepsií v časném dětském věku (SMEI, SYNDROM DRAVETOVÉ), u nichž záchvaty nejsou dostatečně kontrolovány při léčbě klobazamem a valproátem.



### BIOCODEX

#### Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Diacomit 250 mg, Diacomit 500 mg, tvrdé tablety. Diacomit 250 mg, Diacomit 500 mg, prášek pro perorální suspenzi v sáčku. **Složení:** Jedna tableta nebo jeden sáček obsahuje stiripentolum 250 mg nebo 500 mg. Forma přípravku pro suspenzi obsahuje aspartam, glukózu a sorbitol. **Indikace:** V kombinaci s klobazamem a valproátem jako přídavná léčba refrakterních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů s těžkou myoklonickou epilepsií v časném dětství (SMEI, syndrom Dravetové), u nichž záchvaty nejsou dostatečně kontrolovány klobazamem a valproátem. **Dávkování a způsob podání:** Pouze pod dohledem dětského lékaře nebo dětského neurologa se zkušenostmi u kojenců a dětí. Dávka se vypočítá v mg/kg tělesné hmotnosti a podává se ve 2 nebo 3 dílčích dávkách. Zvyšování dávky má být postupné od 20 mg/kg/den po dobu 1 týdne, potom 30 mg/kg/den po dobu 1 týdne. Další zvyšování závisí na věku k dosažení doporučené dávky 50 mg/kg/den za 3, resp. 4 týdny. Doporučená dávka 50 mg/kg/den je založena na výsledcích dostupných klinických studií a byla jedinou dávkou hodnocenou v pilotních studiích. **Přípravek musí být vždy podáván s jídlem.** Přípravek v sáčku má poněkud vyšší C<sub>max</sub> než tablety, a proto tyto lékové formy nejsou bioekvivalentní. Přechod mezi těmito lékovými formami je potřeba učinit pod klinickým dohledem. Prášek se rozpustí ve sklenici vody a ihned se užije. Pro další informace k dávkování a způsobu podání, specifických skupin, úpravy dávek jiných antiepileptik v kombinaci, prosím, čtěte plnou verzi SPC. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na účinnou nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. Anamnéza psychózy v podobě deliria. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Interakce s karbamazepímem, fenytoímem a fenobarbitálem. Rychlost růstu dětí. Krevní obraz. Porucha funkce jater a ledvin. Interference s enzymy CYP. **Pediatriká populace mladší 3 let.** Pro další informace viz plná verze SPC. **Interakce:** Opatrnost při kombinování přípravku s látkami, které inhibují nebo indukují CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možná i jiné enzymy. Inhibice izoenzymů cytochromu CYP450. Opatrnost u látek metabolizovaných CYP2C19 (např. citalopram, omeprazol) nebo CYP3A4 (HIV proteázy, antihistaminika a další). **Registrační čísla:** EU/1/06/367/001-3; EU/1/06/367/004-6; EU/1/06/367/007-9; EU/1/06/367/010-12. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 4. 1. 2007/20. 9. 2018. **Datum poslední revize textu:** 16. 7. 2024. **Pouze na lékařský předpis.** Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLÚ hrazených ze zdravotního pojištění na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti DESITIN PHARMA, spol. s r.o., Opletalova 25, 110 00 Praha 1.

## SDĚLENÍ Z PRAXE

**389** MUDr. Michal Dufek, Ph.D.

**První výsledky i naše zkušenosti ze studie OCARINA II ukazují na srovnatelnou účinnost subkutánní a intravenózní formy okrelizumabu**

**393** MUDr. Šárka Herrmannová, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D., MUDr. Adam Pavličko, MUDr. Ondřej Sobek, CSc., doc. MUDr. Dušan Pícha, CSc., MUDr. Michaela May, Ph.D., prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

**Tuberkulom, nebo tuberkulózní absces? – dvě kazuistiky**

## OD SYMPTOMU K DIAGNÓZE

**400** MUDr. Kristýna Dolečková, prof. MUDr. Jan Roth, CSc.

**Stereotypie**

## Z HISTORIE NEUROLOGIE

**406** prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., MBA, FEAN, prof. Ing. Miroslav Strnad, CSc., DSc., RNDr. Alena Vydrová, Mgr. Pavla Dubská, Ph.D.

**Progresivní supranukleární paralýza a guamský parkinsonský komplex aneb Kanadčan v Tichomoří: John C. Steele (1934–2022)**

# Čtvrtstoletí zkušeností se vzdáváním lékařů

Uspořádali jsme  
**1 140 kongresů  
a seminářů**



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



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



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



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

# Úvod k hlavnímu tématu Neurokardiologie

**prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA – editorka hlavního tématu**

Neurologická klinika FNKV, Praha

V tomto pátém čísle *Neurologie pro praxi* jsme pro vás připravili zajímavé a komplexní téma s problematikou neurokardiologie, které se dotýká obou oborů – neurologie a kardiologie. Toto téma je mnohem širší, netýká se jen diagnostiky a léčby iktů, jak by se na první pohled mohlo zdát.

V propojování jednotlivých lékařských oborů, zejména v jejich překrývání, v názorové shodě i v dramatické neshodě, můžeme nalézt zcela nové diagnostické a léčebné možnosti, které zlepšší péči o naše pacienty s nemocemi srdce a mozku. Neurokardiologie ve vzájemném prolínání nemocí mozku a srdce nám umožňuje najít nové souvislosti, o kterých jsme dosud neuvažovali. Pomáhá nám stmelit různé, zdánlivě nesourodé subspecializace, které nakonec vedou ke společnému léčebnému cíli a k pečlivějšímu i detailnějšímu přístupu k nemocnému jedinci. Doufáme, že vás toto téma zaujme a přinese vám další nové poznatky o problematice nemocí mozku a srdce i jejich vzájemného funkčně-morfologického propojení.

Velkou část akutní diagnostiky v neurologii tvoří péče o nemocné s intracerebrálním hematomem na podkladě neléčené nebo špatně kompenzované hypertenze. Hypertenze je definována jako zvýšení krevního tlaku nad 140/90 mmHg, a pokud není adekvátně léčena, může poškodit řadu orgánů, mezi něž řadíme také mozkovou tkáň. K hlavním klinickým projevům akutního zvýšení krevního tlaku v oblasti mozku

patří hypertenzní encefalopatie, syndrom reverzibilní encefalopatie v zadním povodí a cévní mozková příhoda. Chronická hypertenze vede k funkčním i strukturálním změnám, které se v konečném důsledku projeví poruchou kognitivních funkcí s následným rozvojem demence.

Některé z těžkých akutních neurologických stavů (intracerebrální hematom, subarachnoidální krvácení či ischemická cévní mozková příhoda) mohou vyvolat tzv. takotsubo syndrom, který je definován jako syndrom akutního srdečního selhání. Klinicky se velmi často projevuje jako akutní koronární syndrom s přechodnou poruchou funkce levé komory srdeční. Zdá se, že v patofyziologii onemocnění hraje významnou roli právě centrální nervová soustava.

Velká skupina kongenitálních i získaných svalových onemocnění se projevuje nejen v kosterních svalech, ale také na srdci. Jedním z těchto závažných nemocí je Emeryho-Dreifussova svalová dystrofie (EDMD). Řadí se k vzácným genetickým onemocněním, kde je hlavní příčinou porucha genů kódujících jaderné membránové proteiny. Neurologické příznaky však bývají méně vyjádřené, proto se i diagnostika této nemoci může z hlediska neurologického zpozdit. Dominující jsou kardiální příznaky s poruchami tvorby a převodu vzruchu nebo s výskytem dilatační kardiomyopatie. V článku je uveden soubor deseti nemocných s EDMD, kde je patrná klinická různorodost i rozdílná závažnost kardiálních

obtíží vedle relativně malého neurologického postižení.

Zajímavým tématem jsou nežádoucí účinky neurologických a psychiatrických léčiv z hlediska kardiovaskulárních komplikací. Skupina pacientů s poruchami oběhové soustavy je rozsáhlá, proto je třeba znát tyto nežádoucí účinky zejména pro jejich náhlost vzniku, ale i pro možný výskyt letálních komplikací. K základním polékovým komplikacím patří arteriální hypertenze, ortostatická hypotenze, poruchy srdečního vedení, ischemie myokardu a kardiomyopatie. Rovněž je třeba znát nejběžnější interakce neurologických léčiv s kardiologickými léčivými přípravky.

Oblasti neurokardiologie se týká i celá řada dalších témat, např. problematika s poruchami vědomí včetně synkop, epileptických i psychogenních záchvatů. Důležité je také adekvátní řešení stavů po kardiopulmonálních resuscitacích, vhodné načasování operace srdečních vad či akutní indikace operace aneuryzmatu aorty, které ochrání míchu před hrozící ischemií. Pro zájemce doporučujeme si pročíst monografii s názvem *Neurokardiologie*, na které dohromady spolupracovali neurologové a kardiologové. Tato publikace vyšla v roce 2021 v nakladatelství Maxdorf (Widimský, Štětkařová et al., *Neurokardiologie*, 2021).

*prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA*  
ivana.stetkarova@fnkv.cz



Inspired by patients.  
Driven by science.

# Hypertenze a neurologická onemocnění

**MUDr. Petr Mikulenka, prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., MBA**

Neurologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

Hypertenze, tedy zvýšení krevního tlaku nad 140/90 mm Hg, je spojena s poškozením řady orgánů. Mezi cílové orgány hypertenze patří i mozek. Klinické projevy zahrnují hypertenzní encefalopatii, syndrom reverzibilní encefalopatie v zadním povodí a cévní mozkové příhody. Chronická hypertenze se podílí na strukturálních a funkčních změnách mozkové tkáně, které mohou vyústit v klinicky manifestní postižení kognitivních funkcí a rozvoj demence. Patofyziologický podklad hypertenzí navozeného postižení mozku je komplexní. Časný záchyt hypertenze a její adekvátní léčba jsou klíčové pro snižování rizika vzniku neurologických komplikací.

**Klíčová slova:** mozek, hypertenze, cévní mozková příhoda, hypertenzní encefalopatie, PRES, eklampsie, demence, autoregulace, antihypertenziva.

## Hypertension and neurological diseases

Hypertension, defined as an increase in blood pressure above 140/90 mmHg, is associated with damage to a number of organs, including the brain. Clinical manifestations include hypertensive encephalopathy, posterior reversible encephalopathy syndrome, and cerebrovascular accidents. Chronic hypertension contributes to structural and functional changes in brain tissue, which can lead to clinically manifest impairment of cognitive functions and the development of dementia. The pathophysiological basis of brain damage induced by hypertension is complex. Early detection of hypertension and its adequate treatment are crucial for reducing the risk of neurological complications.

**Key words:** brain, hypertension, stroke, hypertensive encephalopathy, PRES, eclampsia, dementia, autoregulation, antihypertensives.

Hypertenze je dle aktuálních evropských doporučení definovaná jako přetrvávající nebo opakované zvýšení hodnoty krevního tlaku nad 140/90 mm Hg. I nižší hodnoty krevního tlaku (TK) jsou však spojeny s nárůstem kardiovaskulární mortality a morbidity. Toto reflektují americká doporučení, dle kterých je hypertenze diagnostikována již při hodnotách TK nad 130/80 mm Hg. Za optimální hodnotu krevního tlaku jsou pak považovány hodnoty do 120/80 mm Hg (Lewington et al., 2002; Whelton et al., 2018; Mancia et al., 2023).

Hypertenze postihuje celosvětově více než miliardu pacientů. Přestože většina pacientů nemusí při hypertenzi zpočátku pociťovat žádné obtíže, představuje hypertenze hlavní příčinu preventabilních úmrtí (Mancia et al.,

2023); Mills, Stefanescu et He, 2020). To je způsobeno tím, že neléčená a dlouhotrvající hypertenze vede k rozvoji poškození cílových orgánů (srdce, ledviny, cévní stěna, oči a mozek), které je označováno jako HMOD (hypertension mediated organ damage) a je spojeno se zvýšením rizika fatální kardiovaskulární příhody (Williams et al., 2018).

Hypertenze ale není rizikový faktor jen pro kardiovaskulární, respektive cerebrovaskulární onemocnění, jako jsou ischemické a hemoragické cévní mozkové příhody, ale zvyšuje také pravděpodobnost rozvoje kognitivního deficitu a demence (Kelly et Rothwell, 2020).

V tomto článku jsou popsány klinické manifestace poškození mozku následkem hypertenze. Další součástí jsou odborná doporučení

## 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 18<sup>th</sup> 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(5):342-346

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.030>

Článek přijat redakcí: 13. 12. 2023

Článek přijat k publikaci: 5. 5. 2024

**MUDr. Petr Mikulenka**

[petr.mikulenka@fnkv.cz](mailto:petr.mikulenka@fnkv.cz)

pro léčbu hypertenze u nejčastějších neurologických onemocnění. Dále jsou uvedeny poznatky z patofyziologie poškození mozku následkem hypertenze a informace o autoregulaci mozkové perfuze.

## Klinické projevy

Systémová arteriální hypertenze se uplatňuje jako rizikový faktor celé řady neurologických onemocnění. Akutně dekompenzovaná hypertenze s hodnotami TK nad 180/110 mmHg může být spojena s postižením cílových orgánů. Mezi komplikace postihující mozek patří hypertenzní encefalopatie nebo eklampsie. Chronická hypertenze zvyšuje riziko cévních mozkových příhod a dále se podílí na strukturálních a funkčních změnách mozkové tkáně, které mohou vyústit v klinicky manifestní postižení kognitivních funkcí a rozvoj demence (Kelly et Rothwell, 2020). V patofyziologii dalších neurologických onemocnění je úloha hypertenze nepřímá, nebo pouze hypotetická, doložená animálními modely. U části neurologicky nemocných se hypertenze vyskytuje pouze jako komorbidita (Chen et al., 2019; Gasparini et al., 2019; Wang et Wang, 2021).

Při dekompenzaci TK, často s hodnotami nad 200/120 mmHg, může docházet k selhání autoregulace mozkové perfuze a k rozvoji **hypertenzní encefalopatie**. U pacientů se vyskytují bolesti hlavy, poruchy zraku, zmatenost, poruchy vědomí nebo epileptické záchvaty. CT zobrazení mozku je obvykle negativní, na magnetické rezonanci může být v některých případech potvrzen nález edému, zejména parieto-okcipitálně. Neurologické příznaky regredují po snížení hodnot TK, při včasné podání vhodného léčiva jsou obtíže zcela reverzibilní. Tlak by měl být snížen o 20–25 %. Lékem první volby je dle aktuálních evropských doporučení labetalol, alternativou je nitroprusid (Mancia et al., 2023). Podobné klinické manifestace má **syndrom reverzibilní encefalopatie v zadním povodí** (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). Typicky se projevuje bolestmi hlavy, kvalitativní nebo kvantitativní poruchou vědomí, poruchami zraku a epileptickými záchvaty. Na zobrazovacích metodách je patrný nález edému bílé hmoty převážně parietálně a okcipitálně (Obr. 1). Tento syndrom je nejčastěji

asociován s dekompenzovanou hypertenzí, může se ale vyskytnout i při normotenzii, např. u pacientů podstupujících cytotoxickou nebo imunosupresivní léčbu. Při včasné léčbě je syndrom reverzibilní, terapie spočívá v kompenzaci hypertenze nebo odstranění vyvolávající příčiny (Fugate et al., 2010).

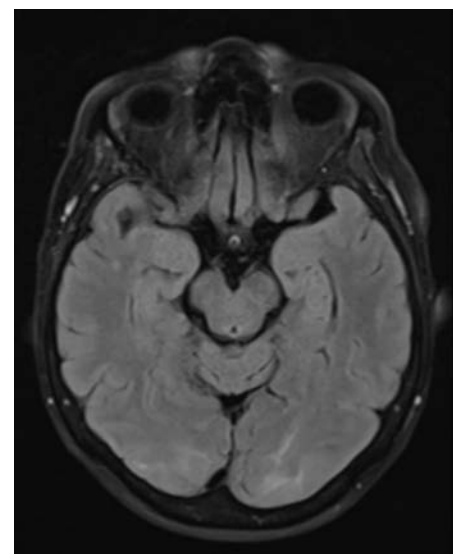
Hypertenze s proteinurií vznikající po 20. týdnu těhotenství, tzv. **preeklampsie**, může být při vzestupu TK  $\geq 160/110$  mmHg spojena s rozvojem neurologických příznaků, jako jsou bolesti hlavy, poruchy zraku a vědomí. Závažnou komplikací mohou být cévní mozkové příhody a eklampsie, tj. rozvoj tonicko-klonických křečí. U těžké preeklampsie a **eklampsie** má být TK udržován v hodnotách  $< 160/105$  mmHg. Lékem volby je labetalol. U těžké preeklampsie je dále doporučeno podávání  $MgSO_4$ . U eklampsie je jako kauzální léčba indikováno okamžité ukončení těhotenství (Greenberg et al., 2022).

**Cévní mozkové příhody** jsou celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí a třetí nejčastější příčinou invalidity. Hypertenze se vyskytuje u  $\frac{2}{3}$  pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP). Pacienti s hypertenzí mají třikrát vyšší riziko iCMP ve srovnání s normotenzní populací. Hypertenze tak patří mezi nejdůležitější ovlivnitelný rizikový faktor s lineárním vztahem mezi hodnotou krevního tlaku a rizikem iCMP (Lozano et al., 2012). Úprava krevního tlaku v akutním stadiu ischemické CMP je závislá na typu indikované rekanalizační léčby a samotné rekanalizaci tepny. U pacientů indikovaných k intravenózní trombolýze (IVT) nebo mechanické rekanalizaci má být TK snížen před zahájením terapie pod 185/110 mmHg a v prvních 24 hodinách udržován pod 180/105 mmHg. Pokud není rekanalizační terapie indikována i přes-

to, že přetrvává okluze tepny, nedoporučuje se korekce TK u pacientů, kteří mají iniciální TK pod 220/110 mmHg (nevyžadují-li to komorbidita, např. akutní koronární syndrom). U pacientů, kteří tuto hodnotu překračují, lze zvážit pomalou redukcí TK (15 % v prvních 24 hodinách) k normotenzii (Powers et al., 2019). V sekundární prevenci je u pacientů po CMP doporučeno udržovat tlak v hodnotách pod 130/80 mmHg. V léčbě jsou vhodná thiazidová diuretika, ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II (Kleindorfer et al., 2021).

Hemoragická CMP (hCMP) tvoří 10–20 % ze všech iktů. Hodnoty krevního tlaku nad 160/90 mmHg jsou spojeny s více než devítinásobným rizikem hCMP. Hypertenze je také asociovaná se záchytem drobných krvácení (microbleeds) patrných na GRE/SWI sekvencích při MR vyšetření. Tyto léze zvyšují riziko ischemické i hemoragické CMP, dále jsou asociovány s demencí a jsou nezávislým prediktorem mortality (Charidimou et al., 2018).

**Obr. 1.** *Obraz PRES na MR T2: edém okcipitálně bilaterálně*



**Tab. 1.** *Cílové hodnoty TK u neurologických komplikací hypertenze s akutní manifestací podle (Mancia et al., 2023)*

Diagnóza	Cílová hodnota TK	Doporučená léčba
Ischemická CMP		
indikována IVT/EVT	$< 185/110$ mmHg, $< 180/105$ mmHg v prvních 24 hodinách, nesnižovat TKS $< 130$ mmHg	Labetalol, nitroprusid
indikována IVT/EVT	$< 220/110$ mmHg, zvážit redukcí TK o 15 % v prvních 24 hodinách	Labetalol, nitroprusid
Hemoragická CMP	130–140 mmHg při vstupním TKS 150–220 mmHg.	Labetalol, urapidil
Těžká preeklampsie a eklampsie	$< 160/105$ mmHg	Methyldopa, labetalol
Hypertenzní encefalopatie	Snížení TK o 20–25 %	Labetalol, nitroprusid
PRES	Snížení TK o 10–25 %	

Tab. 2. Doporučení pro léčbu hypertenze u pacientů nad 80 let (Mancia et al., 2023)

Pacient	soběstačný, chodící	převážně soběstačný	ležící
MMSE	≥ 20/30		≤ 10/30
Zahájení léčby při TKS	≥ 160 mmHg	≥ 160 mmHg	
	lze zvážit ≥ 140 mmHg	lze zvážit ≥ 140 mmHg	lze zvážit při ≥ 160 mmHg
Cílová hodnota TKS	140 až 150 mmHg	141 až 150 mmHg	140 až 150 mmHg
	lze zvážit 130–139 mmHg	lze zvážit 130–139 mmHg	
Doporučení pro terapii	zahájení léčby monoterapií	zahájení léčby monoterapií	
	udržovat TKD > 70 mmHg	udržovat TKS > 120 mmHg	

Léčba krevního tlaku by měla být zahájena do dvou hodin od vzniku hCMP, do jedné hodiny má být TK kompenzován. Je-li iniciální systolický TK 150–220 mmHg, má být dosaženo hodnoty systolického TK ≤ 140 mmHg. Snižování systolického TK pod 130 mmHg může již pacienta poškozovat. U pacientů se vstupním systolickým TK nad 220 mmHg není zatím dostatek údajů o bezpečnosti a efektivitě agresivní redukce TK (Greenberg et al., 2022).

V sekundární prevenci je doporučeno udržovat tlak pod 130/80 mmHg. Vhodné načasování se zahájením chronické terapie ani volba konkrétního antihypertenziva však zatím není dle současných odborných doporučení přesně definována (Greenberg et al., 2022).

Hypertenze je rizikovým faktorem nejen pro vaskulární **kognitivní deficit**, ale také pro Alzheimerovu chorobu a demenci s Lewyho tělísky (Canavan et O'Donnell, 2022; Scholz et al., 2023). Negativní účinky hypertenze se kumulují v čase, riziková je tak hypertenze již v mladém a středním věku. Dle dat z UK biobank bylo největší riziko rozvoje vaskulární demence a snížení celkového objemu mozku při výskytu hypertenze před 35. rokem věku. Podle jiné studie měli pacienti s hypertenzí ve středním věku a s její nedostatečnou kompenzací, která přetrvávala do vyššího věku, 2× větší riziko rozvoje demence (McGrath et al., 2017; Shang et al., 2021). Důležité je tedy včasné zahájení léčby hypertenze. Podle metaanalýzy 12 randomizovaných klinických studií s celkem 92 135 pacienty vedla léčba krevního tlaku antihypertenzivy ke snížení rizika rozvoje demence o 7 % při délce sledování 4,1 let (Hughes et al., 2020). Tento efekt byl prokázán zejména u blokátorů systému renin-angiotenzin (RAS) – tedy ACE inhibitorů a blokátorů receptorů pro angiotenzin II (Barthold et al., 2018). Zdá se,

že v prevenci výskytu kognitivního postižení by mohlo být prospěšné agresivní snižování krevního tlaku s cílovým systolickým TK pod 120 mmHg (The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group et al., 2019). Přínos agresivní léčby krevního tlaku u pacientů s již rozvinutou demencí nebyl prokázán. Rizikový ale může být ve stáří nízký diastolický tlak u pacientů, kteří ve středním věku trpěli hypertenzí (Muller et al., 2014). Rozhodnutí o léčbě hypertenze u pacientů s demencí a vysokým věkem by proto mělo být individualizované (Tab. 2) (Mancia et al., 2023).

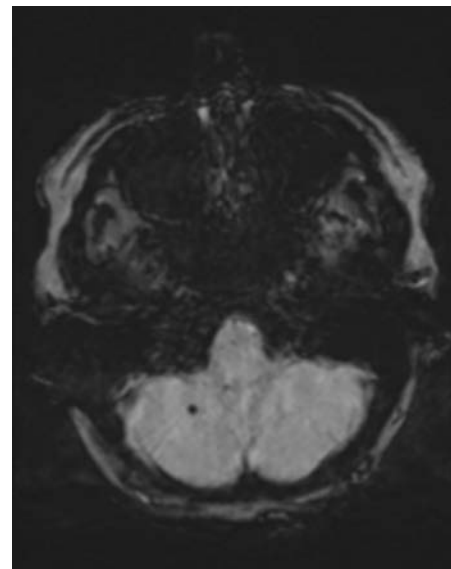
### Další neurologická onemocnění

U pacientů s hypertenzí může docházet k rozvoji epileptických záchvatů a **epilepsie** následkem dlouhodobého působení hypertenze, které vede k ložiskovému poškození mozku po ischemických a hemoragických CMP. Akutní dekompenzace TK vede k rozvoji mozkového edému a k epileptickým záchvatům při hypertenzní encefalopatii nebo PRES. Mimo tento tzv. nepřímý vliv ukazují data ze zvířecích modelů na přímou úlohu upregulace systému renin-angiotenzin-aldosteron v patogenezi epileptických záchvatů. Blokáda tohoto systému vedla ve zvířecích modelech k redukcí frekvence záchvatů (Gasparini et al., 2019).

Přestože se v léčbě **migrény** profylakticky užívají některá antihypertenziva, studie, které zkoumaly vztah hypertenze a migrény, přinášejí rozporuplné výsledky. Dle některých studií je častější výskyt migrény asociován se zvýšeným diastolickým tlakem, v jiných studiích se tato asociace neprokázala. Migréna však může být rizikovým faktorem pro rozvoj hypertenze. Přesný patofyziologický podklad není znám (Wang et Wang, 2021).

Podobně nejednoznačné jsou výsledky studií zkoumajících vztah hypertenze

Obr. 2. MR SWI: drobný microbleed pravé mozečkové hemisféry

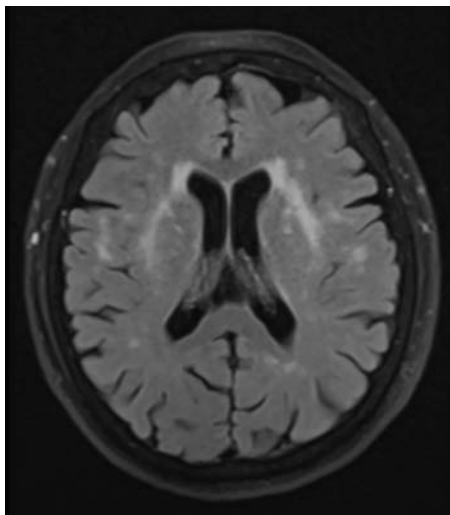


a **Parkinsonovy choroby**. Dle výsledků metaanalýzy kohortových studií může hypertenze zvyšovat riziko rozvoje Parkinsonovy choroby, naopak podle metaanalýzy případových studií hypertenze toto riziko snižuje (Chen et al., 2019).

### Poznámky k patofyziologii

Patofyziologie poškození mozku při hypertenzi je komplexní a ne zcela objasněna (Kelly et Rothwell, 2020; Webb et Werring, 2022). U pacientů s hypertenzí dochází k rozvoji srdečních onemocnění a k postižení cév v podobě makro- a mikroangiopatie, které pak zvyšují riziko vzniku CMP. Ze srdečních onemocnění se jedná zejména o fibrilaci síní, která zvyšuje riziko iktu 5× (Wolf, Abbott et Kannel, 1991). Hypertenze dále přispívá k endoteliální dysfunkci a následně pak k rozvoji aterosklerózy, a to zejména v místech turbulentního toku, jako je například karotická bifurkace. Toto pak může vést ke vzniku cévních mozkových příhod například hypoperfuzí, embolizací z vulnerabilního aterosklerotického plátu nebo při akutní okluzi karotické tepny při její trombóze (Mechtouff et al., 2021). Dlouhodobé působení hypertenze dále vede ke změnám struktury drobných cév mozku (tj. malých arterií, arteriol, kapilár a drobných vén) a dochází k rozvoji hypertenzní mikroangiopatie (small vessel disease/SVD). Radiologickým korelátém jsou zejména lakunární infarkty, léze bílé hmoty, drobná krvácení (microbleeds) (Obr. 2) a rozšířené perivaskulární prostory. Patologickým

**Obr. 3.** T2 TSE dark fluid: hypersignální léze bílé hmoty



podkladem je fibrinoidní nekróza, lipohyalinóza a arterioloskleróza. Zdá se, že tyto změny mohou vznikat jako následek poruchy bariérové funkce endotelu arteriol a kapilár. Do cévní stěny se ukládají plazmatické proteiny a dochází ke změnám hladké svaloviny. Sekundárně se pak objevuje porucha vazomotorické reaktivity a perivaskulární edém, který je pro okolní tkáň toxický a je zodpovědný za léze bílé hmoty (white matter lesions) (Obr. 3). Toto poškození bílé hmoty pak společně s lakunárními infarkty vede k sekundárním změnám bílé a šedé hmoty v propojených oblastech mozku. Výsledek může být úbytek a ztenčení v kortikálních oblastech, neurodegenerace a atrofie mozku (Wardlaw, Smith et Dichgans, 2013, 2019; Webb et Werring, 2022; Mancía et al., 2023).

### Autoregulace jako ochrana mozku před působením hypertenze?

Mozek je chráněn před výkyvy krevního tlaku mechanismem autoregulace. Dle tradičního Lassenova konceptu je zachován konstantní průtok krve mozkem (CBF, cerebral blood flow) při středním arteriálním tlaku (MAP,

mean arterial pressure) mezi 50 a 150 mm Hg. Pokud MAP klesne pod 50 mm Hg, hrozí hypoperfuze mozkové tkáně, zatímco při MAP nad 150 mm Hg se zvyšuje riziko poškození v důsledku zvýšené permeability hematoencefalické bariéry, což může vést ke vzniku mozkového edému (Lassen, 1959; Paulson, Strandgaard et Edvinsson, 1990). Existence autoregulačního rozmezí TK, kde je autoregulace velmi efektivní a kde je CBF relativně stabilní, je nesporná. Klasický Lassenův koncept je však potřeba doplnit o další poznatky (Brassard et al., 2021; Claassen et al., 2021).

Z hlediska fungování mozkové autoregulace je důležité vzít do úvahy rychlost změny TK. Při pomalých změnách TK se uplatňuje statická autoregulace, která odpovídá původnímu Lassenově konceptu s relativně velkým rozmezím MAP, ve kterém je udržován konstantní CBF. Při rychlých změnách MAP (jako například při cvičení) může docházet k fluktuaci CBF, ev. zmenšení rozmezí MAP, ve kterých je udržován konstantní CBF. Jedná se o tzv. dynamickou autoregulaci. V praxi to znamená, že u osoby, která dokáže tolerovat velkou, ale pomalou změnu arteriálního tlaku bez významné změny CBF, může podobná, ale mnohem rychlejší změna arteriálního tlaku významně snížit (nebo zvýšit) CBF (Tiecks et al., 1995; Brassard et al., 2021; Claassen et al., 2021).

Běžně se uvádí, že u pacientů s chronickou hypertenzí jsou hodnoty MAP, při kterých je udržována mozková perfuze, posunuty k vyšším hodnotám. Nastává posun autoregulační křivky kompenzačních mechanismů doprava. Autoregulace je u těchto pacientů adaptována na vyšší TK, naopak poškození hrozí při nižším TK následkem poklesu CBF (Paulson, Strandgaard et Edvinsson, 1990; Strandgaard et Paulson, 1995). Podle tohoto předpokladu pak nemusí být zejména u starších hypertenzních pacientů hypertenze adekvátně léčena z obavy před nežádoucími účinky

snížení CBF, jako jsou například pády nebo postižení kognitivních funkcí (Claassen et al., 2021). Studie SPRINT-MIND a INFINITY však prokázaly, že je léčba TK u starších pacientů bezpečná. Užívání antihypertenziv s cílem intenzivní kontroly TK je spojeno s nižším rizikem rozvoje mírného kognitivního postižení bez zvýšení rizika pádů, což odporuje obavám, že by snížení krevního tlaku mohlo vést k nežádoucím účinkům kvůli porušené autoregulaci (The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group et al., 2019; White et al., 2019; Pajewski et al., 2020). Dle metaanalýzy 32 studií nevedla léčba antihypertenzivy u pacientů nad 50 let k redukci CBF, u pacientů nad 70 let vedla dokonce ke zvýšení CBF (van Rijssel et al., 2022). Další studie neprokázaly poruchu autoregulace u pacientů s hypertenzí (Troisi et al., 1998; Eames et al., 2003; Lipsitz et al., 2005; Serrador et al., 2005). Alterace autoregulace nebyla prokázána u Alzheimerovy nemoci ani u pacientů s méně závažnými ikty, ale naopak byla postižena u pacientů s hypertenzní mikroangiopatií nebo v akutním stadiu u pacientů s těžkým ischemickým nebo hemoragickým iktem (Guo et al., 2015; Castro, Azevedo et Sorond, 2018; de Heus et al., 2018; Intharakham et al., 2019).

### Závěr

Hypertenze představuje významný rizikový faktor pro rozvoj řady neurologických onemocnění. Tradičně je spojována zejména se vznikem cévních mozkových příhod, přispívá také k poklesu kognitivních funkcí, který může vyústit až v rozvoj demence. Patofyziologie poškození mozku při hypertenzi je komplexní. V prevenci neurologických komplikací hypertenze je zásadní, aby léčba hypertenze byla zahájena co nejdříve a probíhala podle dostupných odborných doporučení.

Podpořeno: 260 648/SVV/2024

### LITERATURA

- Barthold D, Joyce G, Wharton W, et al. The association of multiple anti-hypertensive medication classes with Alzheimer's disease incidence across sex, race, and ethnicity. *PLoS One*. 2018;13:e0206705.
- Brassard P, Labrecque L, Smirl JD, et al. Losing the dogmatic view of cerebral autoregulation. *Physiol Rep*. 2021;9:e14982.
- Canavan M, O'Donnell MJ. Hypertension and Cognitive Impairment: A Review of Mechanisms and Key Concepts. *Front Neurol*. 13:821135.

- Castro P, Azevedo E, Sorond F. Cerebral Autoregulation in Stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20:37.
- Claassen JAH, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021. <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2020>.
- de Heus RAA, de Jong DLK, Sanders ML, et al. Dynamic Regulation of Cerebral Blood Flow in Patients With Alzheimer Disease. *Hypertension*. 2018;72:139-150.

- Eames PJ, Blake MJ, Panerai RB, Potter JF. Cerebral autoregulation indices are unimpaired by hypertension in middle aged and older people. *Am J Hypertens*. 2003;16:746-753.
- Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Associated Clinical and Radiologic Findings. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85:427-432.
- Gasparini S, Ferlazzo E, Sueri C, et al. Hypertension, seizures, and epilepsy: a review on pathophysiology and management. *Neurol Sci*. 2019;40:1775-1783.

10. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53:e282-e361.

11. Guo Z-N, Xing Y, Wang S, et al. Characteristics of dynamic cerebral autoregulation in cerebral small vessel disease: Diffuse and sustained. *Sci Rep*. 2015;5:15269.

12. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020;323:1934-1944.

13. Charidimou A, Shams S, Romero JR, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds on MRI: a comprehensive meta-analysis of risk of intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, mortality, and dementia in cohort studies (v1). *Int J Stroke*. 2018;13:454-468.

14. Chen J, Zhang C, Wu Y, Zhang D. Association between Hypertension and the Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Analytical Studies. *Neuroepidemiology*. 2019;52:181-192.

15. Intharakham K, Beishon L, Panerai RB, et al. Assessment of cerebral autoregulation in stroke: A systematic review and meta-analysis of studies at rest. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39:2105-2116.

16. Kelly DM, Rothwell PM. Blood pressure and the brain: the neurology of hypertension. *Pract Neurol*. 2020;20:100-108.

17. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52:e364-e467.

18. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959;39:183-238.

19. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.

20. Lipsitz LA, Gagnon M, Vyas M, et al. Antihypertensive therapy increases cerebral blood flow and carotid distensibility in hypertensive elderly subjects. *Hypertension*. 2005;45:216-221.

21. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of

Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-2128.

22. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41:1874.

23. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, et al. Blood pressure from mid-to late life and risk of incident dementia. *Neurology*. 2017;89:2447-2454.

24. Mechtouff L, Rasclé L, Crespy V, et al. A narrative review of the pathophysiology of ischemic stroke in carotid plaques: a distinction versus a compromise between hemodynamic and embolic mechanism. *Annals of Translational Medicine*. 2021. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7490>.

25. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:223-237.

26. Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, et al. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the AGES-Reykjavik study. *Neurology*. 2014;82:2187-2195.

27. Pajewski NM, Berlowitz DR, Bress AP, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control in Adults 80 Years or Older: A Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:496-504.

28. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990;2:161-192.

29. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344-e418.

30. Serrador JM, Sorond FA, Vyas M, et al. Cerebral pressure-flow relations in hypertensive elderly humans: transfer gain in different frequency domains. *J Appl Physiol*. 2005;98:151-159.

31. Shang X, Hill E, Zhu Z, et al. The Association of Age at Diagnosis of Hypertension With Brain Structure and Incident Dementia in the UK Biobank. *Hypertension*. 2021. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17608>.

32. Scholz SW, Moroz BE, Saez-Atienzar S, et al. Association of cardiovascular disease management drugs with Lewy body dementia: a case-control study. *Brain Commun*. 2023;6:fcad346.

33. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow in untreated and treated hypertension. *Neth J Med*. 1995;47:180-184.

34. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:553-561.

35. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*. 1995;26:1014-1019.

36. Troisi E, Attanasio A, Matteis M, et al. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci*. 1998;159:115-119.

37. van Rijssel AE, Stins BC, Beishon LC, et al. Effect of Anti-hypertensive Treatment on Cerebral Blood Flow in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2022;79:1067-1078.

38. Wang Y-F, Wang S-J. Hypertension and Migraine: Time to Revisit the Evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25:58.

39. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013;12:483-497.

40. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18:684-696.

41. Webb AJS, Werring DJ. New Insights Into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension. *Stroke*. 2022;53:1054-1064.

42. Whelton P, Carey R, Aronow W, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13-e115.

43. White WB, Wakefield DB, Moscufo N, et al. Effects of Intensive Versus Standard Ambulatory Blood Pressure Control on Cerebrovascular Outcomes in Older People (INFINITY). *Circulation*. 2019;140:1626-1635.

44. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104.

45. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.

# 37. ČESKÝ A SLOVENSKÝ NEUROLOGICKÝ SJEZD

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

ČESKÁ  
NEUROLOGICKÁ  
SPOLEČNOST

SLOVENSKÁ NEUROLOGICKÁ  
SPOLEČNOST

[www.csns2024.cz](http://www.csns2024.cz)

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

Registrujte se:  
[www.csns2024.cz/registrace](http://www.csns2024.cz/registrace)



# NYNÍ MŮŽETE OVLIVNIT ŽIVOT PACIENTŮ S FRIEDREICHOVOU ATAXIÍ (FA)<sup>1, 2</sup>



- FA je jedna z nejčastějších dědičných ataxií.<sup>3, 4</sup>
- FA je závažné onemocnění spojené s progresivní svalovou slabostí, únavou a ztrátou koordinace vedoucí k invaliditě.<sup>3, 4</sup>
- Diagnózu FA potvrzuje genetický test, který zahrnuje analýzu expanze GAA tripletu.<sup>3</sup>
- Včasné potvrzení diagnózy uspíší poskytnutí specializované multidisciplinární péče vašim pacientům. Ta jim může pomoci udržet jejich nezávislost delší dobu.<sup>5</sup>



## SKYCLARYS

- je indikován k léčbě Friedreichovy ataxie (FA) u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let.<sup>1</sup>
- první lék, který pomáhá zpomalit progresi FA a pomáhá zachovat motorické funkce.<sup>1, 2</sup>

**SKYCLARYS**  
(omaveloxolone) 50 mg capsules

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU SKYCLARYS

**Název přípravku:** Skyclarys 50 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg omaveloxolonu. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek Skyclarys je indikován k léčbě Friedreichovy ataxie u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu omaveloxolonom má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi v léčbě pacientů s Friedreichovou ataxií. Doporučená dávka je 150 mg omaveloxolonu (3 tvrdé tobolky, jedna o síle 50 mg) jednou denně. Pokud po užití přípravku dojde ke zvracení, nemá být lék nahrazen další dávkou. Pokud dojde k vynechání dávky, má být další dávka užitá následující den jako obvykle. Nemá se užít dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Přípravek je určen k perorálnímu podání. Omaveloxolon se má užívat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Tobolky přípravku Skyclarys se mají polykat celé. U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, je možné tobolky přípravku Skyclarys otevřít a celý obsah nasypat na 2 polévkové lžičce jablečného pyré. Pacienti musí celou směs léčivého přípravku a jídla okamžitě zkonsumovat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Připravená směs se nesmí uchovávat k dalšímu použití. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa-Pugha) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa-Pugha) se má dávka snížit na 100 mg jednou denně, přičemž je nutné pečlivě sledovat nežádoucí účinky. Pokud se objeví nežádoucí účinky, má se zvážit snížení dávky na 50 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) se nemá přípravek používat. Bezpečnost a účinnost přípravku Skyclarys u dětí a dospívajících ve věku do 16 let nebyly dosud stanoveny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Zvýšení hladin aminotransferáz:** Léčba omaveloxolonom v klinických hodnoceních s pacienty s Friedreichovou ataxií byla spojena se zvýšením hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Hladiny ALT, AST a bilirubinu mají být před zahájením léčby omaveloxolonom monitorovány jednou měsíčně během prvních 3 měsíců léčby a poté pravidelně podle klinické indikace. Pokud se hladiny ALT nebo AST zvýší na  $> 5 \times$  ULN, je třeba léčbu omaveloxolonom okamžitě přerušit a co nejdříve zopakovat vyšetření funkce jater. Pokud se laboratorní abnormality stabilizují nebo ustoupí, může být podávání omaveloxolonu znovu zahájeno. Pokud se hladiny ALT nebo AST zvýší na  $> 3 \times$  ULN a hladina bilirubinu se zvýší na  $> 2 \times$  ULN, je třeba léčbu omaveloxolonom okamžitě přerušit a co nejdříve zopakovat vyšetření funkce jater. Ve vyšetřeních se má pokračovat podle potřeby. Jakmile se laboratorní abnormality stabilizují nebo ustoupí, může být podávání přípravku Skyclarys znovu zahájeno s odpovídající frekvencí monitorování funkce jater. **Lékové interakce:** Omaveloxolon je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A4. Souběžné používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 může významně zvýšit systémovou expozici omaveloxolonom. Pokud se nelze vyhnout souběžnému používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4, je třeba zvážit snížení dávky omaveloxolonu a monitorování stavu pacienta. Souběžné používání omaveloxolonu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 může významně snížit expozici omaveloxolonom, což může snížit účinnost omaveloxolonu. Pacienti, kteří jsou léčeni omaveloxolonom, je třeba upozornit, aby se při užívání omaveloxolonu vyhnuli souběžnému používání induktorů CYP3A4. Pokud je to možné, je třeba zvážit alternativní léčiva. **Abnormality hladin lipidů:** Léčba omaveloxolonom byla spojena se zvýšením hladiny cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL) a snížením hladiny cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL). Před zahájením léčby omaveloxolonom mají být vyhodnoceny parametry lipidů a během léčby mají být tyto hodnoty pravidelně monitorovány. Abnormality hladin lipidů je třeba léčit podle standardních klinických doporučení. **Zvýšení hladiny natriuretického peptidu typu B (BNP):** Léčba omaveloxolonom byla spojena se zvýšením hladiny BNP ale bez současného zvýšení krevního tlaku nebo přidružených příhod přetížení organismu tekutinami nebo městnavého srdečního selhání. Kardiomyopatie a diabetes mellitus jsou u pacientů s Friedreichovou ataxií časté. Hladiny BNP mají být monitorovány před léčbou a pravidelně během léčby. Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky městnavého srdečního selhání souvisejícího s přetížením organismu tekutinami, jako jsou náhlý přírůstek tělesné hmotnosti ( $\geq 1,4$  kg za 1 den nebo  $\geq 2,3$  kg za 1 týden), periferní otoky a dušnost. Pokud se objeví známky a příznaky přetížení organismu tekutinami, má být hladina BNP (nebo NT-proBNP) monitorována a má se postupovat podle standardních klinických doporučení. Léčba přípravkem Skyclarys má být během řešení přetížení organismu tekutinami přerušena. Pokud nelze přetížení organismu tekutinami náležitě řešit, má být léčba přípravkem Skyclarys ukončena. Podle klinického posouzení se důrazně doporučuje častější sledování pacientů, kteří byli nedávno hospitalizováni z důvodu přetížení organismu tekutinami v důsledku základního onemocnění jako kardiomyopatie, diabetické CKD IV. stupně nebo jiné etiologie. **Snížení tělesné hmotnosti:** Léčba přípravkem Skyclarys byla spojena s mírným poklesem tělesné hmotnosti. Je třeba pacientům doporučit, aby pravidelně sledovali svou tělesnou hmotnost. Pokud dojde k nevysvětlitelnému nebo klinicky významnému poklesu tělesné hmotnosti, pacient má být dále vyšetřen. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Omaveloxolon je substrátem CYP3A4. Souběžné podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (např. klaritromycinu, itrakonazolu, ketokonazolu, ciprofloxacinu, cyklosporinu, flukonazolu a fluvoxaminu) nebo induktorů CYP3A4 (např. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, primidonu, rifampicinu, těžalky tečkované a efavirenzu) ovlivní farmakokinetiku omaveloxolonu. Grapefruit a grapefruitová šťáva jsou inhibitory CYP3A4, proto je třeba pacienty upozornit, aby se jejich konzumací při užívání přípravku Skyclarys vyhnuli. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Skyclarys se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nemá používat. Pacientky mají před zahájením léčby přípravkem Skyclarys, během léčby a po dobu 28 dnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Používání přípravku Skyclarys může snížit účinnost hormonální antikoncepce. Je třeba doporučit pacientkám, aby se vyhnuly souběžnému používání s kombinovanou hormonální antikoncepcí (např. ve formě tablet, náplastí, vaginálních kroužků). Ženy, které užívají hormonální antikoncepci, mají být poučeny, aby během souběžného používání a po dobu 28 dnů po ukončení užívání přípravku Skyclarys používaly alternativní metodu antikoncepce (např. nehormonální nitroděložní tělísko) nebo další nehormonální antikoncepční prostředky (např. kondomy). Údaje o přítomnosti omaveloxolonu v lidském mateřském mléce nejsou k dispozici. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Přípravek Skyclarys se v období kojení nemá podávat. Údaje o účinnosti přípravku Skyclarys na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Omaveloxolon má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po užití omaveloxolonu se může objevit únava. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** chřipka, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, orofaryngeální bolest, nauzea, průjem, zvracení, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, bolest zad, svalové spazmy, únava, snížení tělesné hmotnosti. **Časté:** infekce močových cest, hypertricyglycolemie, zvýšená hladina lipoproteinů o velmi nízké hustotě, bolest horní části břicha, bolest břicha, zvýšená hladina GGT, dysmenorea, zvýšená hladina BNP. **Předávkování:** Pro přípravek Skyclarys neexistuje žádná specifická antidotum. Stav pacientů, u nichž dojde k předávkování, je nutno pečlivě sledovat a poskytnout jim odpovídající podpůrnou léčbu. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení:** 50 mg: Balení obsahující 90 (1 lahvička) tvrdých tobolek. Lahvička z HDPE s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěná indukční fólií. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Biogen Netherlands B.V., 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemsko. **Reg. číslo:** EU/1/23/1786/001. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 08/2024.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: 255 706 200, [www.biogen.com.cz](http://www.biogen.com.cz)

**Reference:** 1. SKYCLARYS, Souhrn údaj o přípravku, datum poslední revize textu 08/2024. 2. A. Lynch DR et al. Ann Neurol. 2021; 89(2): 212 – 225. 3. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. Nat Rev Neurol. 2009;5(4):222–234. 4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Friedreich Ataxia. Form Approved OMB# 0925-0648 Exp. Date 06/2024. Accessed 05 April 2023. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/friedreich-ataxia> 5. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. Br Med Bull. 2017 Dec 1;124(1):19–30. doi: 10.1093/bmb/ldx034. PMID: 29053830; PMCID: PMC5862303



Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, Praha 4, 140 00  
tel.: +420 255 706 200, [www.biogen.com.cz](http://www.biogen.com.cz)  
Biogen-246442, srpen 2024

# Takotsubo syndrom a centrální nervová soustava

prof. MUDr. Petr Toušek, Ph.D., MUDr. Karolína Poledníková

Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Takotsubo syndrom je definován jako syndrom akutního srdečního selhání, který se klinicky velmi často projevuje jako akutní koronární syndrom. Charakteristickým klinickým znakem je přechodná dysfunkce levé komory srdeční. Spouštějícími faktory jsou relativně často akutní neurologická onemocnění, a tak se předpokládá, že v patofyziologii hraje významnou roli právě centrální nervová soustava. Tento přehledový článek si klade za cíl představit základní informace o takotsubo syndromu se zaměřením na velmi pravděpodobné patofyziologické mechanismy v ose mozek–srdce.

**Klíčová slova:** takotsubo syndrom, centrální nervová soustava, patofyziologie, osa mozek–srdce.

## Takotsubo syndrome and central nervous system

Takotsubo syndrome is defined as a syndrome of acute heart failure that is very often manifested clinically as acute coronary syndrome. Transient left ventricular dysfunction is a characteristic clinical feature. Acute neurological diseases are relatively frequently the triggering factors; thus, it is assumed that it is the central nervous system that plays a significant role in the pathophysiology. The review article aims to provide basic information on Takotsubo syndrome with a focus on the very likely pathophysiological mechanisms in the brain–heart axis.

**Key words:** Takotsubo syndrome, central nervous system, pathophysiology, brain–heart axis.

## Úvod

Prevalence Takotsubo syndromu (TTS) činí přibližně 1–4 % případů mezi všemi akutními koronárními syndromy. Typicky je charakterizovaný regionální přechodnou poruchou kinetiky levé komory srdeční, která neodpovídá anatomii koronárního zásobení myokardu. Tzn. rozsah postižení levé komory srdeční není vysvětlitelný možnou přechodnou poruchou krevního zásobení některé z koronárních tepen. Nejčastějšími projevy tohoto syndromu jsou bolest na hrudi a/nebo dušnost, závažné formy mohou být až kardiogenní šok nebo maligní arytmie/srdeční zástava. Navzdory pokroku v chápání tohoto stavu od jeho prvního popisu v roce 1990 zůstává stále mnoho otázek týkajících se pochopení základních patofyziologických mechanismů. Jednu z důležitých rolí v etiopatogenetických

a patofyziologických mechanismech má velmi pravděpodobně centrální nervová soustava. To potvrzuje i fakt, že se TTS velmi často vyskytne u pacientů s neuropsychiatrickým onemocněním.

## Spouštěcí faktory

Mezi hlavní klinické spouštěcí faktory patří emoční stres, akutní nekardiální postižení označované pojmem fyzikální stres a u zhruba čtvrtiny nemocných není jasně zjištělá klinická vyvolávající příčina. V současné době při rozšířeném povědomí o tomto onemocnění, dobré mezioborové spolupráci a zlepšení diagnostiky jsou fyzikální příčiny s akutním nekardiálním onemocněním nejčastějšími spouštěcími faktory TTS (Templin et al., 2015; Biso et al., 2017). Mezi hlavní spouštěcí faktory

## 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 18<sup>th</sup> 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(5):348-350

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.007>

Článek přijat redakcí: 26. 11. 2023

Článek přijat k publikaci: 3. 1. 2024

prof. MUDr. Petr Toušek, Ph.D.

petr.tousek@fnkv.cz

TTS patří akutní neurologické (hemorhagická, méně častěji ischemická cévní mozková příhoda) nebo psychiatrické onemocnění, dále dekompenzace plicního onemocnění (astma, chronická obstrukční plicní nemoc), infekce, zlomeniny, perioperační období, nádorová onemocnění nebo imunopatologická onemocnění včetně alergických a hypersenzitivních reakcí (Templin et al., 2015). Tyto klinické situace vyvolané akutním neurologickým onemocněním jsou někdy označovány jako „neurogenic stunned myocardium“ (Biso et al., 2017).

## Klinický obraz a diagnostika

Pacienti mohou mít řadu příznaků, které napodobují akutní koronární syndrom (AKS), nejčastěji bolest na hrudi a/nebo dušnost (Templin et al., 2015; Poledníková et al., 2023). Mezi příznaky mohou patřit také palpitace a synkopa. Vzácně může být TTS diagnostikován náhodně u pacientů s neardiálními akutním onemocněním bez hlavních kardiálních symptomů na základě abnormalit EKG a zvýšení troponinu. V laboratorních hodnotách jsou typickým znakem mírně až středně zvýšené hodnoty troponinu s vysokými hladinami natriuretických peptidů (Ghardi et al., 2018). Vzhledem ke značnému překrývání příznaků a symptomů s AKS je TTS často diagnostikován v katetrizační laboratoři poté, co invazivní koronarografie vyloučí přítomnost koronárního poškození, které by vysvětlovalo regionální poruchu kontraktility. Podle obrazu na ventrikulografii a dle lokalizace regionální poruchy kinetiky existují různé podtypy TTS: apikální (nejčastější, cca 80–85 %), midventrikulární (druhá nejčastější), fokální a bazální. Pravá komora může být také poškozena až u třetiny pacientů s TTS a vzácně může být jedinou poškozenou komorou myokardu. V minulosti bylo navrženo již mnoho diagnostických kritérií TTS. V současné době jsou uznávána mezinárodní diagnostická kritéria (InterTAK), která byla vypracována mezinárodními odborníky s cílem poskytnout všeobecně přijímaná diagnostická kritéria (Tab. 1) (Ghardi et al., 2018). Pro rychlé odhadnutí pravděpodobnosti TTS a rozlišení mezi TTS a akutním koronárním syndromem lze také použít skóre zahrnujících sedm klinických parametrů (včetně zhodnocení neurolo-

**Tab. 1.** Mezinárodní diagnostická kritéria (InterTAK Diagnostic Criteria)

1	Echokardiografický nálezn	Pacienti vykazují přechodnou dysfunkci levé komory srdeční (hypokineza, akineza nebo dyskineza) prezentující se jako apikální „ballooning“ nebo midventrikulární, bazální nebo fokální porucha kinetiky. Současné může být poškození pravé komory srdeční.
2	Spouštěcí faktor	Takotsubo syndrom (TTS) může předcházet emoční, fyzický nebo kombinovaný spouštěcí faktor, ale není to podmínka.
3	Nové spouštěcí mechanismy	Neurologické poškození (např. subarachnoidální krvácení, cévní mozková příhoda nebo epilepsie) stejně jako feochromocytom mohou sloužit jako spouštěcí faktor pro TTS.
4	EKG změny	Většinou jsou přítomny nové EKG nálezy (elevace ST-segmentu, deprese ST-segmentu, inverze T vlny, prodloužení QTc), ale je popsáno několik vzácných případů bez EKG změn.
5	Laboratorní hodnoty	Hladina kardiálních biomarkerů (troponin, kreatin-kináza) je ve většině případů středně zvýšená, významná elevace je typická u natriuretických peptidů.
6	Současné poškození koronárních tepen	Významné poškození koronárních tepen není kontraindikace u TTS.
7	Vyloučení infekční myokarditidy	Pacienti s TTS nesmí mít žádný průkaz infekční myokarditidy.
8	Epidemiologie	Ovlivněny jsou především ženy po menopauze.

gického a psychiatrického onemocnění) a EKG (Ghardi et al., 2017).

## Role centrální nervové soustavy

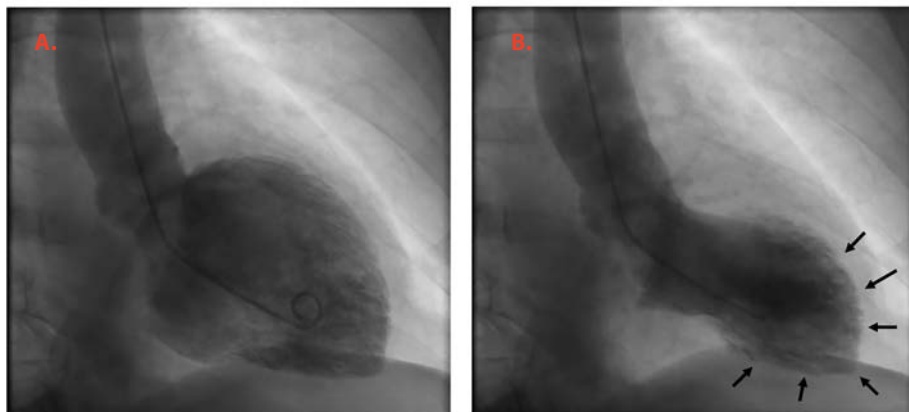
Ačkoli byly vysloveny různé hypotézy patofyziologických příčin TTS, hlavní nebo základní mechanismy jsou stále nejasné. Mezi velmi pravděpodobné mechanismy patří nadměrná stimulace sympatického nervového systému (SNS), zvýšená sekrece a hladina katecholaminů s modulací adrenergických receptorů v myokardu, koronární epikardiální nebo mikrovaskulární koronární dysfunkce nebo spazmy, hormonální změny a genetické predispozice. Důležitým faktorem v rozvoji TTS se také jeví strukturální nebo funkční změny centrálního nervového systému (CNS). Spojení mozek–srdce bylo známo již od popisu Cushingova reflexu na počátku 20. století. V 50. letech 20. století studie uváděly elektrokardiografické (EKG) abnormality napodobující akutní koronární syndromy u pacientů se subarachnoidálním krvácením (Burch, Meyers et Abildskov, 1954). Dále se v tomto článku zaměříme především na patofyziologické aspekty z oblasti centrální nervové soustavy.

## Nadměrná stimulace sympatického nervového systému

Stimulace SNS je základem společné cesty v patogenezi TTS. Potvrzení neoficiálních důkazů o souvislosti mezi fyzickými nebo psychickými stresory se zvýšenou aktivitou SNS a TTS představují práce, kdy lze onemocnění vyvolat po intravenózním podání katechola-

minů nebo  $\beta$ -agonistů na lidských a zvířecích modelech (Abraham et al., 2009; Paur et al., 2012). Primární endokrinní poruchy, včetně feochromocytomů a paragangliomů, které vedou k periodickému nadměrnému uvolňování katecholaminů a následné nadměrné aktivaci SNS, mohou rovněž vyvolat fenokopii TTS, což dále podporuje koncept nadměrné stimulace SNS jako hlavního mechanismu. Variabilita srdeční frekvence, náhradní ukazatel autonomního tonu, je během akutní fáze TTS výrazně snížena a v subakutní fázi se pomalu obnovuje a normalizuje se do 3 měsíců (Ortak et al., 2009). Tento jev naznačuje výraznou aktivaci SNS se současnou srdeční parasympatickou depresí během akutní fáze a obnovou autonomní modulace v průběhu času. Podle studií s použitím radionuklidů se zdá, že hlavní změny ve vyplavování katecholaminů jsou dány funkčními změnami na úrovni centrální neurotransmise. Zkušenost s fyzickým nebo emočním stresem je však v životě poměrně častá a nadměrná stimulace SNS sama o sobě nevysvětluje, proč se TTS vyvine pouze u relativně malého počtu jedinců vystavených takovým stresorům. Podobně, ačkoli endokrinní poruchy, jako je feochromocytom, jsou vzácné, samotný TTS se v této populaci vyskytuje zřídka, a to navzdory periodickému nárůstu katecholaminů. Tato pozorování naznačují, že někteří jedinci mohou mít zvláštní predispozici k rozvoji TTS v souvislosti s nárůstem katecholaminů a že k tomu musí přispívat i jiné patofyziologické mechanismy.

Obr. 1. TTS Apikální forma



### Osa mozek–srdce

Psychiatrické nebo neurologické poruchy jsou velmi časté u pacientů s TTS a přítomnost těchto komorbidit je nezávisle spojena s recidivou TTS (Templin et al., 2015; Kato et al., 2019). Depresivní jedinci mohou mít zhoršené zpětné vychytávání noradrenalinu v CNS a častěji užívají inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, které ovlivňují lokální zpětné vychytávání noradrenalinu ze synaptické štěrbin, čímž zvyšují lokální hladiny katecholaminů (Kato et al., 2019). To může přispívat ke zvýšené náchylnosti k omrácení myokardu a poruše kontraktility u těchto pacientů.

Mozková autonomní centra zpracovávají aktivaci sympatiku (Ulrich-Lai et Herman, 2009). Emocionální nebo fyzický stres aktivuje specifické mozkové oblasti včetně amygdaly, hypotalamu a cingulárního gyru, který zase inervuje locus coeruleus (hlavní místo syntézy noradrenalinu v mozku). Aktivace těchto oblastí CNS prostřednictvím noradrenergických neuronů dále stimu-

luje osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny a vede ke zvýšené sekreci noradrenalinu z dřene nadledvin. To následně usnadňuje vyšší hladiny cirkulujících katecholaminů při stresu. Důkazem důležité role CNS při TTS je zvýšený průtok krve mozkem ve specifických oblastech s regionální mozkovou aktivací. To dokládá zobrazení SPECT v akutní fázi TTS, které prokazuje zvýšený průtok krve mozkem v hipokampu, bazálních gangliích a mozkovém kmeni a snížení v prefrontální kůře (Suzuki et al., 2014). Poškození limbického systému nebo insulární kůry při akutní ischemické cévní mozkové příhodě bylo spojeno se vznikem TTS (Yoshimura et al., 2008). Práce s <sup>18</sup>F-FDG pozitronová emisní tomografie zjistila vyšší aktivitu amygdaly u pacientů s TTS. Tato zvýšená aktivita amygdal může být rizikovým faktorem pro rozvoj TTS u náchylných jedinců tím, že potencuje neurohormonální a fyziologické účinky stresorů (Radfar et al., 2021). Studie rovněž prokázaly morfologické rozdíly v magnetické rezonanci mozku se sníženou tloušťkou anteroventrální

insulární a cingulární kůry, objemem šedé hmoty amygdaly a sníženou strukturální konektivitou v limbickém systému u pacientů s TTS ve srovnání s kontrolami (Dichtl et al., 2021). Tyto anatomické rozdíly jsou důležité vzhledem k úloze limbického systému při zpracování emocí prostřednictvím autonomního nervového systému a mohou vést ke změně nervové signalizaci.

Souhrnně lze říci, že strukturální anatomické abnormality spolu s funkčními regionálními změnami mozkové perfuze a metabolismu hrají u TTS důležitou roli. Tato komplexní souhra mezi limbickým systémem, locus coeruleus a osou nadledvinek vede k neurofyziologickým změnám, abnormálnímu zpracování podnětů a hormonálním změnám, které mohou mít za následek vznik TTS.

### Závěr

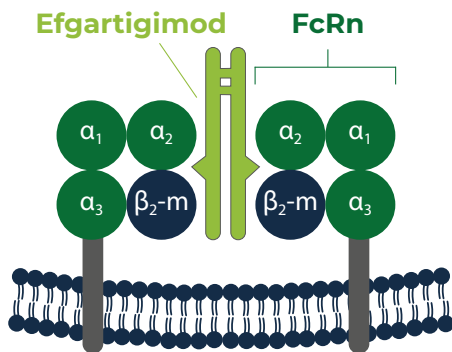
Takotsubo syndrom je akutní onemocnění s klinickými projevy kardiálního postižení. Velmi často se vyskytuje u pacientů s neuropsychiatrickým onemocněním a vliv osy mozek–srdce se zdá být velmi významný v patofyziologickém mechanismu. Fyzické nebo emocionální stresory pravděpodobně vyvolávají prostřednictvím amygdaly a hipokampu centrální neurohormonální aktivaci s lokální a systémovou sekrecí nadměrného množství katecholaminů a dalších neurohormonů, které působí na myokard prostřednictvím metabolických změn, změněné buněčné signalizace a endoteliální dysfunkce. Je zapotřebí dalšího výzkumu, abychom pochopili, jak se tyto různé komplexní mechanismy vzájemně ovlivňují, aby vyvolaly fenotyp TTS.

### LITERATURA

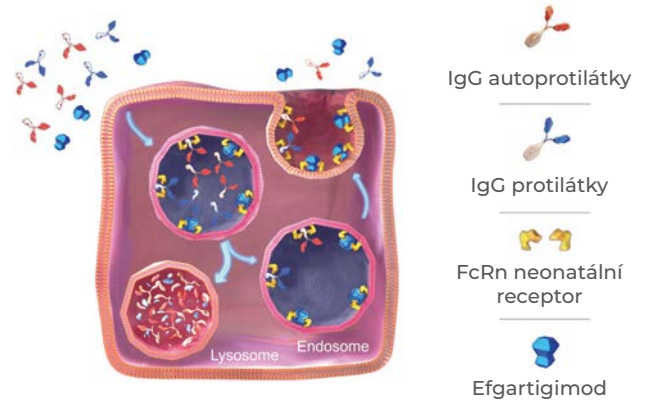
- Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, et al. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1320-1325.
- Alvarenga ME, Richards JC, Lambert G, Esler MD. Psychophysiological mechanisms in panic disorder: a correlative analysis of noradrenaline spillover, neuronal noradrenaline reuptake, power spectral analysis of heart rate variability, and psychological variables. *Psychosom Med.* 2006;68:8-16.
- Biso S, Wongrakpanich S, Agrawal A, et al. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2017;2017:5842182.
- Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H, Kurowski V. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (Tako-tsubo cardiomyopathy). *J Nucl Cardiol.* 2008;15:65-72.
- Burch GE, Meyers R, Abildskov JA. A new electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents. *Circulation.* 1954;9(5):719-723.
- Dichtl W, Tuovinen N, Barbieri F, et al. Functional neuroimaging in the acute phase of Takotsubo syndrome: volumetric and functional changes of the right insular cortex. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:1107-1113.
- Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate Takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1036-1042.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J.* 2018;39:2032-2046.
- Kato K, Di Vece D, Cammann VL, et al., InterTAK Co-investigators. Takotsubo recurrence: morphological types and triggers and identification of risk factors. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:982-984.
- Ortak J, Khatrab K, Barantke M, et al. Evolution of cardiac autonomic nervous activity indices in patients presenting with transient left ventricular apical ballooning. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(Suppl. 1):S21-S25.
- Paur H, Wright PT, Sikkell MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation.* 2012;126:697-706.
- Poledníková K, Kozel M, Linková H, et al. Triggers, characteristics, and hospital outcome of patients with Takotsubo syndrome: 10 years experience in a large university hospital centre. *Eur Heart J Supplements.* 2023;25:E10-E16.
- Radfar A, Abohashem S, Osborne MT, et al. Stress-associated neurobiological activity associates with the risk for and timing of subsequent Takotsubo syndrome. *Eur Heart J.* 2021;42:1898-1908.
- Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, et al. Evidence for brain activation in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78:256-258.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373:929-938.
- Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:397-409.
- Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2008;64:547-554.

## Efgartigimod je lidský IgG1 Fc-fragment, který byl upraven pro zvýšení afinity k Fc receptoru (FcRn)<sup>1,3,4</sup>

Efgartigimod se váže na FcRn na stejném místě jako endogenní IgG<sup>1</sup>



Efgartigimod předběhne endogenní IgG ve vazbě na FcRn<sup>1</sup>

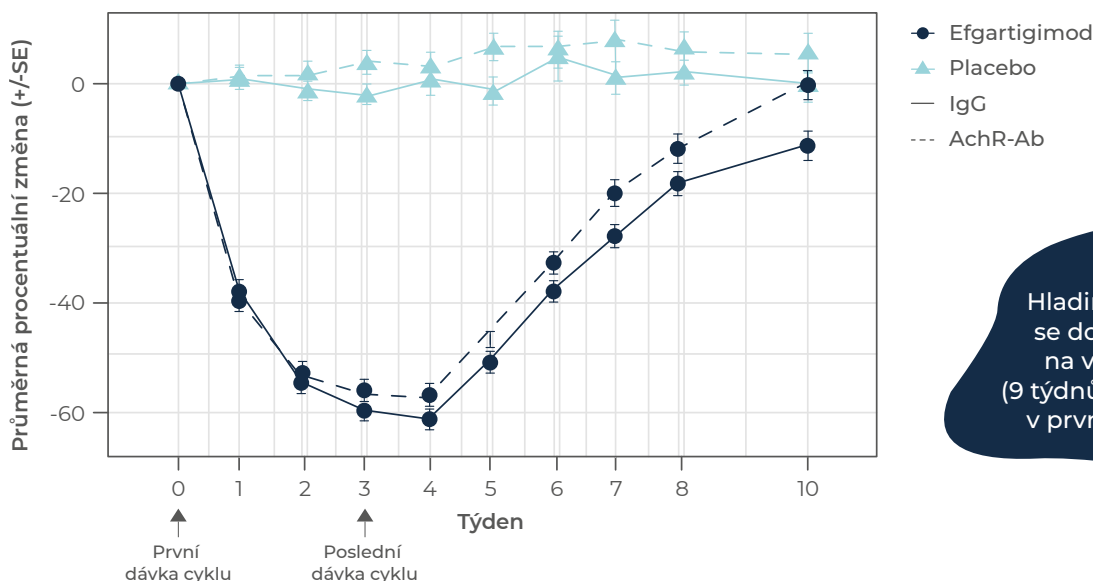


Povaha vazby efgartigimodu na FcRn znamená, že efgartigimod neinterferuje s vazbou na albumin.<sup>1</sup>

V preklinických a klinických studiích nebylo u efgartigimodu pozorováno žádné snížení sérových hladin albuminu a cholesterolu a všechna zvýšení byla v normálním rozmezí<sup>†</sup> a srovnatelná s placebem.<sup>1,2,5,6</sup>

Interakce mezi efgartigimodem a FcRn vedou k celkovému snížení hladin cirkulujícího IgG prostřednictvím lysozomální degradace nenavázaného IgG s podobným snížením pozorovaným u všech podtypů IgG a bez vlivu na hladiny IgA, IgD nebo IgM.<sup>1,2,5,6</sup>

### Efgartigimod rychle snižuje celkové hladiny IgG a AchR-Ab u pacientů s gMG<sup>†7</sup>



Hladiny celkového IgG se do 12. týdne vrátily na výchozí hodnoty (9 týdnů po poslední infuzi v prvním cyklu léčby).<sup>6</sup>

<sup>†</sup> Tento graf ukazuje průměrnou změnu hladin IgG a AchR-Ab u pacientů s AchR-Ab+ v 1. cyklu; <sup>‡</sup> Při léčbě efgartigimodem bylo pozorováno mírné přechodné zvýšení průměrné koncentrace sérového albuminu v porovnání s výchozí hodnotou, avšak všechna byla v rámci normy (3,5–5,0 g/dl) a do 11. týdne se vrátila na výchozí hodnoty.

## Vyvgart je indikován jako přídatná terapie ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález na protilátku proti acetylcholinovým receptorům (AChR).<sup>8</sup>

**Zkratky:** AChR = acetylcholinový receptor; AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; Fc = fragment odvozený od lidského imunoglobulinu G1 (IgG1); FcRn = Fc neonatální receptor; gMG = generalizovaná myasthenia gravis; IgA = imunoglobulin A; IgG = imunoglobulin G; ITP = imunitní trombocytopenie; SEM = standard error of the mean – směrodatná chyba odhadu průměru.

**Reference:** 1. National Organization for Rare Disorders (NORD). Myasthenia gravis. 2017. <https://rarediseases.org/rare-diseases/myastheniagravis/> (last accessed November 2021); 2. Amato AA. Myasthenia Gravis and Other Diseases of the Neuromuscular Junction. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill; 2018. pp 3232–3239; 3. Gilhus NE. N Engl J Med 2016;375:2570–2581; 4. Ulrichs P, et al. J Clin Invest 2018;128:4372–4386; 5. Gable KL, Guptill JT. Front Immunol 2020;10:3052; 6. Nelke C, et al. Neurotherapeutics. 2022 (Jan 7). doi: 10.1007/s13311-021-01175-7. [Epub ahead of print]. 7. Vyvgart EMA SmPC [https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_cs.pdf).

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

### Zkrácená informace o přípravku Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok▼, Vyvgart 1 000 mg injekční roztok▼

**Název přípravku:** Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg efgartigimodu alfa (20 mg/ml). • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg/kg v podobě 1hodinové intravenózní infuze podávané v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností 120 kg nebo vyšší je doporučená dávka 1 200 mg (3 injekční lahvičky) na infuzi. Frekvence léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit. • **Nežádoucí účinky:**\* Velmi časté ( $\geq 1/10$ ): infekce horních cest dýchacích. Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): infekce močových cest, bronchitida, myalgie, bolest hlavy spojená s výkonem. Není známo (z dostupných údajů nelze určit): anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** Koncentrát v jednodávkových 20 ml skleněných injekčních lahvičkách s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

**Název přípravku:** Vyvgart 1 000 mg injekční roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa v 5,6 ml (180 mg/ml). • **Léková forma:** injekční roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 000 mg podávaná subkutánní injekcí v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. • **Nežádoucí účinky:**\* Velmi časté ( $\geq 1/10$ ): infekce horních cest dýchacích, reakce v místě injekce. Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): infekce močových cest, bronchitida, myalgie. Není známo (z dostupných údajů nelze určit): anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** 5,6 ml roztoku v 6 ml skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

### Informace o všech přípravcích Vyvgart:

• **Účinná látka:** efgartigimod alfa • **Terapeutická indikace:** Přídatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR). • **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku. • **Upozornění pro použití:**\* **Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myasthenia gravis (MGFA)** – Léčba efgartigimodem alfa u pacientů třídy V podle MGFA (tj. myastenická krize), s výjimkou podmínek rutinní pooperační péče, nebyla studována. **Infekce** – Vzhledem k tomu, že efgartigimod alfa způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí. Pacienti mají být během léčby sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekcí. Pokud se objeví závažné infekce, je třeba zvážit odložení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní. **Reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce\*** – Může dojít k reakcím na infuzi, jako je vyrážka nebo svědění. Pokud se objeví reakce, infuze má být na základě závažnosti reakce podávána pomaleji, přerušena nebo zastavena. Byly hlášeny případy anafylaktické reakce. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Reakce na injekci a hypersenzitivní reakce\*** – Byly hlášeny reakce na injekci, jako je vyrážka nebo svědění. Pacienti mají být po dobu 30 minut po podání sledováni, zda se u nich neobjeví klinické známky a příznaky reakce na injekci. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Imunizace\*** – U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být podávány nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa. Jiné vakcíny mohou být během léčby podávány kdykoli podle potřeby. **Imunogenita\*** – U pacientů s gMG se mohou vyskytnout protilátky, které se vážou na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa byly zjištěny u 35 % pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně ve srovnání s 20 % pacienty léčenými intravenózní lékovou formou. **Léčba imunosupresivou a anticholinesterázou** – Pokud dojde ke zredukování nebo ukončení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění. • **Lékové a jiné interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se vážou k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových přípravků, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtídy IgG. Výměna plazmy, imunoabsorpce a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu. • **Fertilita, těhotenství a kojení:** Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány přes placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vazby na neonatální Fc receptor. Efgartigimod alfa může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Předpokládá se, že efgartigimod alfa snižuje hladiny mateřských protilátek a potlačuje přenos mateřských protilátek na plod, proto se očekává snížení pasivní ochrany novorozence. O léčbě těhotných a kojících žen efgartigimodem alfa by se mělo uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky. • **Inkompatibilita:** Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v SmPC. • **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** argenx BV, Industriepark-Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgie • **Registrační číslo:** EU/1/22/1674/001, EU/1/22/1674/002 • **Datum první registrace:** 10. srpna 2022 • **Datum revize textu:** 11/2023.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který naleznete na <https://www.ema.europa.eu/>. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

\*Prosím, všimněte si změny v informacích o přípravku.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

Medison Pharma s. r. o.

Scott.Weber Workspace, Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: [office.czech@medisonpharma.com](mailto:office.czech@medisonpharma.com)

# Závažnost kardiálního postižení u Emeryho-Dreifussovy svalové dystrofie

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA<sup>2</sup>,  
doc. MUDr. Ing. Karol Čurila, Ph.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a PKN, Pardubice

<sup>2</sup>Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>3</sup>Kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Emeryho-Dreifussova svalová dystrofie (EDMD) patří k vzácným genetickým onemocněním, kde je hlavní příčinou porucha genů kódujících jaderné membránové proteiny. Neurologické příznaky bývají méně vyjádřené a jsou i pro pacienty méně limitující. Naopak dominující jsou kardiální příznaky s poruchami tvorby a převodu vzruchu (sick sinus syndrom, AV blokády, síňové arytmie) či výskytem dilatační kardiomyopatie. Tyto projevy jsou klinicky závažnější a je nutné na ně u pacientů s EDMD myslet. V článku uvádíme soubor deseti nemocných s EDMD, kde poukážeme na různorodost a závažnost kardiálních obtíží včetně nutnosti dlouhodobé dispenzarizace v rámci multidisciplinárního týmu.

**Klíčová slova:** svalová dystrofie, svalové kontraktury, srdeční arytmie, kardiomyopatie.

## Severity of cardiac involvement in Emery-Dreifuss muscular dystrophy

Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) belongs to a rare genetic diseases with disturbances of the genes encoding nuclear membrane proteins. Neurological symptoms are less pronounced and not too limiting for EDMD patients; however, dominant cardiac symptoms with conduction impairment (AV block, atrial arrhythmias) and/or cardiomyopathy are the most serious manifestations of EDMD. We present 10 patients with EDMD, pointing out the variability and severity of cardiac problems, including long-term medical care within the approach of the multidisciplinary medical team.

**Key words:** muscle dystrophy, muscle contractures, cardiac arrhythmias, cardiomyopathy.

Emeryho-Dreifussova svalová dystrofie (EDMD) je skupina vzácných geneticky podmíněných svalových onemocnění, která jsou způsobena poruchami genů kódujících jaderné membránové proteiny (Muchir et Worman, 2007). Má typickou triádu klinických příznaků: 1) svalovou dystrofii (zejména v skapulo-humero-peroneální distribuci), 2) svalové kontraktury (lokty, Achillova šlacha), 3) kardiální obtíže (kardiomyopatie, poruchy srdečního rytmu). Srdeční postižení se nacházejí téměř u všech nemocných a jsou nejzávažnějším příznakem EDMD. Jde o poruchy tvorby a převodu vzruchu – sick sinus syndrome, AV blokády, síňové

arytmie (fibrilace síní, flutter síní aj.) nebo dilatační kardiomyopatie. V důsledku dysfunkce levé komory může dojít u pacientů s mutací LMNA k srdečnímu selhání, což patří k závažným příčinám mortality (Marchel et al., 2021).

Z neurologického hlediska je možná pouze symptomatická léčba, spojená s režimovými opatřeními, zejména se doporučuje dlouhodobá rehabilitace, vhodné podpůrné pomůcky apod. Nezbytné je také genetické poradenství. Posouzení kardiologického rizika je z hlediska léčby a dalšího managementu péče o nemocné s EDMD nejdůležitějším momentem.

## 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 18<sup>th</sup> 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(5):353-356

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.033>

Článek přijat redakcí: 22. 4. 2024

Článek přijat k publikaci: 8. 5. 2024

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.  
edvard.ehler@nempk.cz

Cílem naší práce je na našem souboru deseti nemocných s EDMD poukázat na rozmanitost kardiálních obtíží včetně závažnosti postižení, vhodné léčby, nutnosti dlouhodobé dispenzarizace a posílení vzájemné spolupráce mezi neurology a kardiology.

### Materiál a metodika

V letech 1995–2023 jsme vyšetřili v Neurologické ambulanci Nemocnice Pardubice a na Neurologické klinice 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady celkem deset osob s EDMD (5 žen, 5 mužů, ve věkovém rozmezí 28–57 let). U všech nemocných jsme odebrali osobní a rodinnou anamnézu, provedli klinické neurologické vyšetření, doplnili kardiologické vyšetření včetně EKG a echokardiografie. Pacienti podstoupili také genetické vyšetření.

### Výsledky

Charakteristika souboru z hlediska pohlaví, věku, genetických nálezů, klinického neurologického obrazu a kardiologických nálezů je uvedena v tabulce 1. Neurologické obtíže byly u celého souboru málo vyjádřené (kromě pacienta č. 4). U čtyř nemocných byl implantován kardiostimulátor nebo kardioverter/defibrilátor. Kardiální selhání bylo zjištěno u čtyř nemocných (pacienti č. 1, 3, 7, 9). Čtyři nemocní měli zachycené arytmie (převodní poruchy a fibrilace síní či jejich kombinace). U jedné osoby se vyskytla cévní mozková příhoda v povodí a. cerebri media vpravo s těž-

kým reziduálním neurologickým deficitem. Jeden pacient měl infarkt myokardu.

Detailněji popisujeme z kardiálního hlediska čtyři naše nemocné (č. 1, 3, 7, 9), u nichž došlo ke kardiálním projevům v mladším věku.

- Pacientka č. 1 je 45letá žena, které byla ve 34 letech diagnostikována AV blokáda III. stupně se subjektivními projevy občasných poruch rytmu, které se projevovaly presynkopami, dušností, celkovou slabostí. Pro tento nález jí byl implantován dvoudutinový kardiostimulátor.
- Pacientka č. 3 je 50letá žena, která byla ve 47 letech vyšetřována pro fibrilaci síní (dle holterovské monitorace s pomalou komorovou odpovědí při intermitentní AV blokáde III. st). V té době prodělala dvakrát netransmurální infarkt myokardu a třikrát drobné ischemické ataky z obou mozkových hemisfér, pravděpodobně kardiembolizační etiologie. O rok později se objevila masivní embolie do a. cerebri media vpravo s těžkou levostrannou hemiparézou. V terapeutickém postupu byla provedena dekompresní hemikraniektomie. Po rehabilitaci byl u nemocné implantován kardioverter-defibrilátor a nasazena antikoagulační léčba (dabigatran). Nyní je schopna chůze s malou dopomocí, hovoří správně a přes těžší strukturální změny mozku nemá výraznější klinické obtíže.
- Pacientka č. 7 je 57letá žena, u které byla v r. 2016 zjištěna fibrilace síní. O dva roky později provedené echokardiografické

vyšetření prokázalo těžkou dysfunkci levé komory srdeční s hypokinezi jejího hrotu a přední stěny. Prokázáno střídaní AV bloku II. a III. stupně. Následně jí byl implantován kardiostimulátor.

- Pacient č. 9 je 37letý muž, u něhož byla ve 36 letech zjištěna AV blokáda II. stupně a dilatační kardiomyopatie s těžkou dysfunkcí levé komory s ejekční frakcí 22 %. Subjektivně udával námahovou dušnost a únavu při zátěži. Provedená magnetická rezonance prokázala neischemickou kardiomyopatii s dilatací obou srdečních komor. Nemocnému byl následně implantován dvoudutinový ICD.

### Diskuze

Podle typů dědičnosti se rozlišuje několik typů (Heller et al., 2020). Jedním z nich je X-vázaný, tzv. X-EDMD (EDMD1), u kterého jsou ženy přenašečky. Tento typ vzniká mutací v genu, který kóduje jaderný membránový protein emerín. Další je autozomálně dominantní typ AD-EDMD (EDMD2), u kterého se nachází mutace v genu pro laminin A/C (LMNA). Tento typ je zřejmě častější než X-EDMD. V České republice se nachází kolem 90 rodin s touto mutací AD-EDMD. Dalším typem je autozomálně recesivní typ AR-EDMD (EDMD3). Méně časté kauzativní geny EDMD jsou SYNE1, který kóduje nesprin-1 (autozomálně dominantní EDMD4), a SYNE2, který kóduje nesprin-2 (autozomálně dominantní EMD5). Mutace v TMEM43 a FHL1 jsou příčinou EDMD myopatií (EDMD7) a u 10 % X-EDMD (EDMD 6). Vyjma FHL1 všechny tyto výše zmíněné geny kódují jaderný skelet a vnitřní jadernou membránu (Wang et Peng, 2019).

EDMD byla původně zařazena mezi pleťencové dystrofie (limb-girdle muscle dystrophy). Byla však z této skupiny vyjmuta ze dvou hlavních důvodů: 1) u EDMD se nevyskytuje oslabení v oblasti pletenců a 2) v popředí jsou poruchy kardiální. Existují různé mutace s rozdílným výskytem a stupněm kardiálního postižení, které je poté pro nemocného značným limitujícím faktorem (Kashyap et al., 2023).

Z klinického hlediska se u nemocných objevuje postupné oslabení v skapulo-humero-peroneálních svalech, které se manifestuje u většiny osob již v raném dětství. Výrazněji se projevuje v dospělosti. Svalové oslabení progre-

**Tab. 1.** Soubor nemocných s EDMD z hlediska pohlaví, věku, genetických nálezů, klinického neurologického obrazu a kardiologických nálezů

Číslo	Pohlaví	Věk	Klinický syndrom /genetika	Dilatace LK	Arytmie	Selhání srdeční	Implantace KS či ICD v anamnéze
1	Ž	45	střední/LMNA	ano	AV blok III. st.	ano	KS
2	Ž (dcera)	28	střední/LMNA	ano	ne	ne	ne
3	Ž	50	lehký/LMNA	ano	AV blok III. st. a FS	ano	ICD
4	M (syn)	31	těžší/LMNA	ne	ne	ne	ne
5	M (syn)	29	ne/LMNA	ne	ne	ne	ne
6	M	52	střední/FHL 1	ne	ne	ne	ne
7	Ž	57	střední/PLEKHK	ano	AV blok II. i III. st a FS	ano	KS
8	Ž (dcera)	29	norma/PLEKHK	ne	ne	ne	ne
9	M	37	střední/LAMA4	těžká	AV blok II. st	ano	ICD
10	M	42	střední/emerin	ano	FS	ne	ne

Pozn.: KS – kardiostimulátor, ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor, Ž – žena, M – muž, FS – fibrilace síní, LK – levá komora srdeční

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](mailto:cz-info@sanofi.com)  
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2300059-2.0-10/2023.

**sanofi**

duje ale jen velmi pomalu a pouze minimum nemocných má výrazné obtíže s chůzí, pro které by mohli být v budoucnu upoutáni na invalidní vozík. Dalším typickým klinickým příznakem jsou svalové kontraktury v oblasti loktů, Achillových šlach a zadních krčních svalů. V našem souboru jsme rovněž pozorovali jen lehké a středně výrazné. Nejzávažnějším příznakem je kardiální postižení, které se objevuje u postižených jedinců většinou ve druhé nebo třetí dekádě. Většinou jde o kondukční poruchy nebo kardiomyopatie. V našem souboru jsme měli pacienty s kardiálním selháním, arytmiemi (zejména fibrilace síní a převodní pouchy), jeden nemocný měl opakovaně infarkt myokardu. U dvou nemocných byla prokázána (pacienti 7 a 9) dilatační kardiomyopatie. Z dalších kardiovaskulárních komplikací se u jedné nemocné (pacientka 3) vyskytla akutní cévní mozková příhoda s ischemií v povodí a. cerebri media vpravo.

Muži, nositelé varianty genu EMD, mají podobné riziko srdečního selhání a ventrikulárních arytmií jako nositelé (muži) u varianty LMNA. U těchto nemocných se může objevit maligní arytmie, a to ještě před rozvojem kardiomyopatie (Madej-Pilarczyk, 2018). U těchto nemocných by měla být zvažena časná implantace implantabilního kardioverteru-

-defibrilátoru a adekvátní léčba srdečního selhání (Cannie et al., 2023).

U pacienta s podezřením na EDMD provádíme odběr na svalové enzymy (CK, LDH, myoglobin), odešleme na EMG vyšetření (bývá myogenní nález) a genetické vyšetření při podezření na geneticky vázanou myopatii. Pokud se provede svalová biopsie, tak bývá myopatický obraz, s nekrotickými a regenerujícími svalovými vlákny, s endomysialní a perimysialní fibrózou. V současnosti se provádí imunohistochemická detekce na chybění emerinu (ve svalu, kůži, bukální sliznici) a mRNA sekvenční analýza genu pro emerin.

U osob s EDMD se často vyskytují různé závažné arytmie, které vyžadují dlouhodobé sledování včetně nasazení antikoagulační léčby k ovlivnění rizika embolizace do mozku a vzniku cévní mozkové příhody (Homma et al., 2018; Prax et al., 2021). U dvou našich pacientů s EDMD se vyskytla fibrilace síní, u které se podávají antiarytmika nebo provádějí ablativní výkony. Jednou z možností léčby poruch srdečního rytmu a srdečního selhání je kardio stimulátor (pacemaker, PM) nebo implantabilní kardioverter-defibrilátor (implantable cardioverter-defibrillator, ICD). Implantace kardio stimulátoru je nezbytná při výskytu bradykardie a při klinicky významných převodních poruchách. Implantace ICD

u EDMD může prodloužit život jedince s výskytem maligních komorových arytmií, ale pokud je přítomné také srdeční selhání s raménkovou blokádou či významnou převodní poruchou, tak je výhodné využít resynchronizační léčbu s použitím biventrikulární kardio stimulace (Heller, 2020). Biventrikulární kardio stimulace označovaná též jako přístrojová a/nebo resynchronizační léčba je indikována u pacientů s kompletní blokádou levého raménka Tawarova s šířkou QRS komplexu větší než 130 ms. Z kardiologického hlediska je u nemocných s EDMD nutná kardiologická dispenzarizace a provedení EKG, Holterovského monitorování či déletrvajících monitorace srdečního rytmu pomocí implantačních EKG záznamníků. Samozřejmostí je echokardiografické vyšetření a k případnému detailnímu posouzení funkce srdečních oddílů a struktury myokardu lze provést i MR srdce.

## Závěr

Péče o nemocné s EDMD je vždy komplexní a vyžaduje multidisciplinární přístup (neurolog, kardiolog, rehabilitační specialista, genetik, histopatolog aj.). Postižení kosterního svalstva u EDMD je relativně málo limitující ve srovnání s jinými svalovými dystrofiemi, naopak srdeční postižení je tím nejzávažnějším aspektem EDMD.

## LITERATURA

1. Cannie DE, Syrris P, Protonotarios A, et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy Type 1 is associated with a high risk of malignant ventricular arrhythmias and end-stage heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(48):5064-5073.
2. Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2020;61(4):436-448.
3. Homma K, Nagata E, Hanano H, et al. A Young Patient with Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy Treated with Endovascular Therapy for Cardioembolic Stroke: A Case Report. *Tokai J Exp*

*Clin Med*. 2018;43(3):103-105.

4. Kashyap N, Nikhanj A, Gagnon LR, et al. Cardiac manifestations and clinical management of X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2023;7(1):ytad013.
5. Marchel M, Madej-Pilarczyk A, Steckiewicz R, et al. Predictors of mortality and cardiovascular outcomes in Emery-Dreifuss muscular dystrophy in a long-term follow-up. *Kardiol Pol*. 2021;79(12):1335-1342.

6. Muchir A, Worman HJ. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7(1):78-83.
7. Prax T, Ehler E, Ungermann L, Štětkářová I. Okluze velkých mozkových tepen u nemocné se svalovou dystrofií Emery-Dreifuss. *Cesk Slov Neurol N*. 2021;84(5):491-492.
8. Wang S, Peng D. Cardiac Involvement in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy and Related Management Strategies. *Int Heart J*. 2019;60(1):12-18.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázi EBSCO

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



# Kardiovaskulární nežádoucí účinky neurologických a psychiatrických léčiv

MUDr. Václav Boček, Ph.D.<sup>1</sup>, PharmDr. Kristina Pechandová, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologické oddělení Nemocnice Strakonice, a. s.

<sup>2</sup>Klinický farmaceut Nemocnice Strakonice, a. s.

S přibývajícím farmakoterapeutickými možnostmi narůstá spektrum nežádoucích účinků (NÚ) a lékových interakcí (LI) jednotlivých léčiv používaných v neurologii. Kardiovaskulární NÚ a LI patří k častým a potenciálně život ohrožujícím stavům, kterým lze předcházet správnou indikací jednotlivých léčivých přípravků. Předkládaný přehledový článek se zaměřuje na výčet základních polékových komplikací jako arteriální hypertenze, ortostatická hypotenze, poruchy srdečního vedení, ischemie myokardu a kardiomyopatie. Dále se v menší míře zabývá interakcemi neurologických léčiv s kardiologickými léčivými přípravky. Cílem každé farmakoterapie by měl být co nejšetnější postup, dosažený s pokud možno co nejmenším množstvím přípravků a s ohledem na individuální dispozici pacienta. Důležitou roli při tom hraje mezioborová spolupráce, včetně kardiologa a klinického farmakologa či farmaceuta.

**Klíčová slova:** neurokardiologie, neurofarmakologie, nežádoucí účinky, lékové interakce, racionální farmakoterapie.

## Cardiovascular adverse effects of neurological and psychiatric drugs

With increasing pharmacotherapeutic options, the spectrum of adverse effects and drug interactions of individual drugs used in neurology is expanding. Cardiovascular adverse effects and drug interactions are among the frequent and potentially life-threatening conditions that can be prevented by correctly indicating individual medicinal products. The present review article focuses on providing an account of basic drug-induced complications, such as arterial hypertension, orthostatic hypotension, cardiac conduction disorders, myocardial ischaemia, and cardiomyopathy. It also deals, to a lesser extent, with interactions of neurological drugs with cardiological medicinal products. The goal of any pharmacotherapy should be the most reasonable strategy, achieved with the least possible number of products while taking into consideration the patient's individual circumstances. Interdisciplinary collaboration, including a cardiologist and a clinical pharmacologist or pharmacist, plays an important role here.

**Key words:** neurocardiology, neuropharmacology, adverse effects, drug interactions, rational pharmacotherapy.

## Úvod

Kardiovaskulární komplikace představují oprávněně obávané situace pro jejich náhlost a časté letální komplikace. Nemoci oběhové soustavy postihují zároveň nejpočetnější skupinu pacientů. Proto je znalost nežádoucích kardiovaskulárních účinků léčiv používaných v neurologii a psychiatrii klí-

čová. Zvažujeme-li preskripci jednotlivých léčivých přípravků (LP), měli bychom však brát na zřetel nejen samotné nežádoucí účinky (NÚ), ale také interakční potenciál nového léčiva se stávající medikací.

Terapeutické, vedlejší i nežádoucí účinky léčiv vznikají majoritně na základě interakce léčiva a cílové molekulární struktury (Berger

## 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 18<sup>th</sup> 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(5):357-361

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.015>

Článek přijat redakcí: 8. 12. 2023

Článek přijat k publikaci: 2. 3. 2024

MUDr. Václav Boček, Ph.D.

vaclav.bocek@centrum.cz

**Tab. 1.** Klasifikace nežádoucích účinků léčiv dle závažnosti dle Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5.0 (CTCAE v5.0)

Stupeň	Typ postižení	Symptomy a nutná opatření
Stupeň 1	Mírné	Bez symptomů; doporučena pouze observace; bez nutnosti intervence
Stupeň 2	Střední	Minimální; nutná pouze lokální či neinvazivní intervence; limituje běžné denní činnosti (např. příprava jídla atd.)
Stupeň 3	Těžké či medicínsky významné, avšak nevedoucí k bezprostřednímu ohrožení života	Nutná hospitalizace či prodloužení hospitalizace, limitující běžnou sebeobsluhu
Stupeň 4	Život ohrožující	Nutná urgentní intervence
Stupeň 5	Smrt v souvislosti s nežádoucím účinkem	

et Iyengar, 2010). Vzájemně vytvořený komplex potě ovlivňuje celé molekulární sítě, jež mění expresi genů a modulují patologické procesy v orgánech a tkáních. Pro většinu léčiv je cílovou strukturou protein, který se většinou nachází v postižené tkáni. Vedlejší a nežádoucí účinky mohou vzniknout na podkladě žádoucího mechanismu účinku léčiva, anebo naopak na podkladě jiného, nezamýšleného mechanismu.

Nežádoucí účinky jsou obvykle tříděny podle závažnosti, četnosti a mechanismu vzniku. Vedle klasického dělení NÚ na typy A až E můžeme podle mechanismu vzniku ještě rozlišovat trojí druh NÚ.

1. NÚ dané přímo mechanismem účinku léčiva, které jsou přímým negativním důsledkem terapeutického účinku (např. malátnost po nasazení antihypertenziva, krvácení při užívání antikoagulační medikace apod.).

2. NÚ dané stejným terapeutickým cílem, který je ale přítomen v jiných tkáních (např. zácpa vlivem aktivace  $\mu$ -opioidních receptorů ve střevě, přičemž cílovou strukturou terapeutického účinku jsou receptory v centrálním a periferním nervovém systému, nebo snížená srážlivost destiček vlivem aktivace serotoninových receptorů antidepresivy blokujícími zpětné vychytávání serotoninu).

3. NÚ dané aktivací nezamýšleného cíle (tzv. off target, např. Stevens-Johnsonův syndrom po nasazení lamotriginu) (Edinoff et al., 2021).

Klasifikace nežádoucích účinků dle závažnosti je uvedena v tabulce 1.

Důležitou roli ve vyjádření NÚ hrají také vzájemné farmakokinetické a farmakodynamické interakce. Farmakokinetickými rozumíme interakce, které probíhají na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece účinné

látky (Spoelhof et al., 2017). Jako farmakodynamické označujeme interakce, které se uskutečňují na úrovni cílové struktury léčiva (např. neurotransmiterových receptorů apod.).

Potřeba znalosti výše uvedených mechanismů narůstá s přítomností komorbidit a jim přidružené medikace. V rámci nemocniční péče se jeví dostupnost klinického farmaceuta čím dále důležitější, především pro možnost konzultace složitějších farmakoterapeutických intervencí, zejména v terénu polypragmatie a polymorbidity. Klinický farmaceut tak popřípadě může sám proaktivně iniciovat a doporučovat změny v předepisované léčbě.

Nápomocné mohou být také volně přístupné lékové a interakční databáze dostupné on-line, jako např. seznam léků prodlužujících QT interval na <https://crediblemeds.org/> či aplikace ke kontrole lékových interakcí na <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

### Arteriální hypertenze, tachykardie a bradykardie

Zahájení léčby neurologickými či psychiatrickými LP může vést v některých případech ke zvýšení krevního tlaku (Manolis et al., 2019) nebo tepové frekvence. Rizikové jsou svým sympatomimetickým efektem inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (např. venlafaxin), inhibitory monoaminoxidázy A i B, prvoliniové léčivo pro roztroušenou sklerózu (disease modifying drug; DMD) teriflunomid či antiepileptikum karbamazepin, ale také v neurologii běžně podávané kortikosteroidy (Rommer et Zettl, 2018; Grossmann et al., 2015). Tachykardie se může reflexně projevit při kompenzaci hypotenze vyvolané bloádou  $\alpha_1$  receptorů (např. trazodonem či risperidonem) nebo anticholinergním působením

psychofarmak (např. tricyklická antidepresiva, olanzapin).

Naopak inhibitory acetylcholinesterázy u 3,5 % pacientů mohou vyvolat svým vagotonickým účinkem významnou bradykardii. Tento efekt je často závislý na dávce a je vidán především v kombinaci s další bradykardizující medikací, tj. s betablokatory, verapamilem, amiodaronem, digoxinem a dalšími (Ali et al., 2015; Hoffman et al., 2011).

### Ortostatická hypotenze

Ortostatickou hypotenzí (OH) rozumíme pokles krevního tlaku při vertikalizaci o více než 30 mmHg systolického a/nebo 10 mmHg diastolického tlaku, který je doprovázen malátností či závrativostí, pocitem na omdlení, v krajním případě synkopou (Espay et al., 2016). Těžší případy OH mohou být doprovázeny hypertenzí vleže. Potenciál k OH mají z neuropsychiatrických léčiv zejména přípravky blokující  $\alpha_1$  receptory ze skupin antipsychotik (klozapin), antidepresiv (především starší tricyklicka, trazodon), agonisté dopaminu a L-DOPA samotná (Manolis et al., 2019). Jedná se o dávkově závislý NÚ a nejvíce rizikové jsou vzájemné kombinace těchto léčiv nebo kombinace s diuretiky a antihypertenzivy. Proto by první krok v léčbě OH měla být revize stávající farmakoterapie, následovaná režimovými opatřeními, a teprve poté přidáváním dalších léčiv k léčbě projevů OH či hypertenze vleže (Espay et al., 2016).

**Kazuistika 1:** Muž, 60 let, závislý na benzodiazepinech a alkoholu přivezený RZS pro vertigo vázané na vertikalizaci. Recentně byl propuštěn z psychiatrické léčebny, kde mu byla nastavována medikace. Již před propuštěním pozoroval krátké epizody závratí, vázaných na postavení se. Z psychiatrické medikace: dosulepin 25 mg 2× denně, chlorprothixen 15 mg tbl až 3× denně při úzkosti, levomepromazin 25 mg 0-0-2, mirtazapin 15 mg večer a trazodon 50 mg večer, dále užíval fixní 3kombinaci antihypertenziva (amlodipin, perindopril, indapamid) a metoprolol. Vstupně bylo pomýšleno na benigní paroxysmální polohově vázané vertigo, polohové testy však byly negativní. Schellongův ortostatický test s hodnotou TK vleže 130/89 mm Hg, tepová frekvence 101/min, po postavení pokles TK na

97/64 mm Hg, TF 118/min. Jako nejrizikovější se jeví levomepromazin, dosulepin, chlorprothixen a trazodon, navíc mají tyto léky významný synergický interakční potenciál s antihypertenzivy (zejména trazodon často indukuje hypotenzi u pacientů a je proto ve vyšších dávkách špatně snášen), což mohlo symptomy ortostatické hypotenze dále prohlubovat. Pacient byl referován ošetřujícímu psychiatrovi k úpravě medikace.

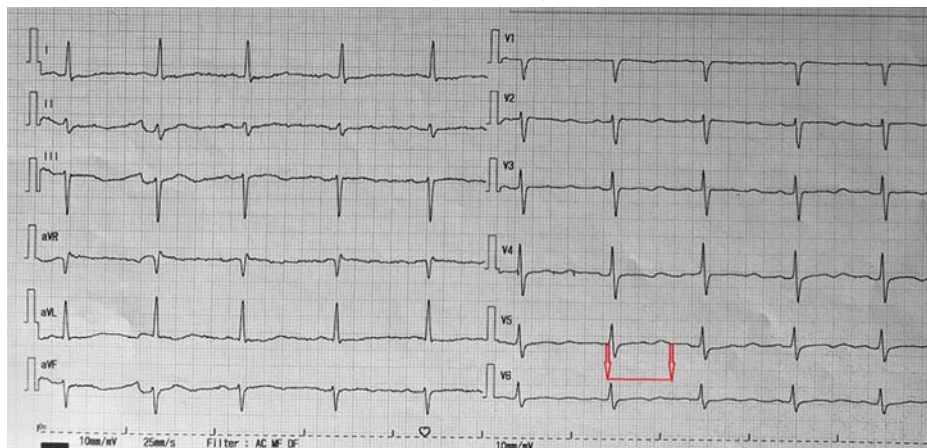
## Poruchy síňového vedení

Epilepsie sama o sobě je rizikovým faktorem pro rozvoj srdeční arytmie (Wang et al., 2023). Mezi nejčastější komplikace patří fibrilace síní, bradyarytmie a ventrikulární tachyarytmie. Některá léčiva mohou toto riziko dále významněji zvyšovat. Prakticky všechna antiepileptika blokující rychlý sodíkový kanál jsou spjata s vyšším výskytem arytmií (Yadav et al., 2021). Ze starších přípravků je to zejména fenytoin ve své infuzní formě (u perorální formy byly tyto účinky referovány velmi ojediněle) a karbamazepin (Guldiken et al., 2016; Jia et al., 2022). Při léčbě status epilepticus se infuze fenytoinu do 50 mg/min jeví u mladších pacientů jako bezpečná, u starších je preferována pomalejší aplikace, nebo lépe volba jiného léčiva, pokud je možná (Guldiken et al., 2016). Nebezpečí karbamazepinu spočívá v potenciálu rozvoje AV blokad vyššího stupně, bradyarytmii, ale také rozšíření QRS komplexu se vznikem komorových tachyarytmii (Jia et al., 2022).

Z novějších LP se jako rizikovější jeví lacosamid (Yadav et al., 2021). Kardiovaskulární komplikace se mohou vyskytnout při běžných dávkách 200–600 mg/den. Při současném užívání s karbamazepinem či fenytoinem se pravděpodobnost výskytu poruch nitrosrdečního vedení zvyšuje, a proto je tato kombinace nevhodná, zejména u pacientů s onemocněním srdce a obecně ve starší věkové populaci. Relativně nedávno byla popsána varianta EKG obrazu Brugada I syndromu u septického pacienta užívajícího lacosamid (Goodnough et al., 2021). Po vysazení léčiva došlo k normalizaci EKG.

Inhibitory S1P receptorů (fingolimod a siponimod), používané jako tzv. „disease modifying drugs“ v léčbě roztroušené sklerózy rovněž mohou zpomalovat vedení AV uzlem, a vést tak k blokadám a bradykardii (Al-Yafeai et al., 2022).

**Obr. 1.** Ukázka prodlouženého QTc u pacientky z kazuistiky 2 bezprostředně po zaléčení infektu



## Poruchy komorového vedení

QT interval na záznamu EKG odpovídá depolarizaci a repolarizaci myokardu komor, neboli tzv. „elektrické systole“. V průběhu repolarizační fáze se mj. otevírají rychlé draslíkové kanály (tzv. inward rectifier), a zabezpečují tak rychlý návrat k původní hodnotě nulového potenciálu a nové možnosti depolarizace (Isbister et Page, 2013). Pokud dojde k prodloužení repolarizační fáze, zvyšuje se pravděpodobnost vzniku re-entrantních okruhů a výskytu závažné komorové tachykardie torsades de pointes (TdP).

QT interval může prodloužit celá řada léčiv, buď za dokumentovaného vzniku TdP, nebo s možným či podmíněným rizikem vzniku TdP, současně za přítomnosti dalších rizikových faktorů, jako je hypokalemie, hypomagnezemie, kombinace několika léčiv prodlužujících QT atd. (Shao et al., 2019). Prodloužení QT intervalu s sebou také nese aspekty genetické, pohlavně vázané, etnické či rasové (Lima et al., 2023). Nejvýrazněji se QT interval prodlužuje při maximálních plazmatických koncentracích (tzv. peak) léčiva, proto je daleko rizikovější intravenózní aplikace. Metodika měření QT intervalu se může různit, důležité je operovat s tzv. korigovaným QT intervalem (QTc, korekce se provádí na 60 tepů/min) (Isbister et Page, 2013).

Za vhodnou úpravu či změny medikace se považuje délka QTc více než 450 ms u mužů a u žen nad 470 ms. Délka na 500 ms je považována za velmi významnou a je nutné vysazení rizikové medikace.

Nejvíce riziková, s dokumentovaným vznikem arytmie TdP, jsou léčiva ze skupiny antipsychotik (např. haloperidolu po i. v. podání,

sertindol, ziprasidon či amisulpirid) a antidepresiv, především tricyklických, méně SSRI (z nich nejvíce citalopram) (Shao et al., 2019; Sicouri et Antzelevitch, 2018). Inhibitory cholinesterázy používané v symptomatické léčbě Alzheimerovy nemoci jsou další potenciálně rizikovou skupinou. Tento efekt byl doložen také u DOPA-agonistů či triptanů (Stilman et al., 2013a). Kromě výše uvedených léčiv existují doklady o prodloužení QT intervalu u uživatelů kyseliny valproové (Wang et al., 2023).

**Kazuistika 2:** Žena, 81 let, s bohatou psychiatrickou medikací přijatá pro bronchopneumonii. V trvalé farmakoterapii se vyskytovala kombinace tricyklických antidepresiv (amitriptylin 25 mg 0-0-1, nortriptylin 25 mg 2-1-0), trazodonu 150 mg večer, antipsychotika ziprasidonu 40 mg 1-0-1 a benzodiazepinů (alprazolam 1 mg, retardovaná forma 1-0-1 a klonazepam 0,5 mg 0-1/2-0). Empiricky byla zahájena antibiotická terapie bronchopneumonie dvojkombinací ampicilin i. v. a klarithromycin p. o. Došlo k prohloubení farmakologického útlumu. Na EKG po zaléčení infektu bylo patrné prodloužení QT intervalu na 600 ms (Obr. 1). Léčba významně rizikovým klarithromycinem byla již ukončena a další rizikové léčivo ziprasidon bylo nahrazeno olanzapinem s menším potenciálem ovlivnit QTc. V další EKG kontrole se QTc zkrátil na 459 ms. Postoupnou úpravou psychiatrické medikace došlo i ke zlepšení vigility pacientky.

## Strukturální poruchy

Stresová dilatační kardiomyopatie takzvaně byla popsána u pacientů užívajících

**Tab. 2.** Riziková neurologická léčiva z hlediska kardiovaskulárního profilu

Skupina	Zástupce	Spektrum kardiovaskulárních NÚ
Antiepileptika	karbamazepin	AV blokády, bradykardie
	fenytoin (i. v. forma)	AV blokády, bradykardie, rozšíření QRS komplexu, potenciálně maligní arytmie
	lakosamid	AV blokády vyššího stupně, Brugada syndrom, strukturální postižení srdce
Antimigrenika	triptany	Chest symptom, myokardiální ischemie u disponovaných, prodloužení QT intervalu
Disease modifying drugs u roztroušené sklerózy	S1P inhibitory (fingolimod)	Bradykardie, AV blokády, hypertenze
	teriflunomid	Arteriální hypertenze
Inhibitory acetylcholinesterázy	donepezil	Bradykardie, prodloužení QT

triptany (Stillmann et al., 2013a). Kromě toho je také doložen případ této kardiomyopatie po nasazení lamotriginu (Zhou et al., 2019). Užívání dopaminergních agonistů (zejména těch vyhrazených pro endokrinní léčbu, antiparkinsonských léčivých přípravků pramipexolu a ropinirolu) je spojeno s rizikem rozvoje chlopní vady (Ceron et al., 2023).

### Ischemie myokardu a přidružené symptomy

Užívání triptanů je spojováno s vícero kardiovaskulárními symptomy (Stillmann et al., 2013a, b). Mezi nejčastější patří tzv. chest symptom, připomínající anginózní bolest, ovšem bez korelátu na EKG, v laboratoři či angiografii. Kromě triptanů byly popsány také u pacientů s roztroušenou sklerózou užívajících glatimer acetát a fingolimod (Rommer et Zettl, 2018). Podávání triptanů je u pacientů s ischemickou chorobou srdeční kontraindikováno. Vyšší riziko myokardiální ischemie a případně plicní embolie (obecně prokoagulační a proagregační stav) s sebou nese také aplikace intravenózních imunoglobulinů (Rommer et Zettl, 2018).

### Interakční potenciál neuropsychofarmak s léčivy užívanými v kardiologii

U pacientů trpících více chorobami je třeba vzít na zřetel potenciál interakcí léčiv indikovaných neurologem se stávající medicací et vice versa. Proto je zásadní dobře znát farmakologickou anamnézu pacientů, jimž léky indikujeme.

Karbamazepin je potentním a vysoce účinným antiepileptikem, zároveň silným induktorem enzymů cytochromu P450 (CYP450), zejména enzymu CYP3A4, jímž je metabolizována celá řada dalších léčiv (Zaccara et Perruca, 2014) včetně antiepileptik (např. ethosuximid). Má široké spektrum interakcí, nepřekvapivě také s LP používanými pro léčbu kardiovaskulárních chorob. Například snižuje účinek warfarinu, apixabanu, rivaroxabanu, digoxinu, u kterého bude nutné při této kombinaci monitorovat jeho plazmatické hladiny, blokátorů kalciových kanálů (verapamil, nifedipin apod.), některých statinů a dalších. Obdobný efekt na tyto skupiny má fenytoin, fenobarbital a primidon. Výše zmínění induktoři meta-

bolismu léčiv také významně ovlivňují hladiny ostatních antiepileptik v kombinační terapii a jejich souběžné užívání opět vyžaduje kontrolní stanovení jejich plazmatických hladin. Naopak nasazení některých léčiv může vést ke zvýšení hladin karbamazepinu (diltiazem, verapamil, z léčiv mimo kardiologické indikace je vhodné připomenout makrolidová antibiotika (především klarithromycin), antimykotika (zejména itrakonazol, vorikonazol) či antivirotika (ritonavir)). Nasazení hydrochlorothiazidu může vést ke zvýšení hladiny topiramátu. Neměli bychom opomenout významnou interakci kyseliny valproové s intravenózním podáním karbapenemových antibiotik (nejčastěji v nemocniční praxi užívaný meropenem, ale i imipenem nebo u nás neregistrovaný panipenem). Dochází k poklesu kyseliny valproové o 60–100 %, proto je jejich souběžné podávání považované za nezvladatelné a nedoporučované (Chai et al., 2021). V mechanismu lékové interakce se uplatňuje inhibice dekonjugace valproát-glukoronidu zpět na farmakologicky aktivní volný valproát inhibicí valproát-glukuronid-hydrolázy meropenemem.

### Závěr

Znalost nežádoucích kardiovaskulárních účinků léčiv používaných v neurologii je důležitá, zejména v těch případech, kdy se v naší péči nachází pacienti s kardiologickým onemocněním. Některá léčiva tak přes vyhovující účinek na neurologická onemocnění nebudou vhodná, jejich nástin uvádíme v tabulce 2. V jiných případech je zapotřebí provést změnu v rámci ATC skupiny tak, aby nedocházelo k nežádoucím interakcím, a tím snižování terapeutického efektu. Zásadní je mezioborová spolupráce a ochota své kroky konzultovat.

### LITERATURA

1. Ali TB, Schleret TR, Reilly BM, et al. Adverse Effects of Cholinesterase Inhibitors in Dementia, According to the Pharmacovigilance Databases of the United-States and Canada. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144337. doi: 10.1371/journal.pone.0144337. PMID: 26642212; PMCID: PMC4671709.
2. Al-Yafeai Z, Carvajal-González A, Abduljabar H, et al. Novel multiple sclerosis agents-associated cardiotoxicity: A real-world pharmacovigilance study. *Int J Cardiol*. 2022;362:153-157. doi: 10.1016/j.ijcard.2022. 05. 052. Epub 2022 May 26. PMID: 35643216.
3. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year

- Update. *Psychosomatics*. 2018;59(2):105-122. doi: 10.1016/j.psych.2017. 10. 009. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29275963.
4. Berger SI, Iyengar R. Role of systems pharmacology in understanding drug adverse events. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2011;3(2):129-35. doi: 10.1002/wsbm.114.
5. Ceron C, Goyal A, Makaryus AN. *Drug-Induced Valvular Heart Disease*. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29262190.
6. Edinoff AN, Nguyen LH, Fitz-Gerald MJ et al. Lamotrigine and Stevens-Johnson Syndrome Prevention. *Psychopharmacol Bull*. 2021;51(2):96-114. PMID: 34092825; PMCID: PMC8146560.

7. Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA, et al. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):954-66.
8. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension – An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol*. 2015;763(Pt A):15-22. doi: 10.1016/j.ejphar.2015. 06. 027. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26096556.
9. Guldiken B, Rémi J, Noachtar S. Cardiovascular adverse effects of phenytoin. *J Neurol*. 2016;263(5):861-870. doi: 10.1007/s00415-015-7967-1. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26645393.
10. Hoffmann F, van den Bussche H, Wiese B et al. Impact

of geriatric comorbidity and polypharmacy on cholinesterase inhibitors prescribing in dementia. *BMC Psychiatry*. 2011;11:190. doi: 10.1186/1471-244X-11-190. PMID: 22145796; PMCID: PMC3262154.

11. Chai PY, Chang CT, Chen YH, Chen HY, Tam KW. Effect of drug interactions between carbapenems and valproate on serum valproate concentration: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(2):215-223. doi: 10.1080/14740338.2021.1865307. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33322967.

12. Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(1):48-57. doi: 10.1111/bcp.12040. PMID: 23167578; PMCID: PMC3703227.

13. Jia L, Eroglu TE, Wilders R, et al. Carbamazepine Increases the Risk of Sudden Cardiac Arrest by a Reduction of the Cardiac Sodium Current. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:891996. doi: 10.3389/fcell.2022.891996. PMID: 35721495; PMCID: PMC9204209.

14. Lima B, Razmjouei S, Bajwa MT, et al. Polypharmacy, Gender Disparities, and Ethnic and Racial Predispositions in Long QT Syndrome: An In-Depth Review. *Cureus*. 2023;15(9):e46009. doi: 10.7759/cureus.46009. PMID: 37900391; PMCID: PMC10600617.

15. Manolis TA, Manolis AA, Manolis AS. Cardiovascular Safety of Psychiatric Agents: A Cautionary Tale. *Angiology*. 2019;70(2):103-129. doi: 10.1177/0003319718780145. Epub 2018

Jun 6. PMID: 29874922.

16. Rommer PS, Zettl UK. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(5):483-498. doi: 10.1080/14656566.2018.1446944. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29528247.

17. Shao W, Ayub S, Drutel R, et al. QTc Prolongation Associated With Psychiatric Medications: A Retrospective Cross-Sectional Study of Adult Inpatients. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(1):72-77. doi: 10.1097/JCP.0000000000000992. PMID: 30531476.

18. Sicouri S, Antzelevitch C. Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7(3):199-209. doi: 10.15420/aer.2018. 29. 2. PMID: 30416734; PMCID: PMC6141916.

19. Spoelhof B, Farrok S, Rivera-Lara L. Drug Interactions in Neurocritical Care. *Neurocrit Care*. 2017;27(2):287-296. doi: 10.1007/s12028-016-0369-0. PMID: 28054285.

20. Stillman MJ, Tepper S, Tepper DE, et al. QT prolongation, Torsade de Pointes, myocardial ischemia from coronary vasospasm, and headache medications. Part 1: review of serotonergic cardiac adverse events with a triptan case. *Headache*. 2013;53(1):208-216. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02300.x. Epub 2012 Dec 6. Erratum in: *Headache*. 2013 Mar;53(3):579-80. PMID: 23216317.

21. Stillman MJ, Tepper DE, Tepper SJ, et al. QT prolongation,

Torsade de Pointes, myocardial ischemia from coronary vasospasm, and headache medications. Part 2: review of headache medications, drug-drug interactions, QTc prolongation, and other arrhythmias. *Headache*. 2013;53(1):217-224. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02299.x. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23216298.

22. Yadav R, Schrem E, Yadav V, et al. Lacosamide-Related Arrhythmias: A Systematic Analysis and Review of the Literature. *Cureus*. 2021;13(12):e20736. doi: 10.7759/cureus.20736. PMID: 35111429; PMCID: PMC8790938.

23. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Blood*. 2018;132(21):2230-2239. doi: 10.1182/blood-2018-06-848747. PMID: 30463993.

24. Wang J, Huang P, Yu Q, et al. Epilepsy and long-term risk of arrhythmias. *Eur Heart J*. 2023;44(35):3374-3382. doi: 10.1093/eurheartj/ehad523. PMID: 37602368; PMCID: PMC10499547.

25. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):409-31. doi: 10.1684/epd.2014.0714. PMID: 25515681.

26. Zhou JY, Martinez JA, Shen JP. Lamotrigine-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis with Takotsubo cardiomyopathy: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):345. doi: 10.1186/s13256-019-2295-1. PMID: 31767022; PMCID: PMC6878683.

## ON-LINE KURZ

# Našli jsme vzácného pacienta – hledejme dál



### OBSAH KURZU

- ▶ Úvod do lyzozomálních strádavých onemocnění  
doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.
- ▶ Niemann-Pickova choroba typu B – nové léčitelné onemocnění  
doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.
- ▶ Gaucherova nemoc – snadno diagnostikovatelné onemocnění  
MUDr. Stella Reichmannová, Ph.D.
- ▶ Pompeho nemoc – jak odhalit typické i méně typické případy  
MUDr. Lívie Mensová
- ▶ Diskuze

### ODBORNÝ GARANT:

doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.

### POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o.,  
ve spolupráci s Klinikou pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

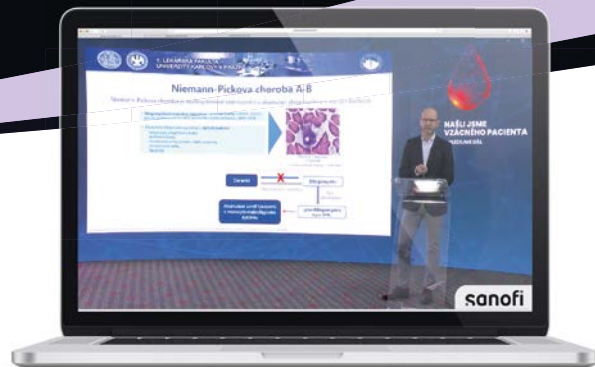
POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
ZDARMA

TERMÍN  
květen 2024  
až duben 2025  
dostupný na  
[online.solen.cz](https://online.solen.cz)

ZLATÝ  
PARTNER

**sanofi**



# Inhibítory komplementu ekulizumab a ravulizumab v liečbe generalizovanej myasténie gravis (gMG)

MUDr. Ivan Martinka, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Súčasná konvenčná liečba generalizovanej myasténie gravis (gMG) má rôzne úskalia – neskorší nástup účinku niektorých liečiv, výskyt nežiaducich účinkov limitujúcich samotnú liečbu aj kvalitu života pacienta, nedostatočná účinnosť u malej skupiny pacientov. Preto sa vyvíjajú liečivá cielene ovplyvňujúce časti imunitného systému, ktoré sú v jednoznačnej kauzálnej súvislosti s etiopatogenezou MG. Výhodou týchto liekov je ich vysoká účinnosť a dobrý bezpečnostný profil. Ako sľubná terapeutická možnosť sa javia aj inhibítory komplementu, ktorý sa uplatňuje pri etiopatogéze MG s pozitivitou protilátok proti acetylcholínovému receptoru (AChR). V našej práci opisujeme mechanizmus účinku ekulizumabu a ravulizumabu, prezentujeme výsledky klinických štúdií a ich liekový profil.

**Kľúčové slová:** generalizovaná myasténia gravis, acetylcholínový receptor, komplement, ekulizumab, ravulizumab.

## Complement inhibitors eculizumab and ravulizumab in the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG)

The current conventional treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) has various pitfalls – later onset of effect of some drugs, occurrence of adverse effects limiting the treatment itself and the patient's quality of life, lack of effectiveness in a small group of patients. Therefore, new drugs are being developed that specifically affect parts of the immune system that are in a clear causal connection with the MG etiopathogenesis. The advantage of these drugs is their high efficiency and good safety profile. Complement inhibitors, which are used in the etiopathogenesis of MG with positivity of antibodies against the acetylcholine receptor (AChR), also appear as a promising therapeutic option. In our work, we describe the mechanism of action of eculizumab and ravulizumab, present the results of clinical studies and their drug profile.

**Key words:** generalized myasthenia gravis, acetylcholine receptor, complement, eculizumab, ravulizumab.

## Úvod

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie vyvolané autoprotiľátkami poškodzujúcimi rôzne štruktúry postsynaptickej časti neuromuskulárnej juncie (NMJ). V dôsledku toho dochádza k postsynaptickej poruche neuromuskulárnej transmisie (Špalek, 2008). Prejavuje sa patologickou unaviteľnosťou

a svalovou slabosťou kolísavej intenzity priechne pruhovaných svalov alebo svalových skupín (Špalek, 2008). MG je liečiteľné ochorenie. Súčasná štandardná liečba generalizovanej MG (inhibítory acetylcholínerazý, kortikosteroidy, nesteroidné imunosupresíva, v indikovaných prípadoch tymektómia, intravenózne imunoglobulín – IVlg, plazmaferéza – PLF) má

## 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 18<sup>th</sup> 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(5):362-366

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.047>

Článok prijat redakci: 17. 6. 2024

Článok prijat k publikaci: 16. 7. 2024

MUDr. Ivan Martinka, PhD.

ivan.martinka@gmail.com

však aj svoje obmedzenia. Je to nedostatočná kompenzácia príznakov u malej časti pacientov, neskorší nástup imunosupresívneho účinku pri niektorých liečebných prístupoch, riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov (NÚ) a liekových interakcií liečby, komorbidity neumožňujúce adekvátnu liečbu v plnej dávke (Vohánka, 2010; Wolfe et al., 2016; Špalek, 2018; Naranayaswami et al., 2020).

Preto sa v poslednom období intenzívne hľadali a hľadajú nové lieky a/alebo liečebné postupy, ktoré by boli maximálne efektívne v potlačení autoimunitnej humorálnej odpovede, s rýchlym nástupom imunosupresívneho účinku a minimálnym výskytom závažných NÚ znižujúcich kvalitu života pacienta s MG. Tieto nové terapie špecificky cieľia na tie zložky imunitného systému, ktoré jednoznačne participujú na etiopatogenéze MG (Menon, Barnett et Bril, 2020).

## Inhibítory C5 zložky komplementu

Ako sľubné cieľové miesto účinku sa ukázal aj komplement (Howard, 2018), na základe toho bola vyvinutá skupina liekov označovaných inhibítory C5 zložky komplementu (Chamberlain et al., 2021). Inhibítory C5 zložky komplementu sa využívajú v liečbe viacerých autoimunitných ochorení sprostredkovaných IgG vrátane MG (Chamberlain et al., 2021; Fakhouri et al., 2022). V súčasnosti sú zo skupiny inhibítorov C5 zložky komplementu schválené v liečbe MG ekulizumab, ravulizumab a zilucoplan (Vanoli et Mantegazza, 2023).

Komplement tvorí viac ako 40 sérových a membránových proteínov, je súčasťou nešpecifickej humorálnej imunity (Howard, 2018). Zložky komplementu sa kaskádovito aktivujú a tým spúšťajú imunitnú reakciu. Základnou časťou komplementu je deväť sérových proteínov označených C1 – C9. Plnia hlavné funkcie komplementu. Komplementový systém tvoria aj ďalšie kofaktory, regulačné molekuly, enzýmy s proteázovou aktivitou, membránové receptory (Howard, 2018). Všetky sú nevyhnutné na správne fungovanie tohto systému. Jednotlivé zložky komplementu plnia rôzne špecifické funkcie. Existujú tri cesty aktivácie komplementu, pričom každá z nich má rozdielny spúšťač: klasická (komplex antigén – protilátka), lektínová (polysachari-

**Tab. 1.** Štúdia REGAIN – výsledky účinnosti – zmena sledovaných koncových parametrov v 26. týždni oproti východiskovej hodnote v skupine s ekulizumabom a placebom

Koncové parametre účinnosti	Ekulizumab (n = 62) (SEM)	Placebo (n = 63) (SEM)	Zmena parametrov v skupinách ekulizumab vs. placebo – LSE (95 % CI)	p-hodnota (použitá analýza opakovaných meraní)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3; -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6; -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0; -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5; -3,0)	0,0010

CI – interval spoľahlivosti (confidence interval); MGC – stupnica na meranie myasténie gravis (Myasthenia Gravis Composite); MG-QoL15 – dotazník s 15 položkami ohľadom kvality života pri myasténii gravis; LSE – štatistická metóda najmenších štvorcov (least square estimates); SEM – štandardná chyba priemeru

dové štruktúry), alternatívna (membrány buniek cicavcov a mikroorganizmov) (Howard, 2018). Bez ohľadu na iniciálny spúšťač vedie každá z jednotlivých ciest aktivácie komplementu k tvorbe C3 konvertázy, ktorá je ústrednou zložkou aktivácie komplementu (Howard, 2018). V terminálnej fáze aktivácie komplementu je najdôležitejšou aktivácia C5 zložky (Howard, 2018). Tým sa začína tvorba komplexu atakujúceho membrány (membrane attack complex – MAC) pozostávajúceho zo zložiek C5b – C9 (Howard, 2018). MAC je výsledným produktom všetkých troch ciest aktivácie komplementu. MAC sú lipofilné proteínové komplexy, ktoré sa inzerujú do membrány cieľových buniek, spôsobujú formáciu pórov v membránach a následnú osmotickú lýzu buniek (Howard, 2018). Cieľovým miestom pôsobenia inhibítorov komplementu je práve C5 zložka, čím sa zabraňuje tvorbe MAC.

Komplement zohráva veľmi dôležitú úlohu v imunitnej reakcii, plní viacero funkcií nevyhnutných na správne fungovanie imunity (Howard, 2018):

- opsonizácia (C3a),
- chemotaxia (C3a, C5a),
- prozápalové funkcie (C3a, C5a): niektoré zložky komplementu pôsobia ako anafylatoxíny,
- osmotická lýza buniek (MAC).

Komplement však plní zásadnú úlohu aj v patogenéze viacerých autoimunitných ochorení vrátane anti-AChR séropozitívnej MG, keďže anti-AChR autoprotilátky sú podtriedy IgG1 a IgG3 a majú schopnosť aktivovať komplement.

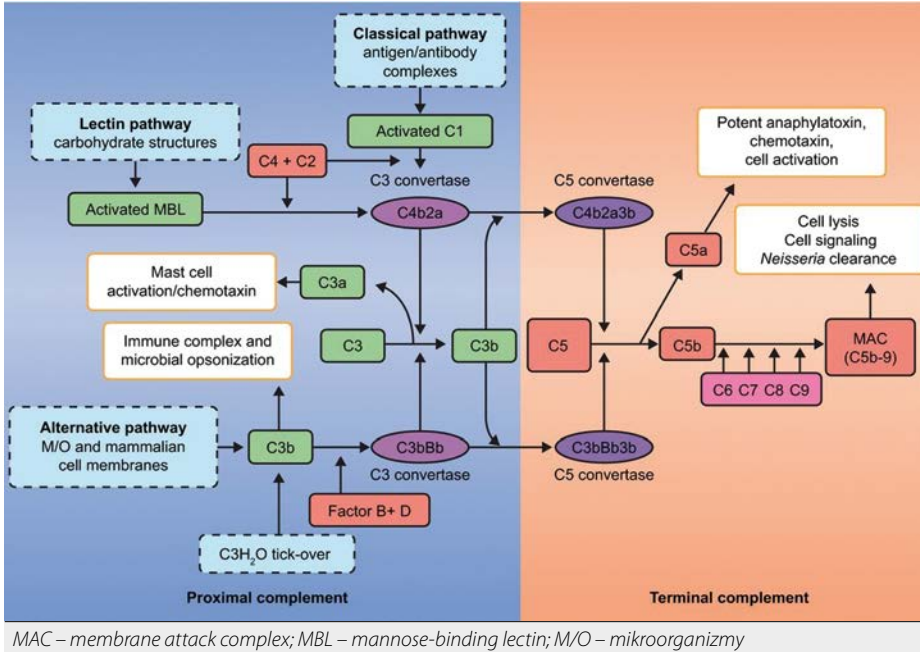
## Ekulizumab

Ekulizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti C5 zložke komplementu.

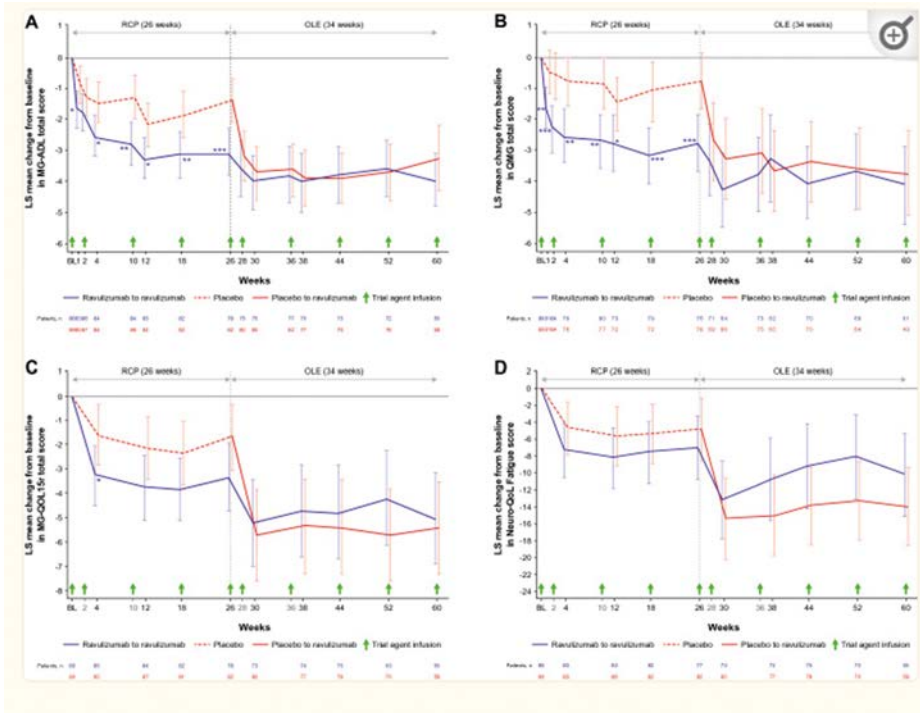
Inhibuje jej aktiváciu, zabraňuje tvorbe MAC a komplementom sprostredkovanú lýzu buniek. Jeho pokračujúce podávanie vedie k okamžitej, cielenej, úplnej a trvalej inhibícii terminálnej komplementovej aktivity (Dhillon, 2018). Využíva sa v liečbe autoimunitných ochorení, pri ktorých zohráva významnú úlohu v etiopatogenéze komplementom sprostredkovaná lýza buniek ľudského organizmu – nočná paroxyzmálna hemoglobínúria (NPH) (Hillmen et al., 2006), atypický hemolytický uremický syndróm (aHUS) (Wijnsma et al., 2019), neuromyelitis optica a jej spektrum (NMOSD) s pozitívou protilátok proti aquaporínu-4 (Pittock et al., 2019).

Ekulizumab bol klinicky skúšaný aj na liečbu refraktérnej generalizovanej MG. Do dvojito zaslepanej placebom kontrolovanej štúdie fázy 3 (štúdia REGAIN) bolo zahrnutých 125 pacientov s anti-AChR séropozitívou generalizovanou MG refraktérnou na liečbu (Howard et al., 2017). Refraktérnosť bola definovaná ako nedostatočná kontrola príznakov MG pri liečbe dvomi alebo viacerými imunosupresívnymi preparátmi počas 12 mesiacov, alebo nutnosť opakovanej liečby IVIg a/alebo PLF prinajmenšom 4-krát počas posledného roka pri užívaní minimálne jedného imunosupresíva (Howard et al., 2017). Ďalším inklúznym kritériom bol aj závažnejší dopad na aktivity denného života podľa dotazníka Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) so skóre  $\geq 6$  bodov (Howard et al., 2017). Predchádzajúca liečba MG bola u pacientov ponechaná, počas 26 týždňov štúdie však nebolo možné upraviť dávky imunosupresív (Howard et al., 2017). Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola priemerná zmena v MG-ADL skóre po 26 týždňoch liečby v porovnaní so začiatkom štúdie prostredníctvom najhoršej hodnoty testu ANCOVA (Howard et al., 2017). V oboch ramenách došlo v numerickom vy-

**Obr. 1.** Kaskáda komplementu a cesty jej aktivácie: klasická, lektínová, alternatívna (Howard, 2018)



**Obr. 2.** Výsledky zaslepanej časti a „open label extenzie“ štúdie CHAMPION – priemerná zmena v primárnom a sekundárnych ukazovateľoch: A) MG-ADL skóre (Myasthenia Gravis Activities of Daily Life), B) QMG (Quantitative Myasthenia Gravis), C) MG-QoL 15r (Myasthenia Gravis – Quality of Life), D) Neuro-QoL (Quality of Life/Fatigue) skóre (Meisel, 2023)



jadrení k poklesu MG-ADL skóre (tabuľka 1), v ramene s ekulizumabom bol pokles výraznejší (-4,2 vs. -2,3;  $p = 0,0058$ ) (Howard et al., 2017). Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi v štúdiu bola priemerná zmena skóre v klinických škálach Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) a Myasthenia Gravis Composite (MGC) v porovnaní s placebom (tabuľka 1) a podiel klinických respondérov podľa dotazníka MG-

ADL (zlepšenie  $\geq 3$  body) a klinickej škály QMG (zlepšenie  $\geq 5$  bodov) v porovnaní s placebom (Howard et al., 2017). Vo všetkých sledovaných sekundárnych výstupoch sa dosiahlo štatisticky významné zlepšenie v ramene s ekulizumabom v porovnaní s placebovým ramenom (tabuľka 1) (Howard et al., 2017).

Následne bola realizovaná „open-label“ extenzia (OLE) štúdie REGAIN, do ktorej bolo

zahrnutých 117 pacientov z predchádzajúcej štúdie z oboch ramien (Muppidi et al., 2019). Všetci dostávali ekulizumab. V tejto štúdiu bolo povolené meniť dávky imunosupresív (Muppidi et al., 2019). U pacientov v predchádzajúcej štúdiu liečených ekulizumabom pretrvávalo zlepšenie všetkých sledovaných parametrov v porovnaní so začiatkom štúdie REGAIN (Muppidi et al., 2019). U pacientov liečených v štúdiu REGAIN placebom tiež došlo po iniciálnej fáze liečby ekulizumabom k štatisticky významnému zlepšeniu všetkých sledovaných parametrov vrátane konzistentného zlepšenia únavy a svalovej sily postihnutých svalových skupín (Muppidi et al., 2019; Andersen et al., 2019; Vissing et al., 2020; Mantegazza et al., 2020; Mantegazza et al., 2021).

Bezpečnostný profil ekulizumabu bol v oboch štúdiách vyhovujúci (Howard et al., 2017; Muppidi et al., 2019). Nevyskytol sa žiaden prípad úmrtia ani meningokokovej infekcie (Muppidi et al., 2019). Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli v oboch ramenách štúdie REGAIN infekcie horných dýchacích ciest a bolesť hlavy, nebol zaznamenaný žiaden významný rozdiel vo výskyte nežiaducich účinkov v oboch ramenách štúdie (Howard et al., 2017; Muppidi et al., 2019).

Na základe výsledkov štúdie REGAIN a jej OLE odporučila EMA v roku 2017 ekulizumab na liečbu pacientov s anti-AChR séropozitívnou generalizovanou MG refraktérnou na liečbu, refraktérnosť bola zadefinovaná rovnako ako v štúdiu REGAIN.

Kedže inhibícia komplementu navodená ekulizumabom môže viesť k zvýšenej náchylnosti na infekcie spôsobené opudrenými baktériami, je u pacientov nutná prevencia infekcie *Neisseria meningitidis* (EMA, Soliris®, SPC). Rovnako je povinná vakcinácia proti séro skupinám A, C, Y, W135 a B minimálne dva týždne pred podaním prvej dávky (EMA, Soliris®, SPC). Ak by hrozilo riziko z premeškania, pred začatím liečby je nutná antibiotická profylaxia s následnou vakcináciou (EMA, Soliris®, SPC). Schéma podávania ekulizumabu je v praxi rovnaká ako v štúdiu REGAIN. V indukčnej fáze trvajúcej štyri týždne sa podáva 900 mg ekulizumabu intravenózne (i.v.), v piatom týždni je podaných 1200 mg ekulizumabu a následne sa každé dva týždne podáva 1200 mg ekulizumabu (EMA, Soliris®, SPC). Po 12 týždňoch sa

**Tab. 2.** Štúdia CHAMPION – výsledky účinnosti – zmena sledovaných koncových parametrov oproti východiskovej hodnote v skupine s ravulizumabom a placebom

Sledované koncové parametre	Placebo (n = 89) LS priemer (SEM)	Ravulizumab (n = 86) LS priemer (SEM)	Účinnosť liečby – rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty (CI 95 %)	p-hodnota (použitie opakovaných meraní so zmiechaným účinkom)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	-1,6 (-2,6;-0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	-2,0 (-3,2;-0,8)	0,0009
MG-QoL-15	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	-1,7 (-3,4;-0,1)	0,0636
Neuro-QoL-únava	-4,87 (1,87)	-7,0 (1,92)	-2,2 (-6,9;-2,6)	0,3734

prehodnocuje efekt liečby (EMA, Soliris®, SPC). Ak je prítomná terapeutická odpoveď (MG-ADL > 2 body), pokračuje sa ďalej v liečbe.

## Ravulizumab

Inhibitor C5 zložky komplementu ravulizumab bol vyvinutý z humanizovanej monoklonálnej protilátky ekulizumab s cieľom dosiahnuť predĺžený polčas a trvanie účinku (Vu, Ortiz et al., 2023; Vu, Wiendl et al., 2023). Účinnosť a bezpečnosť ravulizumabu v liečbe generalizovanej MG bola hodnotená v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií fázy III Champion. Do štúdie boli zaradení pacienti s generalizovanou MG (II – IV podľa klasifikácie Myasthenia Gravis Foundation of America – MGFA) diagnostikovanou minimálne 6 mesiacov, s pozitívnym titrom protilátok proti acetylcholínovému receptoru (AChR), s MG-ADL ≥ 6 bodov (Vu, Meisel et al., 2023). Celkovo bolo do štúdie zaradených 175 pacientov, ktorí boli randomizovaní na podávanie ravulizumabu (n = 86) alebo placeba (n = 89) (Vu, Meisel et al., 2023). Pacienti s imunosupresívnou liečbou (kortikosteroidy, azatioprín, cyklofosamid, cyklosporín, metotrexát, mykofenolát mofetil alebo takrolimus) mohli v tejto liečbe pokračovať počas celého trvania štúdie (Vu, Meisel et al., 2023). Okrem toho bola povolená záchranná terapia vrátane vysokých dávok kortikosteroidov, plazmaferézy (PLF) alebo i.v. imunoglobulínu (IVIg), ak u pacienta došlo k významnému klinickému zhoršeniu (Vu, Meisel et al., 2023). Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena celkového skóre MG-ADL od východiskovej hodnoty do 26. týždňa (Vu, Meisel et al., 2023). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali zmenu v celko-

vom QMG skóre od východiskovej hodnoty po 26. týždeň, podiel respondérov v skóre QMG (zlepšenie o ≥ 5 a viac bodov) a MG-ADL skóre (zlepšenie o ≥ 3 a viac bodov) (Vu, Meisel et al., 2023). Štúdie sa zúčastnilo 175 pacientov, z toho 162 pacientov (92,6 %) štúdiu dokončilo. Priemerný vek na začiatku štúdie bol 56 rokov. Priemerný čas od diagnózy bol 10 rokov. Priemerné vstupné MG-ADL skóre bolo 8,9, resp. 9,1 bodu (placebo vs. ravulizumab) a priemerné QMG skóre bolo 14,5, resp. 14,8 bodu (placebo vs. ravulizumab) (Vu, Meisel et al., 2023). Zaznamenalo sa štatisticky signifikantné zlepšenie priemerného MG-ADL a QMG skóre v porovnaní s východiskovou hodnotou v ravulizumabovom ramene v porovnaní s placebom (tabuľka 2). Zároveň sa v ravulizumabovom ramene zistil štatisticky signifikantný rozdiel v počte respondérov v MG-ADL (56,7 % vs. 34,1 %; p = 0,0049) aj QMG skóre (30,0 % vs. 11,3 %; p = 0,0052) (Vu, Meisel et al., 2023). Podiel pacientov v oboch ramenách, u ktorých sa vyskytli vedľajšie účinky, bol podobný (Vu, Meisel et al., 2023). Vo väčšine prípadov boli vedľajšie účinky mierne. Najčastejšími vedľajšími účinkami boli bolesti hlavy, hnačka a nauzea a boli pozorované v podobnej frekvencii u pacientov v oboch liečebných skupinách (Vu, Meisel et al., 2023). Závažné nežiaduce udalosti (napr. život ohrožujúce udalosti alebo udalosti vedúce k hospitalizácii) boli hlásené u 20 pacientov (23 %) v skupine s ravulizumabom a u 14 pacientov (16 %) v skupine s placebom, považovali sa za súvisiace s liečbou u dvoch pacientov s ravulizumabom a štyroch pacientov s placebom (Vu, Meisel et al., 2023). Nevyskytli sa žiadne prípady meningokokovej infekcie (Vu, Meisel

et al., 2023). V skupine liečenej ravulizumabom došlo k dvom úmrtiam (k jednému v dôsledku infekcie COVID-19 a jednému pre krvácanie do mozgu), pričom obe sa nepovažovali za súvisiace s liečbou (Vu, Meisel et al., 2023).

V „open-label extenzii“ (OLE) štúdie CHAMPION pokračovalo 161 pacientov z predchádzajúcej štúdie. U pacientov aj predtým liečených ravulizumabom pretrvávalo klinicky relevantné zlepšenie MG-ADL aj QMG skóre, zatiaľ čo u pacientov predtým liečených placebom došlo k poklesu v oboch sledovaných parametroch na úroveň skupiny liečenej ravulizumabom po celý čas štúdie CHAMPION (Meisel, et al., 2023). U 28,0 % pacientov bolo možné znížiť dennú dávku kortikosteroidov a u 6,2 % pacientov sa liečba kortikosteroidmi ukončila. Bezpečnostný profil bol porovnateľný so zaslepenou časťou štúdie CHAMPION.

Na základe výsledkov štúdie CHAMPION je ravulizumab indikovaný ako doplnková liečba k štandardnej liečbe u dospelých pacientov s generalizovanou MG a pozitívnymi protilátkami proti AChR.

Pred liečbou ravulizumabom sú potrebné rovnaké opatrenia na zníženie rizika meningokokovej meningitídy, ako je to v prípade ekulizumabu. Oproti ekulizumabu má 4-krát dlhší polčas eliminácie, preto sa po nasycovacej dávke (v skupine pacientov s hmotnosťou 60–100 kg je to 2 700 mg) pokračuje s prvou udržiavacou dávkou (3 300 mg) o 2 týždne, následne sa dávky opakujú v 8-týždňových intervaloch (EMA, Ultomiris®, SPC).

## Záver

Ekulizumab a ravulizumab predstavujú účinné a bezpečné terapeutické alternatívy v liečbe vysokoaktívnej a refraktérnej anti-AChR séropozitívnej generalizovanej MG. Parciálnou nevýhodou ekulizumabu je nutosť pravidelného podávania v presne stanovených intervaloch každé dva týždne. Tento problém sa podarilo vyriešiť zavedením ravulizumabu do praxe, keďže sa predĺžil interval podávania udržiavacej dávky z dvoch týždňov na osem týždňov.

## LITERATÚRA

1. Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, et al., REGAIN Study Group. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Qual Life Res.* 2019;28(8):2247-2254. doi: 10.1007/s11136-019-02148-2.

2. Chamberlain JL, Huda S, Whittam DH, et al. Role of complement and potential of complement inhibitors in myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief review. *J Neurol.* 2021;268(5):1643-1664. doi: 10.1007/s00415-019-09498-4.

3. Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs.* 2018;78(3):367-376.

4. European Medicines Agency. Soliris® (eculizumab) Summary of Product Characteristics. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/epar/summary-of-product-characteristics/soliris>

## ► PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

INHIBÍTOŘY KOMPLEMENTU EKULIZUMAB A RAVULIZUMAB V LIEČBE GENERALIZOVANEJ MYASTÉNIE GRAVIS (GMG)

ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information\_en.pdf.

5. European Medicines Agency. Ultomiris® (ravulizumab) Summary of Product Characteristics. Dostupné na: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_sk.pdf).

6. Fakhouri F, Schwotzer N, Golshayan D, Frémeaux-Bacchi V. The Rational Use of Complement Inhibitors in Kidney Diseases. *Kidney Int Rep.* 2022;7(6):1165-1178. doi: 10.1016/j.ekir.2022.02.021.

7. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-43. doi: 10.1056/NEJMoa061648.

8. Howard Jr JF. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann NY Acad Sci.* 2018;1412(1):113-128. doi: 10.1111/nyas.13522.

9. Howard Jr JF, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):976-986. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1

10. Mantegazza R, O'Brien FL, Yountz M, Howard Jr JF, REGAIN Study Group. Consistent improvement with eculizumab across muscle groups in myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(8):1327-1339. doi: 10.1002/acn3.51121

11. Mantegazza R, Wolfe GI, Muppidi S, et al. Post-interven-

tion Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. *Neurology.* 2021;96(4):e610-e618. doi: 10.1212/WNL.00000000000011207.

12. Meisel A, Annane D, Vu T, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol.* 2023 Aug;270(8):3862-3875. doi: 10.1007/s00415-023-11699-x

13. Menon D, Barnett C, Bril V. Novel Treatments in Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2020;11:538. doi: 10.3389/fneur.2020.00538.

14. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2019;60(1):14-24. doi: 10.1002/mus.26447.

15. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe GI, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021;96(3):114-122. doi: 10.1212/WNL.00000000000011124.

16. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381(7):614-625. doi: 10.1056/NEJMoa1900866.

17. Špalek P. Myasténia gravis. *Cesk Slov Neurol N.* 2008;71/104(1):7-24.

18. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe myasténie gravis. *Neurológia.* 2018;13:53-58.

19. Vanoli F, Mantegazza R. Current drug treatment of myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol.* 2023;36(5):410-415. doi: 10.1097/WCO.0000000000001196.

20. Voháňka S. Farmakoterapie myasthenia gravis. *Neurol. praxi.* 2010;11(2):95-99.

21. Vissing J, Jacob S, Fujita KP, et al, REGAIN Study Group. 'Minimal symptom expression' in patients with acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis treated with eculizumab. *J Neurology.* 2020;267(7):1991-2001. doi: 10.1007/s00415-020-09770-y.

22. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis. *Neurol Ther.* 2023;12(5):1435-1438. doi: 10.1007/s40120-023-00514-4.

23. Vu T, Ortiz S, Katsuno M, et al. Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. *J Neurol.* 2023;270(6):3129-3137. doi: 10.1007/s00415-023-11617-1.

24. Vu T, Wiendl H, Katsuno M, et al. Ravulizumab in Myasthenia Gravis: A Review of the Current Evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023;19:2639-2655. doi: 10.2147/NDT.S374694.

25. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(11):2261-2277. doi: 10.1007/s00467-018-4091-3.

26. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(6):511-22. doi: 10.1056/NEJMoa1602489.

## ON-LINE KURZ

# Zaostřeno na syndrom Dravetové

### OBSAH KURZU

- Co víme o syndromu Dravetové u dospělých? – prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
- Na co ještě myslet u dětí? – MUDr. Martin Kudr, Ph.D.
- Cesta k diagnóze – dialog s genetikem – MUDr. Katalin Štěrbová
- Cesta k diagnóze – dialog s genetikem – MUDr. Jana Zárubová
- Cesta k diagnóze – dialog s genetikem – MUDr. Markéta Vlčková, Ph.D.
- Mechanismus účinku a protizáchvatová aktivita fenfluraminu – MUDr. Ondřej Horák, doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.

### ODBOBNÝ GARANT:

doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.

### POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o.,  
ve spolupráci s I. neurologickou klinikou LF MU  
a FN u sv. Anny

Registrace  
ZDARMA

TERMÍN

květen 2024 až duben 2025

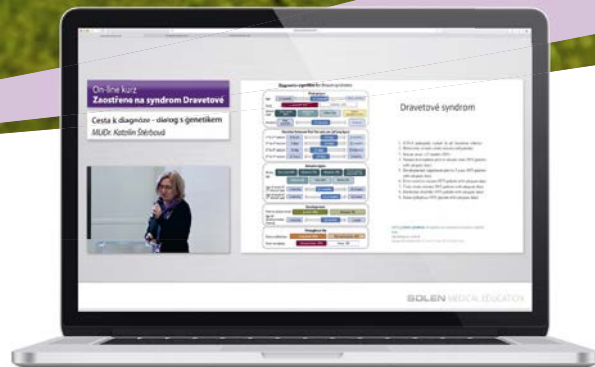
dostupný na  
online.solen.cz



ZLATÝ  
PARTNER



Inspired by patients.  
Driven by science.



# RYSTIGGO<sup>®</sup> ▼

rozanolixizumab

## ZJISTĚTE, co může RYSTIGGO<sup>®</sup> znamenat pro vaše pacienty s gMG

Jediný inhibitor FcRn,  
který umožňuje pacientům  
s anti-AChR Ab+ nebo  
anti-MuSK Ab+ gMG  
dosáhnout nové úrovně  
zlepšení symptomů<sup>1,2</sup>



▼ 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 • Rystiggo 140 mg/ml injekční roztok • Složení:** Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 140 mg rozanolixizumabu. Jedna injekční lahvička o objemu 2 ml obsahuje 280 mg rozanolixizumabu. **Indikace:** Přídavná léčba ke standardní léčbě generalizovaného onemocnění myasthenia gravis (gMG) u dospělých pacientů, kteří jsou pozitivní na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR) nebo protilátky proti svalově specifické tyrozin-kináze (MuSK). **Dávkování:** Léčebný cyklus sestává z 1 dávky týdně po dobu 6 týdnů. Doporučená celková týdenní dávka rozanolixizumabu podle tělesné hmotnosti pacienta je následující: tělesná hmotnost  $\geq 35$  až  $< 50$  kg: 280 mg, tělesná hmotnost  $\geq 50$  až  $< 70$  kg: 420 mg, tělesná hmotnost  $\geq 70$  až  $< 100$  kg: 560 mg, tělesná hmotnost  $\geq 100$  kg: 840 mg - více viz SmPC. Farmakokinetika rozanolixizumabu není pravděpodobně ovlivněna poruchou funkce ledvin ani poruchou funkce jater - více viz SmPC. **Starší pacienti:** Není nutná úprava dávkování. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost rozanolixizumabu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Subkutánní infuze pomocí pumpy. Rozanolixizumab se doporučuje podávat subkutánně nejlépe do pravé dolní nebo levé dolní části břicha pod pupkem. Infuze se nesmí podávat do oblastí, kde je kůže citlivá, erytematózní nebo ztvrdlá. Rozanolixizumab se podává pomocí infuzní pumpy při konstantním průtoku až 20 ml/h - více viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření při používání:** Léčba rozanolixizumabem u pacientů s hrozící nebo manifestní *myastenickou krizí* nebyla zkoumána. Je třeba zvážit sekvenci zahájení léčby mezi zavedenou léčbou krize MG a rozanolixizumabem a jejich potenciální interakce. Po léčbě rozanolixizumabem byla hlášena *aseptická meningitida*. Pokud se objeví příznaky odpovídající aseptické meningitidě, je třeba zahájit diagnostické vyšetření a léčbu podle standardu péče. Vzhledem k tomu, že rozanolixizumab způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvyšovat riziko *infekcí*. Léčba rozanolixizumabem nemá být zahajována u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud infekce neodezní, nebo není adekvátně léčena. Během léčby rozanolixizumabem je třeba sledovat klinické známky a příznaky infekcí. Pokud se objeví klinicky významná aktivní infekce, je třeba zvážit vysazení rozanolixizumabu až do odeznění infekce. Mohou se objevit reakce na infuzi, jako je vyrážka nebo angioedém. Pokud během podávání dojde k *hypersenzitivní reakci*, infuze rozanolixizumabu má být ukončena a v případě potřeby mají být zahájena vhodná opatření. Po jejím odeznění je možné podávání obnovit. **Očkování:** Bezpečnost imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami a odpověď na imunizaci vakcínami nejsou známy. Všechny vakcíny musí být podávány podle pokynů pro imunizaci a nejméně 4 týdny před zahájením léčby. U pacientů, kteří podstupují léčbu, se očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. U všech ostatních vakcín musí proběhnout nejméně 2 týdny po poslední infuzi léčebného cyklu a 4 týdny před zahájením dalšího cyklu. Rystiggo obsahuje *prolin*. **Interakce:** Vzhledem k tomu, že rozanolixizumab interferuje s recyklačním mechanismem FcRn imunoglobulinu G (IgG), očekává se, že sérové koncentrace léčivých přípravků na bázi IgG (např. monoklonální protilátky a intravenózní imunoglobulin [IVIg]) a Fc-peptidových fúzních proteinů klesnou, pokud budou podávány souběžně nebo během 2 týdnů po podání rozanolixizumabu. Léčba i.v. nebo s.c. imunoglobulinu, PLEX/plazmaferézou a imunoabsorpce může snížit cirkulující hladiny rozanolixizumabu. Jelikož rozanolixizumab způsobuje snížení hladin IgG, během léčby se nedoporučuje vakcinace živými oslabenými ani živými vakcínami - více viz SmPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Léčba těhotných žen a použití během kojení se mají zvážit pouze v případě, že klinický přínos převáží nad riziky. Očekává se snížení hladiny protilátek u matky, a také se očekává inhibice přenosu protilátek matky na plod. Mateřské IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních dnů po porodu, a brzy poté dochází k poklesu na nízké koncentrace; proto nelze riziko pro kojené dítě během daného krátkého období vyloučit - více viz SmPC. Účinek na lidskou fertilitu není znám. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy, průjem, pyrexie, časté: vyrážka, angioedém, artralgie, reakce v místě injekce. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím je 19 hodin při teplotě 25 °C. Pokud způsob přípravy nevyvolá riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/23/1780/001. **Datum revize textu:** 18. 07. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

Nežádoucí účinky by měly být hlášeny. Nežádoucí příhody týkající se přípravku RYSTIGGO by měly být hlášeny na tel: +420 221 773 411 nebo písemně na adresu: ds.cz@ucb.com

RYSTIGGO<sup>®</sup> je indikováno jako přídavek ke standardní léčbě generalizované myasthenia gravis (gMG) u dospělých pacientů s pozitivními protilátkami proti acetylcholinovému receptoru (AChR) nebo proti svalově specifické tyrozin-kináze (MuSK)

**Ab+**, protilátka pozitivní; **AChR**, acetylcholinový receptor; **FcRn**, neonatální Fc receptor; **gMG**, generalizovaná myasthenia gravis; **MuSK**, svalově specifická tyrosinkináza. Model není skutečný pacient

**Reference:** 1. RYSTIGGO<sup>®</sup> (rozanolixizumab) Souhrn údajů o přípravku. 2. Bri V, Druzdz A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2023;22(5):383–394.

© UCB Biopharma SRL, 2023.  
Všechna práva vyhrazena.

UCB s.r.o., Jankovcova 1518/2, 170 00 Praha 7  
tel: +420 221 773 411, e-mail: info.prague@ucb.com, www.ucb.com

CZ-RZ-2400025



Inspired by patients.  
Driven by science.

# Léčba syndromu Dravetové

MUDr. Katalin Štěrbová, prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.

Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Syndrom Dravetové je závažnou vývojovou a epileptickou encefalopatií se začátkem v kojeneckém věku, která se projevuje farmakorezistentní epilepsií a četnými komorbiditami. Typická je provokace záchvatů zvýšenou teplotou. Léčba onemocnění je obtížná. V chronické medikaci by měl být první volbou valproát, dalšími přidanými léky klobazam, stiripentol, fenfluramin, kanabidiol, topiramát. Pacienti musí být vybaveni SOS medikací pro zvládnutí záchvatů v domácím prostředí. V léčbě je nutné se vyhnout blokátorům sodíkových kanálů, aplikace fenytoinu v epileptickém statu je však přípustná. Kromě protizáchvatové léčby je nutné věnovat pozornost i nefarmakologické léčbě komorbidit.

**Klíčová slova:** syndrom Dravetové, stiripentol, fenfluramin, kanabidiol.

## Treatment of Dravet syndrome

Dravet syndrome is a developmental and epileptic encephalopathy starting in infancy and its main features are drug-resistant epilepsy and several co-morbidities. Seizures are typically provoked by increased temperature. The treatment of Dravet syndrome is challenging. The first antiseizure drug should be valproic acid, while clobazam, stiripentol, fenfluramine, canabidiol or topiramate are usually added later. All the patients must have rescue medication for home management of seizures. Sodium channel blockers should not be used for chronic treatment, but phenytoin can be administered to stop status epilepticus. Non-pharmacological treatment of co-morbidities should be addressed as well.

**Key words:** Dravet syndrome, stiripentol, fenfluramine, canabidiol.

## Úvod

Vývojové a epileptické encefalopatie (DEE – Developmental and Epileptic Encephalopathy) tvoří závažnou skupinu neurologických diagnóz v dětském věku. Nejlépe popsaným a nejvíce probádaným zástupcem DEE je syndrom Dravetové (DS). Onemocnění popsala prof. Charlot Dravetová v r. 1978 v Marseille, když si všimla, že určitá část pacientů se syndromem Lennox-Gastaut vykazuje stejné anamnestické a elektroencefalografické rysy. Šlo zejména o rozvoj epilepsie v prvním roce života, provokaci záchvatů zvýšenou teplotou, fotosenzitivitu a četné myoklonie. První soubor pacientů se závažnou myoklonickou epilepsií u kojenců (SMEI = severe myoclonic epilepsy of

infancy) byl představen na Mezinárodním epileptologickém kongresu v Kiótu v r. 1982. Později byl syndrom Mezinárodní ligou proti epilepsii přejmenovaný na syndrom Dravetové, protože se ukázalo, že myoklonie nejsou u všech pacientů přítomné a že onemocnění je celoživotní. Objev genetické příčiny syndromu Dravetové přišel v r. 2001, kdy Claes se spolupracovníky popsali u sedmi pacientů s SMEI mutaci v genu SCN1A, kódujícího  $\alpha$ -1 podjednotku napěťově řízeného sodíkového kanálu NaV1. 1. Další četné publikace i nepublikované nálezy potvrdily genetickou příčinu syndromu Dravetové a hypotéza, že syndrom Dravetové je vakcinační encefalopatie, byla jednoznačně vyvrácena (Bercovic et al., 2006).

## 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 18<sup>th</sup> 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(5):368-372

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.048>

Článek přijat redakcí: 27. 5. 2024

Článek přijat k publikaci: 5. 8. 2024

MUDr. Katalin Štěrbová

katalin.sterbova@fnmotol.cz

## Syndrom Dravetové – klinický obraz

Diagnostická kritéria syndromu Dravetové obsahují opakované fokální klonické/hemiklonické febrilní a afebrilní záchvaty s vývojem do bilaterálních tonicko-klonických či klonických záchvatů mezi 1. a 20. měsícem věku. Záchvaty jsou protražované (delší než 10 minut) a provokované zvýšenou teplotou. Epizody epileptického statu jsou obvyklé do 5. roku věku, ale u některých pacientů se vyskytnou i v dospělosti. Mezi 1. a 4. rokem věku přibývají další záchvaty: atypické absence a myoklonie, fokální záchvaty s poruchou vědomí, atonické záchvaty i non-konvulzivní status (tzv. obtundační status). Záchvaty už neprovokuje jen zvýšená vnitřní či vnější teplota, ale i fyzická aktivita, fotosenzitivní stimuly a rozrušení, pozitivní emoce. EEG může být normální do dvou let věku, poté je obvyklé zpomalení pozadí a výskyt fokálních, multifokálních i generalizovaných interiktálních epileptiformních výbojů. Neurologický náleze je zpočátku normální kromě postparoxyzmální Toddovy hemiparézy. Kolem 10. roku věku už může být patrné charakteristické držení těla při chůzi s flexí v kyčlích a kolenou a nahrbením zad, tzv. „croach gait“. MRI mozku je bez strukturálních změn vysvětlujících epilepsii, může se vyvinout atrofie mozku. Epilepsie je farmakorezistentní a mentální deficit a poruchy chování se vyvinou u všech postižených, i když je počáteční vývoj obvykle normální. Významnější zhoršení až regres ve vývoji může nastat po epileptickém statu (Zuberi et al., 2022). Pacienti se syndromem Dravetové mají významně vysoké riziko náhlého úmrtí (SUDEP = sudden unexpected death in epilepsy), odhadovaná mortalita v důsledku SUDEPu u DS je 15,84 na 1 000 osob za rok (Sullivan et al., 2024). Údaje o incidenci DS nejsou úplně jednotné. Podle národního epidemiologického šetření ve Skotsku je incidence DS 1 na 12 200, tj. 8,2 na 100 000 (Symonds, 2019). Metaanalýza publikací od Sullivana a spol. odhaduje incidenci syndromu Dravetové na 2,2–6,5 na 100 000.

Genetické testování odhalí minimálně u 85 % pacientů patogenní variantu v genu *SCN1A*, většinou vzniklou *de novo*. Vzácně jsou uváděny nálezy v jiných genech (např. *SCN1B*, *PCDH19*). Nález mutace v genu *SCN1A* není

podmínkou stanovení diagnózy syndromu Dravetové, při vyšetření je nutné počítat i s chybovostí laboratorních metod i lidí (Djémié et al., 2016). Při volbě správné terapie bychom proto neměli své rozhodnutí vázat na genetický náleze, ale řídit se klinickým obrazem. Nelze klást rovnítko mezi jakýmkoliv náleze patogenní varianty v genu *SCN1A* a syndrom Dravetové, neboť fenotyp mutací v genu *SCN1A* je velmi pestrý, počínaje febrilními křečemi, přes GEFS+ (genetic epilepsy febrile seizures plus) a syndrom Dravetové, až k hemiplegické migréne (Scheffer et al., 2023) a závažné NDEEMA (neonatal developmental and epileptic encephalopathy with movement disorder and arthrogryposis) na podkladě GoF (gain-of-function) mutací (Brunklau et al., 2022), u kterých je terapie odlišná.

## Léčba epileptických záchvatů u syndromu Dravetové

Kauzální léčbu syndromu Dravetové zatím nemáme k dispozici, byť je celosvětově vyvíjená velká snaha o zavedení genové terapie s cílem kauzálního ovlivnění patogenní varianty v *SCN1A* genu. Na potlačení epileptických záchvatů máme k dispozici několik protizáchvatových léků, žádný však nevede k absolutnímu vymizení záchvatů. Snížení délky, intenzity či počtu záchvatů zlepšuje kvalitu života pacienta i jeho rodiny. Existuje jedno obecně platné pravidlo u syndromu Dravetové: vyhnout se chronické medikaci blokátory sodíkových kanálů (fenytoin, lamotrigin, karbamazepin), protože obvykle vedou ke zhoršení záchvatů.

Mezinárodní doporučení (Wirrel et al., 2022) uvádí valproát jako první volbu v léčbě syndromu Dravetové. Přídavným lékem je pak klobazam, stiripentol či fenfluramin. Tyto čtyři léky jsou neefektivnější na potlačení fokálních či generalizovaných motorických záchvatů. Dalšími farmakoterapeutickými možnostmi jsou kanabidiol a topiramát. U některých pacientů jsou efektivní i nefarmakologické postupy léčby, konkrétně implantace VNS a ketogenní dieta. Při tvorbě uvedeného doporučení se lékaři i rodiče shodli v tom, že cílem protizáchvatové terapie je snížení výskytu protražovaných záchvatů a epileptického statu. Naprostá většina pacientů užívá

kombinaci léků (2 léky 22 % pacientů, 3 léky 48 % pacientů, 4 léky 21 % pacientů).

Pro zvládnutí protražovaného záchvatu by měl být každý pacient vybaven SOS medikací (v ČR rektální diazepam a bukalní midazolam). Pokud záchvat pokračuje i po podání dvou adekvátních dávek benzodiazepinů a po 5 minutách trvání záchvatu je pacient již v epileptickém statu, tak je vhodné použít nitrožilní valproát nebo fenytoin (či fosfenytoin) nebo levetiracetam. 89 % dotázaných lékařů se shodlo, že fenytoin ani fosfenytoin nejsou kontraindikované v akutní léčbě epileptického statu u pacientů se DS (Wirrel et al., 2022).

## Valproát

Valproát je široce užívaný lék ve všech věkových kategoriích, efektivní zejména na generalizované záchvaty, na trhu je od roku 1967. Mechanismus účinku je komplexní, zahrnuje zvýšení dostupnosti neurotransmiteru GABA, inhibici glutamátu i vliv na napěťově řízené sodíkové kanály (Löscher, 2002). Valproát je obvykle prvním podávaným a doporučeným protizáchvatovým lékem u DS. Startovací dávka je 10–15 mg/kg/den, udržovací 25–40 mg/kg/den, maximum 60 mg/kg/den (neretardovaný preparát). Je obecně dobře tolerovaný, ale je nutné hlídat možný hepatotoxický vliv a kontrolovat počet krevních destiček. Může snižovat i zvyšovat apetit, vyvolat tremor a vést k ospalosti. Neměl by se podávat pacientkám ve fertilním věku kvůli možnému teratogennímu vlivu na plod.

## Klobazam

Klobazam je druhým nejčastěji podávaným lékem u DS. Startovací dávka je 0,2 mg/kg/den, udržovací 0,3–1 mg/kg/den, maximum 2 mg/kg/den. Některé děti reagují na klobazam podrážděností, zejména děti s poruchami pozornosti a hyperaktivitou. Za nežádoucí účinky je často zodpovědný N-desmethyl-clobazam, metabolit klobazamu, proto je v případě nežádoucích účinků vhodné vyšetřit hladinu obou.

## Stiripentol

Stiripentol byl schválen pro Evropskou unii v roce 2007 a přinesl velmi zásadní zlepšení pro pacienty, protože v kombinaci s valproátem a klobazamem významně snížil počet

protrahovaných záchvatů a epileptických států u pacientů se DS (Thanh et al., 2002). Tento efekt byl pozorován i v souboru 131 pacientů mladších 2 let, kdy kromě statisticky významného snížení frekvence tonicko-klonických záchvatů delších 5 minut došlo také k vymizení epileptického statu (trvání > 30 minut) v 55 % případů (Chiron et al., 2023). Efekt léčby stiripentolem přetrvává do dospělosti, zejména pokud byla léčba kombinací valproát + klobazam + stiripentol zahájena již v dětském věku (Chiron et al., 2018). Stiripentol působí jako pozitivní alosterický modulátor GABA-A receptorů, ale na jiném místě než benzodiazepiny, z čehož plyne jejich aditivní efekt. Navíc stiripentol zvyšuje plazmatickou koncentraci klobazamu i norklobazamu cestou inhibice CYP enzymů. Dále blokuje napětově řízené sodíkové a kalciové kanály a inhibuje laktát dehydrogenázu (Bacq et al., 2024). Startovací dávka je 20 mg/kg/den, maximum 50 mg/kg/den, navyšování by mělo proběhnout po týdnech. U adolescentů a dospělých obvykle stačí 20–25 mg/kg/den. Podává se 2–3× denně, měl by se podávat s jídlem, ale nikoliv s mléčnými výrobky či džusy. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou somnolence a pokles apetitu, je nutné kontrolovat i počet leukocytů. Stiripentol zvyšuje plazmatickou hladinu klobazamu i valporátu, a proto může být nutné snížení jejich dávek (Strzelczyk et Schubert-Bast, 2022).

## Fenluramin

Fenfluramin je pro léčbu syndromu Dravetové v EU dostupný od r. 2020. Ovlivňuje serotoninergní dráhy v mozku. Studie na vysoce farmakorezistentních pacientech ukázala významnou redukci (38–68 % vs. 5–12 % u placeba) počtu konvulzivních záchvatů, prodloužení intervalu mezi záchvaty a celkové zlepšení stavu pacientů. Asi u 50 % pacientů se po zavedení léčby fenfluraminem daří vysadit některý z již podávaných protizáchvatových léků. Startovací dávka je 0,2 mg/kg/den, v kombinaci se stiripentolem maximum 0,4 mg/kg/den, max. 17 mg/den a 0,7 mg/kg/den, max. 26 mg/den bez stiripentolu (Strzelczyk et Schubert-Bast, 2022). Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únava a pokles apetitu. Každý pacient musí před zahájením léčby absolvovat

echokardiografické vyšetření, aby se stanovil výchozí stav srdečních chlopní. Echokardiografické monitorování se má provádět každých šest měsíců během prvních dvou let léčby a poté jednou za rok. Nežádoucí účinky na srdeční chlopně u DS nebyly před uvedením na trh reportovány. Dle aktuálního Souhrnu údajů o přípravku Fintepla byla během postmarketingového sledování hlášena plicní arteriální hypertenze u dítěte spojená s fenfluraminem (v dávce 10,12 mg/den) podávaným k léčbě syndromu Dravetové. Pacient fenfluramin vysadil a nežádoucí účinek po vysazení vymizel.

## Kanabidiol

Vysoce purifikovaný lékařský kanabidiol je indikovaný k léčbě syndromu Dravetové a Lennoxova-Gastautova syndromu v komedikaci s klobazamem u dětí nad dva roky. Efekt dlouhodobé terapie kanabinoidy na vývoj mozku a chování je zatím nejasný. Mechanismus účinku se od ostatních protizáchvatových léků liší. Moduluje intracelulární kalcium a inhibuje vychytávání adenosinu. V proběhlé studii na farmakorezistentní skupině pacientů se DS byla redukce záchvatů výraznější u pacientů léčených současně i klobazamem; proto výše uvedená indikační omezení. Kanabidiol také zlepšil celkový stav pacientů (hodnocený pomocí Caregiver Global Impression of Change) a zvýšil počet bezzáchvatových dnů. Startovací dávka je 5 mg/kg/den ve dvou dávkách, udržovací dávka 10 mg/kg/den, maximum 20 mg/kg/den, navyšování o 5 mg/kg/den by mělo proběhnout vždy po 1 týdnu. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou somnolence, únava, průjem a pokles apetitu. Je nutné sledovat hladinu klobazamu a jeho metabolitu a případně snížit dávku (Strzelczyk et Schubert-Bast, 2022).

## Topiramát

Topiramát je širokospektrý protizáchvatový lék, jehož mechanismus účinku není přesně znám, předpokládá se vliv na napětově řízené sodíkové a kalciové kanály, posílení GABAergní inhibice, potlačení glutamát zprostředkované neurotransmise (inhibicí AMPA a kainátových receptorů) a snížení aktivity karboanhydrázy. Startovací dávka je 1–2 mg/kg/den ve dvou dávkách, udržovací dávka 5–10 mg/kg/den. Pomalá titrace sníží

nežádoucí účinky, kterými jsou somnolence, únava, vertigo, nechutenství. Může vést ke zhoršení řeči, hypertermii a oligohidróze a výskytu ledvinných kamenů. Ačkoliv není v mezinárodních doporučeních v první ani druhé linii léčby, je přesto jedním z pěti nejčastěji předepisovaných léků u DS v Německu a v USA je podáván stejně často jako stiripentol (Dravet et Guerrini, 2023).

## Léčba komorbidit

Vzhledem ke komplexní povaze syndromu Dravetové to nejsou jen záchvaty, které je třeba léčit. Studie Chemaly a spol. (Chemaly et al., 2021) zkoumala ve třech evropských státech, co je opravdu důležité pro pacienty se DS a jejich rodiny. Je to kromě snížení počtu záchvatů také zlepšení chování, komunikace, řeči, spánku, denních aktivit a motorických funkcí.

Mentální deficit se u dětí se DS začne objevovat ve druhém roce života. Obvykle nedochází k regresu, ale postupem času se rozevírají nůžky mezi kalendářním a mentálním věkem dítěte. Ještě než se objeví mentální deficit, jsou již detekovatelné centrální poruchy vizu. Později jsou přítomné problémy s vizuálně-prostorovou orientací (Battaglia et al., 2016).

Porucha pozornosti je u DS velmi častá. Léčba psychostimulancii je možná a hodnocená jako přínosná (Wirrel et al., 2022).

Autismus nebo alespoň autistické rysy jsou u dětí se DS časté. V souboru 41 pacientů ve věku 2–19 let splnilo DSM-25 kritéria pro autismus 25 pacientů. Těžký mentální deficit s sebou nesl těžší autistický fenotyp (Reilly et al., 2023). Včasná detekce psychiatrických komorbidit umožňuje cílenou behaviorální terapii a správné vzdělávání.

Mozečkový syndrom s ataxií a nestabilní chůzí vyžaduje včasnou a trvalou ergoterapii a rehabilitaci. Vhodné jsou léčebné lázeňské pobyty.

Údaje o léčbě poruchy chůze charakteru „croach gait“ levodopou nejsou jednotné, poslední studie devíti pacientů ve věku 6 až 20 let uvádí zlepšení chůze při léčbě levodopou (Suzuki et al., 2024).

Porucha spánku je přítomná až u 70 % dětí (Licheni et al., 2018). Více než polovina pacientů má záchvaty ve spánku. Problémem je usínání i udržení kontinuity spánku, efektivní

# The big little things

made possible,  
in Dravet syndrome and  
Lennox-Gastaut syndrome

**Před léčbou jsme ho ani nemohli vzít z domu do auta bez záchvatu. Místo počítání záchvatů teď počítáme západy slunce.**

**Zkušenost jednoho z našich pacientů léčených přípravkem Fintepla<sup>®</sup>.\***

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

#### Zkrácená informace o přípravku

**Fintepla 2,2 mg/ml perorální roztok. Složení:** Jeden ml obsahuje fenfluraminum 2,2 mg (jako fenfluraminum hydrochloridum 2,5 mg). **Indikace:** Léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové a Lennoxovým-Gastautovým syndromem jako další antiepileptikum 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 (dětí od 2 let) a dospělá populace: Bez stíripentolu:** 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 stíripentolem:** 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) - neuplatňuje se, maximální doporučená dávka - 17 mg (8,6 mg dvakrát denně, tj. 4,0 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) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (udržovací dávka) - 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 podávaným 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 serotonergní neurotransmiterové systémy. Při podezření na serotoninový syndrom je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Fintepla a/nebo jinými serotonergními přípravky. **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 induktorů CYP1A2 a CYP2B6.** Souběžně podávání se silnými induktory CYP1A2 nebo CYP2B6 snižuje plazmatické koncentrace fenfluraminu, což může snížit účinnost fenfluraminu - více v SmPC. **Účinek inhibitorů CYP1A2 nebo CYP2D6.** 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 kojené děti nelze vyloučit. Nebyly zaznamenány žádné účinky fenfluraminu na lidskou fertilitu při klinických dávkách až 104 mg/den. **Nežádoucí účinky: Syndrom Dravetové: Velmi časté:** 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, vyrážka, pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina prolaktinu k krvi. **Lennoxův-Gastautův syndrom: Velmi časté:** snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, zvracení, únava, časté: bronchitida, chřipka, pneumonie, agresivita, epileptický záchvat, status epilepticus, letargie, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, vyrážka, zvýšená hladina prolaktinu v krvi, pokles tělesné hmotnosti. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření: do 3 měsíců. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. 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:** 25. 7. 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.**

\*Názor pečovatелů poskytnutý UCB: pacienti se syndromem Dravetové a LGS.

je podávání melatoninu, zkušenosti s u nás nedostupným perorálním klonidinem jsou i ve světě minimální (Wirrel et al., 2022).

## Očkování

Pacienti se DS by měli být řádně očkováni dle očkovacího kalendáře. Doporučuje se preventivní podávání antipyretik po očkování (Wirrel et al., 2022). Howell et al. (2023) upozorňují na zvýšené riziko neurologických komplikací (zmnožení záchvatů, status epilepticus, úmrtí) při infekci chřipkou u dětí se

DS, a proto doporučují pravidelné očkování proti influenze.

## Závěr

Komplexní péče o pacienta se syndromem Dravetové zahrnuje „cure and care“ (léčbu a péči) a vyžaduje spolupráci rodiny, lékaře a dalších specializovaných odborníků tak, aby pacient i jeho rodina měli co nejlepší kvalitu života. Multidisciplinární péče má být poskytnuta jak při stanovení diagnózy, tak v průběhu léčby záchvatů

a zvládání komorbidit (Granata, 2011). Dostupnost multidisciplinární péče je v různých oblastech ČR velmi odlišná. Chybí i koordinátoři péče, jejich funkci v posledních letech supluje svépomocná organizace Epicana, z. ú. (www.epicana.cz), která sdružuje rodiny dětí trpících závažnou epilepsií (ve velké míře syndromem Dravetové). Stejně jako jiné rodičovské iniciativy v zahraničí, tak i Epicana u nás pomáhá rodinám se sdílením informací i zkušeností s péčí o děti se syndromem Dravetové.

## LITERATURA

1. Bacq A, et al. An Update on Stiripentol Mechanisms of Action: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2024 Apr;41(4):1351-1371. doi: 10.1007/s12325-024-02813-0.
2. Battaglia D, Ricci D, Chieffo D, Guzzetta F. Outlining a core neuropsychological phenotype for Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2016 Feb;120:91-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015. 11. 020.
3. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2006 Jun;5(6):488-92. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70446-X.
4. Brunklaus A, Brünger T, Feng T, et al. The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain.* 2022 Nov 21;145(11):3816-3831. doi: 10.1093/brain/awac210.
5. Claes L, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet.* 2001 Jun;68(6):1327-32. doi: 10.1086/320609.
6. Djémié T, Weckhuysen S, von Spiczak S, et al.; EuroEPI-NOMICS RES Dravet working group. Pitfalls in genetic testing: the story of missed SCN1A mutations. *Mol Genet Genomic Med.* 2016 Apr 14;4(4):457-64. doi: 10.1002/mgg3.217.
7. Dravet Ch, Guerrini R. Dravet syndrome. *John Libbey Eurotext.* 2023; 179 s. ISBN 978-2-7420-1653-2.
8. Granata T. Comprehensive care of children with Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:90-4. doi: 10.1111/j. 1528-1167.2011.03011.x.
9. Howell KB, Butcher S, Schneider AL, et al. Complications of Influenza A or B Virus Infection in Individuals With SCN1A-Positive Dravet Syndrome. *Neurology.* 2023 Jan

- 24;100(4):e435-e442. doi: 10.1212/WNL.0000000000201438.
10. Chemaly N, Kuchenbuch M, Teng T, et al. A European pilot study in Dravet Syndrome to delineate what really matters for the patients and families. *Epilepsia Open.* 2024 Feb;9(1):388-396. doi: 10.1002/epi4.12557.
11. Chiron C, Helias M, Kaminska A, et al. Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood? *Epilepsia.* 2018 Sep;59(9):1705-1717. doi: 10.1111/epi.14536.
12. Chiron C, Chemaly N, Chancharme L, Nabbout R. Initiating stiripentol before 2 years of age in patients with Dravet syndrome is safe and beneficial against status epilepticus. *Dev Med Child Neurol.* 2023 Dec;65(12):1607-1616. doi: 10.1111/dmcn.15638.
13. Licheni SH, McMahon JM, Schneider AL, et al. Sleep problems in Dravet syndrome: a modifiable comorbidity. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Feb;60(2):192-198. doi: 10.1111/dmcn.13601.
14. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2002;16(10):669-94. doi: 10.2165/00023210-200216100-00003.
15. Reilly C, Bjurulf B, Hallböök T. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorder in children with Dravet syndrome: A population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2024 Apr 26. doi: 10.1111/dmcn.15937.
16. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs.* 2022 Mar;36(3):217-237. doi: 10.1007/s40263-022-00898-1.

17. Sullivan J, Benítez A, Roth J, et al. A systematic literature review on the global epidemiology of Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: Prevalence, incidence, diagnosis, and mortality. *Epilepsia.* 2024 May;65(5):1240-1263. doi: 10.1111/epi.17866.
18. Scheffer IE. The fascinating phenotypic spectrum of SCN1A gain-of-function epilepsies. *Epilepsia.* 2023 May;64(5):1348-1350. doi: 10.1111/epi.17562.
19. Suzuki T, Natsume J, Ito Y, et al. Effect of levodopa on pathological gait in Dravet syndrome: A randomized crossover trial using three-dimensional gait analysis. *Epilepsia.* 2024 May;65(5):1304-1313. doi: 10.1111/epi.17888.
20. Symonds et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain.* 2019; 142; 2303-2318. doi:10.1093/brain/awz1952318.
21. Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, et al. Efficacité et tolérance à long terme du stiripentol dans le traitement de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet) [Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome)]. *Arch Pediatr.* 2002 Nov;9(11):1120-7. French. doi: 10.1016/s0929-693x(02)00090-8. PMID: 12503502.
22. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2022 Jul;63(7):1761-1777. doi: 10.1111/epi.17274.
23. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022 Jun;63(6):1349-1397. doi: 10.1111/epi.17239.

# Chirurgická terapie spontánní intrakraniální hypotenze

MUDr. Václav Vybíhal, Ph.D.<sup>1,2</sup>, MUDr. Martin Plevko<sup>1,2</sup>, doc. MUDr. Miloš Keřkovský, Ph.D.<sup>3,4</sup>,  
MUDr. Tereza Janáčková<sup>3,4</sup>, MUDr. Hana Pikulová<sup>1,2</sup>, doc. MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.<sup>1,2</sup>,  
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neurochirurgická klinika, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>2</sup>Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno

<sup>3</sup>Klinika radiologie a nukleární medicíny, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>4</sup>Klinika radiologie a nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Brno

Spontánní intrakraniální hypotenze je charakterizovaná ortostaticky vázanými bolestmi hlavy vznikajícími při samovolném úniku mozkomíšního moku do extradurálního prostoru. Magnetická rezonance má zásadní význam v diagnostice díky řadě typických znaků vyskytujících se u tohoto onemocnění u převážné většiny pacientů. Druhým krokem je identifikace místa úniku mozkomíšního moku, což vyžaduje již speciální diagnostické zobrazovací metody a techniku vyšetření. Spontánní intrakraniální hypotenze může i samovolně vymizet. Její léčba je především konzervativní a spočívá v klidovém režimu, objemové terapii a podávání analgetik. Na pomezí konzervativního a invazivního postupu je aplikace epidurální krevní zátky. Pokud tyto postupy nejsou úspěšné a je jasně identifikované místo úniku mozkomíšního moku, je indikována chirurgická terapie. V případě longitudinální durální trhliny její identifikace a uzávěr, u meningeálního divertiklu jeho ošetření s případnou plastikou u větší durální ektázie, přerušení likvoro-venózní fistuly, popřípadě lumbální durální rekonstrukční operace.

**Klíčová slova:** spontánní intrakraniální hypotenze, durální trhlina, meningeální divertikl, likvoro-venózní fistula, chirurgická léčba.

## Surgical treatment of spontaneous intracranial hypotension

Spontaneous intracranial hypotension is characterized by postural headaches arising from leakage of cerebrospinal fluid without any previous insult into the extradural space. Magnetic resonance is of fundamental importance in the diagnosis of the disease due to a number of typical signs occurring in this disease in the vast majority of patients. The second step is the identification of the location of the cerebrospinal fluid leak, which requires special diagnostic imaging methods and examination techniques. Spontaneous intracranial hypotension can also disappear spontaneously. Its treatment is primarily conservative and consists of rest, volume therapy and administration of analgesics. The application of an epidural blood patch is on the border between conservative and invasive treatments. If these procedures are not successful and the site of cerebrospinal fluid leakage is clearly identified, the surgical treatment is indicated. In the case of a longitudinal dural tear, its identification and closure is performed, in the case of a meningeal diverticulum, its closure with possible duraplasty in patients with a larger dural ectasia is made, cutting off a CSF-venous fistula, or lumbar dural reconstruction surgery.

**Key words:** spontaneous intracranial hypotension, dural tear, meningeal diverticulum, CSF-venous fistula, surgical treatment.

### 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 18<sup>th</sup> 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:

VV – 50 %, MP – 10 %, MK – 10 %, TJ – 10 %, HP – 10 %, PF – 5 %, MS – 5 %

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(5):373-378

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.004>

Článek přijat redakcí: 13. 11. 2023

Článek přijat k publikaci: 11. 1. 2024

MUDr. Václav Vybíhal, Ph.D.

vybihal.vaclav@fnbrno.cz

## Úvod

Spontánní intrakraniální hypotenze (SIH) je klinický stav charakterizovaný ortostaticky vázanými bolestmi hlavy vznikajícími sekundárně při samovolném úniku mozkomíšního moku (MM) do extradurálního prostoru (Schievink et al., 2008). Onemocnění poprvé popsal německý neurolog Georges Schaltenbrand v roce 1938 a nazval ho hypoliqorrhoea. Zatím jediným známým predisponujícím faktorem jsou hereditární onemocnění pojivové tkáně (Marfanův syndrom, Ehlers-Dunlosův syndrom nebo polycystické onemocnění ledvin) (Reinstein et al., 2013). SIH je poddiagnostikované onemocnění, jehož incidence je uváděna 5 na 100 000 obyvatel/rok a průměrný věk manifestace je 40 až 50 let s převahou postižení žen (1,5 : 1) (Schievink et al., 2008).

## Klinický obraz

Nejčastějším a typickým příznakem jsou ortostaticky vázané bolesti hlavy (Tab. 1) (IHS, 2018), které se zhoršují ve stoji. Mohou vzniknout v různém časovém intervalu po vertikalizaci, někdy i během několika sekund, ale nejpozději do jedné hodiny (Schievink et al., 2008). Bolesti hlavy bývají difúzní nebo lokalizované, nejčastěji okcipitálně nebo subokcipitálně, a mohou být doprovázené řadou konkomitantních příznaků, které lze rozdělit na čtyři hlavní skupiny (Tab. 2). Nejčastěji se setkáváme s bolestí šíje doprovázené ztuhlostí, závratí, nauzeou nebo zvracením, které se vyskytují asi u poloviny nemocných (Sobczyk et al., 2023).

## Patofyziologie

Lebeční dutina je podle Monro-Kellieho hypotézy rigidní schránka fixního objemu, ve které se nacházejí tři nestlačitelné kompartmenty: mozková tkáň, krev a mozkomíšní mok. Dojde-li ke změně objemu některého z nich, musí dojít ke změně dalšího kompartmentu, má-li zůstat tlak uvnitř lebky stacionární. Snížený objem MM, který je zapříčiněn jeho únikem v páteřním kanálu, pak kompenzatorně vede k dilataci žilního systému a poklesu mozku kaudálním směrem. Tyto patofyziologické mechanismy se výrazně zhoršují gravitací, kdy je pacient ve vzpřímené poloze a dochází k výraznějšímu úniku MM a nadměrné žilní drenáži. Pokles mozku způsobuje trakci nociceptivních struktur projevující se typickými

**Tab. 1.** Diagnostická kritéria bolestí hlavy spojených s nízkým tlakem mozkomíšního tlaku podle ICHID-3 z roku 2018

A	Jakákoliv bolest hlavy splňující kritéria bodu C
B	Nejsou známé příčiny úniku mozkomíšního tlaku ani traumatické ani procedurální Otevírací tlak při lumbální punkci menší než 60 mm vodního sloupce a/nebo Známky úniku mozkomíšního moku na zobrazovacích metodách
C	Bolesti hlavy vyvíjející se v časové souvislosti s nízkým tlakem mozkomíšního tlaku nebo jeho únikem, popřípadě vedoucí k jeho objevení
D	Nelze lépe vysvětlit jiným typem bolesti hlavy

**Tab. 2.** Klinické příznaky spontánní nitrolební hypotenze

Typ symptomů	Symptomy	Mechanismus vzniku
Celkové	Ortostatická cefalea  Bolest krku nebo jeho ztuhnutí, nauzea, zvracení, závratě	Posun mozku aktivující struktury citlivé na bolest Iritace meningeálních obalů
Porucha hlavových nervů	Rozmazaný vizus nebo deficit zorného pole Diplopie  Bolest tváře nebo její necitlivost Spazmus nebo slabost tvářových svalů Dysgeuzie  Fonofobie, tinnitus	Tlak posunutého mozku na chiasma a optické nervy Dysfunkce n. abducens, vzácně n. oculomotorius nebo n. trochlearis Dysfunkce n. trigeminus Dysfunkce n. facialis  Dysfunkce n. glossopharyngeus nebo chorda tympani Dysfunkce n. vestibulocochlearis
Těžké intrakraniální	Kognitivní dysfunkce  Ataxie Stupor, koma	Lehká demence nebo minimální kognitivní deficit způsobený chronickými subdurálními hematomy  Cerebellární herniace Posun mozku způsobující diencefalickou herniaci
Spinální	Bolesti páteře Radikulopatie  Myelopatie	Iritace meningeálních obalů v místě úniku mozkomíšního moku Napnutí nervového kořene nebo dilatace epidurálních žilních pletení Výrazný únik mozkomíšního moku

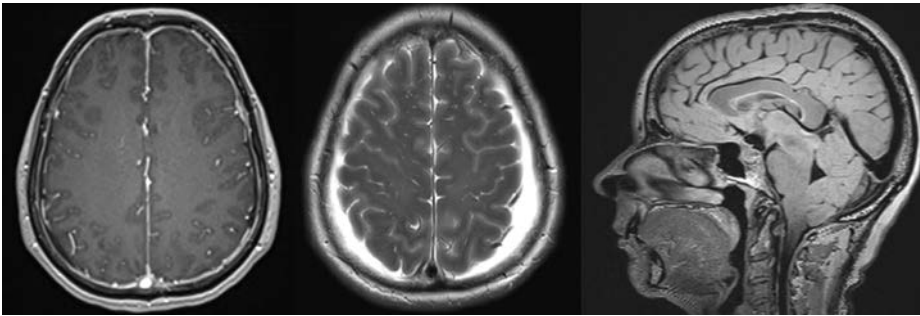
*Upraveno podle: Sobczyk P, Bojarski P, Sobstyl M. Surgical management of spontaneous intracranial hypotension syndrome: a literature review. Neurol Neurochir Pol. 2023;57(2):151-159*

potřizemi s ortostatickou složkou. Trakce dalších nervových struktur je pak příčinou celé škály různých příznaků onemocnění (Pertehh et al., 2021). Druhým zmiňovaným patofyziologickým mechanismem je tzv. hydrostatický indiferentní bod – místo nulového tlaku vzhledem k tlaku atmosférickému, který bývá fyziologicky nejčastěji v oblasti krční páteře, popřípadě horní hrudní páteře. Tlak měřený v tomto bodě bude stejný vleže i ve vzpřímené poloze. Ve stoji je fyziologicky intrakraniální tlak mírně negativní. U SIH dochází k posunu bodu nulového tlaku kaudálním směrem, což vede ke zvýšenému úniku MM ve vzpřímené poloze a zvýšení negativního tlakového gradientu. Ten se vyrovnává v poloze na zádech, kdy dochází k menšímu úniku MM a redukci bolestí hlavy (Kranz et al., 2018). Zmiňován je i vliv spinální compliance, protože může mít vliv na množství přesunutého MM ve vzpřímené poloze. U SIH díky vyšší poddajnosti dochází k přesunu

významně vyššího objemu MM do spinálního prostoru (Goldberg et al., 2021).

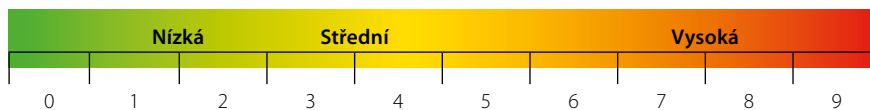
Příčinou úniku MM je longitudinální durální trhlinka, meningeální divertikl nebo přímá likvoro-venózní fistula (LVF), popřípadě žádná přesně definovaná kategorie (Beck et al., 2018). Nejčastější příčinou úniku MM bývají longitudinální durální trhliny většinou v rozsahu do jednoho centimetru. Často bývají způsobené malým diskogenním kostním úlomkem s ostrým hrotem, který poškodí míšní pleny (Beck et al., 2016). Meningeální divertikly mohou způsobovat také únik MM, ale lze se s nimi setkat i u zdravých jedinců. Nejzranitelnějším místem pro vznik symptomatického meningeálního divertiklu je prolabující arachnoidea přes durální dehiscenci v oblasti nervového kořene. Za nejméně častou příčinu SIH je považována LVF. Na rozdíl od SIH vzniklé na podkladě durálních trhlin a meningeálních divertiklů nedochází u LVF ke vzniku depa MM v epidurálním prostoru, což ztěžuje

**Obr. 1.** Magnetická rezonance mozku u pacientky se spontánní nitrolební hypotenzí. Na snímcích z magnetické rezonance mozku je vidět vlevo na T1-vážené sekvenci pachymeningeální sycení po podání kontrastní látky. Uprostřed na snímku v T2-vážené sekvenci se zobrazují oboustranné hygromy. Na snímku vpravo v T2-FLAIR sekvenci jsou znázorněny distendované žilní splavy a obraz povislého mozku



**Tab. 3.** Skóre spontánní nitrolební hypotenze založené na MR vyšetření mozku. Skóre spontánní nitrolební hypotenze založené na MR vyšetření mozku je vypočítáno součtem jednotlivých hlavních (2 body) a vedlejších kritérií (1 bod). Součet může být v rozsahu 0 až 9 bodů. Pacienti s počtem bodů 2 a méně mají nízkou pravděpodobnost, se 3 a 4 body střední pravděpodobnost a s 5 a více body vysokou pravděpodobnost úniku mozkomíšního moku v páteřním kanále

		Skóre
Hlavní	Dilatace venózních sinů	2
	Pachymeningeální sycení	2
	Supraselární cisterna ( $\leq 4$ mm)	2
Vedlejší	Subdurální tekutinová kolekce	1
	Prepontinní cisterna ( $\leq 5$ mm)	1
	Mamillopontinní vzdálenost ( $\leq 6,5$ mm)	1



Upraveno podle: Dobrocky T, Häni L, Rohner R, et al. Brain Spontaneous Intracranial Hypotension Score for Treatment Monitoring After Surgical Closure of the Underlying Spinal Dural Leak. Clin Neuroradiol 2022;32:231-238. <https://doi.org/10.1007/s00062-021-01124-z>.

diagnostiku. LVF díky abnormálnímu spojení mezi spinálním subarachnoidálním prostorem a přilehlými paraspinálními žilami umožňují neregulovaný přestup MM do žilního systému. Tok MM do žilního systému je jednosměrný, což je dáno tím, že tlak MM je udržován na vyšší úrovni než žilní tlak (Schievink et al., 2014). LVF jsou typicky lokalizovány v hrudní páteři s maximálním výskytem v oblasti Th7-12, méně často se vyskytují v dolní krční nebo horní bederní oblasti.

Snížený tlak MM je možné verifikovat pomocí lumbální punkce, kdy by měl být otevírací tlak vleže na boku méně než 60 mm vodního sloupce. Nicméně někteří autoři upozorňují, že ani při vyšším otevíracím tlaku by neměla být SIH zcela vyloučena (Yao et al., 2016).

## Zobrazovací metody

Výpočetní tomografie (CT) mozku bývá nejčastěji prvním vyšetřením, které je akutně provedeno u pacientů s bolestmi hlavy. V případě SIH může CT zobrazit bilaterální subdurální kolekce, zaniklé bazální cisterny a dislokaci

cerebelárních tonzil kaudálně. K přesnější diagnostice je nezbytné provedení magnetické rezonance (MR) s podáním kontrastní látky, která ukáže na mozku abnormality asi u 90 % pacientů (Kranz et al., 2016). Typickým nálezem jsou subdurální kolekce, difúzní pachymeningeální sycení (nejvíce senzitivní znak u SIH), distenze žilních splavů, překrvení hypofýzy, redukováná šíře pochvy zrakového nervu (je možné vyšetřit i transorbitální sonografií) a obraz povislého mozku (kaudální posun bazálních struktur mozku a mozkového kmene, sestup mozečkových tonzil) (Obr. 1). Podle těchto charakteristik bylo vytvořeno tzv. Bern skóre (skóre SIH založené na MR vyšetření mozku) sloužící k určení míry pravděpodobnosti úniku MM v páteřním kanálu, stanovení diagnózy SIH a také efektu její léčby (Tab. 3) (Dobrocky et al., 2019). Jeho využití v efektu léčby je ale jinými autory rozporováno, protože obraz tíže klinických potíží nekoreluje s nálezem na MR (Houk et al., 2023). Nicméně u některých pacientů může být MR obraz zcela normální včetně pacientů s chronickým únikem

MM. Nezbytné je provedení MR celé páteře jako první krok identifikace možného zdroje úniku MM, kde jsou nejčastějším nálezem longitudinální extradurální kolekce, především v oblasti cervikotorakálního přechodu. Pokud extradurální kolekce není nalezena, je velmi suspektní přítomnost LVF.

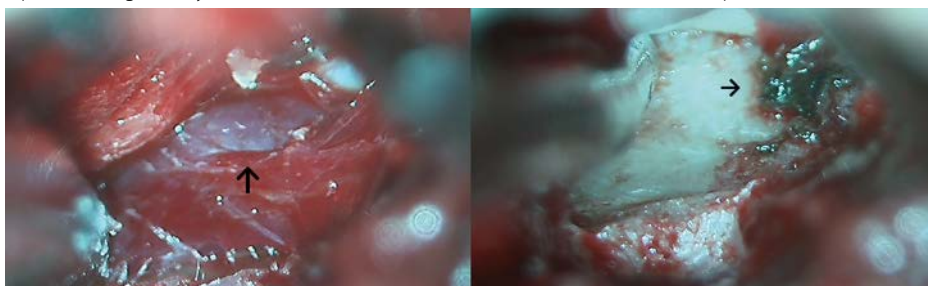
Další skupinou zobrazovacích vyšetření jsou vyšetření zaměřená na lokalizaci úniku MM. Jednou z nich je digitální subtrakční myelografie (DSM) založená na fluoroskopii s digitální subtrakcí s cílem detekovat místo rychlého úniku MM do extradurálního prostoru nebo žilního systému v případě LVF pomocí monitorování intratekálního průchodu kontrastní látky v reálném čase. Původně se vyšetření provádělo v pronační poloze, ale později se zjistilo, že daleko větší záchyt je v poloze na boku (15 % versus 74 %) s hlavou uloženu níže a tato technika se dnes stala standardní (Schievink et al., 2019). Srovnatelných výsledků bylo dosaženo také pomocí dynamické CT myelografie (DCTM) (Kranz et al., 2016). DCTM na rozdíl od standardní CT a MR myelografie umožňuje lokalizovat detekci místa úniku z durálního vaku i v případech, kdy nedochází k hromadění MM v epidurálním prostoru, nebo je naopak pro rychlý průtok defektem extratekální myelografický kontrastní materiál zobrazen na více etážích. Klíčovým faktorem pro zobrazení místa úniku MM je polohování pacienta do polohy na bocích. Poloha na boku má přibližně pětinašobnou výtežnost ve srovnání s polohou na zádech (Kranz et al., 2019 – 2). U nemocných bez nálezu epidurální tekutinové kolekce na spinální MR byla pomocí DCTM nalezena LVF v 50 % (Mamlouk et al., 2021). Výhodou DSM ve srovnání s DCTM je získání většího množství subtrakčních snímků za jednotku času, což přispívá k přesnější lokalizaci místa úniku hlavně v případě podezření na rychlý únik MM. Nevýhodou tohoto vyšetření je vyšší technická náročnost vyšetření a vysoké nároky na spolupráci pacientů v souvislosti s rizikem nedokonalé subtrakce obrazů v důsledku dechových pohybů. Z tohoto důvodu někteří autoři doporučují provádění DSM v celkové anestezii (Schievink et al., 2019).

DCTM je v naší nemocnici prováděno v jedné době v rozsahu celé páteře na obou bocích i na břicho díky zavedení zevní lumbální drenáže do prostoru L5/S1 před vyšetřením, což umožňuje frakcionovanou aplikaci jodové kontrastní

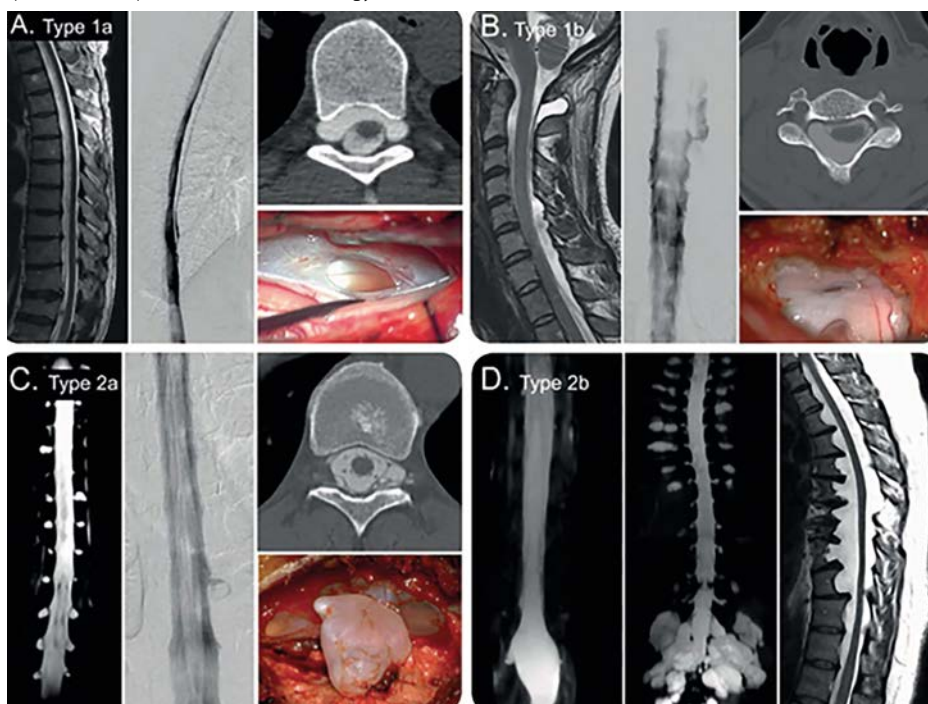
**Obr. 2.** *Dynamická CT myelografie páteřního kanálu.* Dynamická CT myelografie páteřního kanálu u pacientky se spontánní intrakraniální hypotenzí zobrazující likvoro-venózní fistulu v oblasti L1/2 vlevo. Pro vyšetření byl použit spektrální CT přístroj, zobrazení je v módu zvýrazněné denzity jódové kontrastní látky



**Obr. 3.** *Likvoro-venózní fistula (intraoperační pohled).* Likvoro-venózní fistula v oblasti kořene L2 vlevo (typ 3) po provedení parciální hemilaminektomie a foraminotomie (obrázek vlevo). Po jejím ošetření bipolární koagulací byla následně likvoro-venózní fistula discidována (obrázek vpravo)



**Obr. 4.** *Únik mozkomíšního moku typu 1 a 2 u spontánní intrakraniální hypotenze.* Příklady úniku mozkomíšního moku u pacientů se spontánní intrakraniální hypotenzí na zobrazovacích metodách a intraoperačními nálezy. Zdroj: Schievink WI, Maya MM, Jean-Pierre S, et al. A classification system of spontaneous spinal CSF leaks. Neurology. 2016;16;87(7):673-679. doi: 10.1212/WNL.0000000000002986



látky intratekálně těsně před provedením skenu v dané poloze. Vyšetření je také díky zavedené zevní lumbální drenáži možno provést ve všech třech polohách v rámci jednoho vyšetření (Obr. 2).

### Konzervativní terapie

Konzervativní terapie zahrnuje klid na lůžku, zvýšený příjem tekutin a kofeinu (Mehta et al., 2023). Podle literárních údajů velká část SIH odezní spontánně, ale přesnější údaje ani doporučené schéma nejsou známy. Efekt bývá především u lehkých nekomplikovaných průběhů. Léčba by měla být zahájena co nejdříve, protože s postupujícím efektem její účinnost klesá. Konzervativní terapie nebývá u LVF efektivní stejně jako aplikace epidurální krevní zátky (dlouhodobý efekt pouze u 4 %), i když bývá často použita jako metoda první volby (Konovalov et al., 2022).

### Epidurální krevní zátka

Při selhání konzervativní terapie bývá indikována epidurální krevní zátka (EKZ) spočívající v aplikaci vlastní krve pacienta do epidurálního prostoru, a to buď cíleně (v místě úniku MM), nebo slepě, nejčastěji v oblasti bederní páteře. EKZ komprimuje durální vak a vede ke zvýšení intraspinálního a intrakraniálního tlaku. Kromě toho také krevní koagulum uzavírá místo úniku MM a stimuluje zánětlivé změny vedoucí k zajištění defektu. Iničiálně se používá většinou 10–20 ml krve a v případě neúčinné aplikace se doporučuje zvýšit množství aplikované krve až na 100 ml, většinou rozděleně do dvou, popřípadě více úrovní. Limitem je vznik bolesti nebo radikulárních příznaků (Sobczyk et al., 2022). Alternativou k aplikaci EKZ je použití fibrinového lepidla místo autologní krve (Konovalov et al., 2022).

### Chirurgická terapie

Chirurgická terapie je indikována v případě selhání konzervativní terapie a kdy také nedošlo ke zlepšení po aplikaci minimálně dvou EKZ a je přesně identifikováno místo úniku MM na zobrazovacích metodách vhodné k chirurgickému řešení (Mehta et al., 2023; Cheema et al., 2023). U pacientů s LVF se vzhledem k neefektivnosti konzervativní terapie a aplikaci EKZ doporučuje zvažovat chirurgický výkon hned na začátku (Obr. 3). Podle typu úniku MM

je pak určován druh chirurgického výkonu s přihlédnutím k místu úniku MM a směru jeho toku (Tab. 4 a Obr. 4) (Sobczyk et al., 2022). Při úniku MM dorzálně nebo v oblasti nervových kořenů se doporučuje ošetření ze zadního přístupu pomocí laminektomie, hemilaminektomie nebo parciální hemilaminektomie (Beck et al., 2019). Ventrálně lokalizované úniky MM jsou chirurgicky náročnější a volba přístupu je také závislá na etáži, ve které k němu dochází. V oblasti krční páteře se přistupuje z předního přístupu pomocí diskektomie nebo korpektomie. Ventrální hrudní úniky MM vyžadují transdurální nebo transpedikulární přístup a ventrální lumbální netěsnosti zadní přístup mezi nervovými kořeny (Sobczyk et al., 2022). Zmiňovány jsou i minimálně invazivní techniky využívající tubulárních retraktorů k paradurálnímu a transdurálnímu uzávěru místa úniku MM za zadního přístupu pokrývající celý durální vak v rozsahu 360° (Beck et al., 2019). Další alternativou je provedení intradurální extrarachnoidální bezsuturové techniky s laminoplastikou, kdy po incizi dury je místo úniku MM překryto goretexovou záplatou v dostatečném rozsahu (Kamenova et al., 2021). Většina pacientů je po neurochirurgické terapii bez potíží nebo jsou jejich potíže významně zmírněny. Operační řešení se považuje u nemocných se strukturálními abnormalitami nebo prokázaným místem úniku MM za efektivní (úspěšnost 82–100 %) a bezpečné (Sobczyk et al., 2022).

U pacientů s LVF je standardní terapií její chirurgická ligace. Nejčastěji se používá ligace celého nervového kořene k vyřazení LVF nebo také pouze její ošetření bipolární koagulací, popřípadě naložení aneuryzmatické cévní svorky. Kompletní vymizení příznaků se popisuje asi u 70 % pacientů a částečné zlepšení u dalších 20 %. Recidivy jsou popisovány u 6 % nemocných (Konovalov et al., 2022). Zmíněna je v literatuře i endovaskulární léčba, kdy při spinální venografii po katetrizaci vena azygos byla provedena selektivní embolizace drénujících žil pomocí Onyxu (Brinjikji et al., 2021).

## LITERATURA

1. Beck J, Ulrich CT, Fung C, et al. Diskogenic microspurs as a major cause of intractable spontaneous intracranial hy-

Tab. 4.

Typ úniku mozkomíšního moku u spontánní intrakraniální hypertenze	Charakteristika typu úniku mozkomíšního moku	Extradurální kolekce mozkomíšního moku	Preferovaná chirurgická modalita
Typ 1a	Ventrální únik MM, často díky poranění o okolní kostní abnormalitu	Ano	Identifikace durální trhliny mikroskopickou technikou a její uzávěr suturou nebo svalovým štěpem spolu s tkáňovým lepidlem
Typ 1b	Posterolaterální únik MM	Ano	Identifikace durální trhliny mikroskopickou technikou a její uzávěr většinou pomocí svalového štěpu spolu s tkáňovým lepidlem
Typ 2a	Signifikantní jednočetné nebo mnohočetné meningeální divertikly	Ano, ve 20 % případů nebo někdy přítomný rozšířený durální vak	Chirurgická léčba v případě mnohočetných meningeálních divertiklů je cílena na největší divertikl Uzavření divertiklu malým titanovým klipem V případě úniku MM přímá sutura nebo svalový štěp
Typ 2b	Komplexní meningeální divertikly nebo durální ektázie	Ano, ve 20 % případů nebo někdy přítomný rozšířený durální vak	V případě durální ektázie její pokrytí arteficiální durální náhradou
Typ 3	Přímá likvoro-venózní fistula	Ne	Jedna rozšířená žíla aplikací titanového klipu Ošetření sítě rozšířených žil pomocí elektrokauterizace
Typ 4	Úniky MM bez průkazu zobrazovací metodou nebo nespádající do specifikovaných typů	Ano, asi v 50 % případů	Lumbální durální redukční operace – resekce pruhu dury a její sutura z laminektomie. Manévr zvyšuje intrakraniální objem a tlak MM.

Upraveno podle: Sobczyk P, Bojarski P, Sobstyl M. Surgical management of spontaneous intracranial hypotension syndrome: a literature review. *Neurol Neurochir Pol.* 2023;57(2):151-159. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0076

## Závěr

SIH nepatří mezi častá onemocnění, ale je nutno na ni myslet v rámci diferenciální diagnostiky bolestí hlavy. Její diagnostika může být někdy obtížná, i když došlo k významnému zlepšení díky moderním zobrazovacím metodám. Druhým krokem v diagnostice je identifikace místa úniku MM, což vyžaduje již speciální diagnostické zobrazovací metody a techniku vyšetření, zejména v případech podezření na LVF. SIH může i samovolně vymizet, nebo je nutná konzervativní terapie, která spočívá v klidovém režimu, objemové terapii a podávání analgetik. Na pomezí konzervativ-

ního a invazivního postupu je aplikace EKZ. V případě jejich selhání při identifikovaném místě úniku je indikována chirurgická terapie, která je obecně považována za efektivní a bezpečnou. V případě longitudinální durální trhliny její identifikace a uzávěr, u meningeálního divertiklu jeho ošetření s případnou plastikou u větší durální ektázie, přerušení likvoro-venózní fistuly, popřípadě lumbální durální rekonstrukční operace. Pokud je prokázána LVF, měla by být chirurgická terapie indikována časně.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

potension. *Neurology.* 2016;87(12):1220-1226. doi: 10.1212/WNL.0000000000003122.

2. Beck J, Hani L, Ulrich CT, et al. Diagnostic challenges and therapeutic possibilities in spontaneous intracranial hypo-

tension. *Clin Transl Neurosci.* 2018;2(2):2514183X1878737. doi: 10.1177/2514183X18787371.

3. Beck J, Raabe A, Schievink WI, et al. Posterior approach and spinal cord release for 360° repair of dural defects in spontaneous intracranial hypotension. *Neurosurgery.* 2019;84(6):E345-E351. doi: 10.1093/neuros/nyy312.

4. Brinjikji W, Savastano LE, Atkinson JLD, et al. A novel endovascular therapy for CSF hypotension secondary to CSF-venous fistulas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021;42:882.

5. Dobrocky T, Grunder L, Breiding PS, et al. Assessing spinal cerebrospinal fluid leaks in spontaneous intracranial hypotension with a scoring system based on brain magnetic resonance imaging findings. *JAMA Neurol.* 2019;76:580-587. doi:10.1001/jamaneuro.2018.4921.

6. Goldberg J, Häni L, Jesse CM, et al. Spontaneous intracranial hypotension without CSF leakage-concept of a pathological cranial to spinal fluid shift. *Front Neurol.* 2021;12:760081. doi: 10.3389/fneur.2021.760081.

7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.

8. Houk JL, Morrison S, Peskoe S, et al. Validity of the Bern score as a surrogate marker of clinical severity in patients with spontaneous intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2023;44(9):1096-1100. doi: 10.3174/ajnr.A7962.

9. Cheema S, Anderson J, Angus-Leppan H, et al. Multidisciplinary consensus guideline for the diagnosis and management of spontaneous intracranial hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023;94(10):835-843. doi: 10.1136/jnnp-2023-331166.

10. Kamenova M, Schaeren S, Wasner MG. Intradural extra-rachnoid sutureless technique combined with laminoplasty for indirect repair of ventral dural defects in spontaneous intracranial hypotension: technical note and case series. *Acta Neurochir (Wien).* 2021;163(9):2551-2556. doi: 10.1007/s00701-021-04868-2.

11. Konovalov A, Gadzhiagaev V, Vinogradov E et al. Surgical treatment efficacy of CSF-venous fistulas: systematic Review. *World Neurosurg.* 2022;161:91-96. doi: 10.1016/j.wneu.2022.02.036.

12. Kranz PG, Amrhein TJ, Schievink WI, et al. The „hyperdense paraspinale vein“ sign: a marker of CSF-venous fistula. *AJNR.* 2016;37:1379-1381.

13. Kranz PG, Amrhein TJ, Gray L. CSF venous fistulas in spontaneous intracranial hypotension: imaging characteristics on dynamic and CT myelography. *AJR* 2017; 209:1360-1366.

14. Kranz PG, Gray L, Amrhein TJ. Spontaneous intracranial hypotension: 10 myths and misperceptions. *Headache.* 2018;58(7):948-959.

15. Kranz PG, Gray L, Amrhein TJ. Decubitus CT myelography for detecting subtle CSF leaks in spontaneous intracranial hypotension. *AJNR.* 2019;40:754-756.

16. Lin PM, Clarke J. Spinal fluid-venous fistula: a mechanism for intravascular pantopaque infusion during myelography. Report of two cases. *J Neurosurg.* 1974;41:773-776.

17. Mamlouk MD, Ochi RP, Jun P et al. Decubitus CT myelography for CSF-venous fistulas: a procedural approach. *AJNR.* 2021;42:32-36.

18. Mehta D, Cheema S, Davagnanam I, et al. Diagnosis and treatment evaluation in patients with spontaneous intracranial hypotension. *Front Neurol.* 2023;14:1145949. doi: 10.3389/fneur.2023.1145949.

fneur.2023.1145949.

19. Perthen JE, Dorman PJ, Morland D, et al. Treatment of spontaneous intracranial hypotension: experiences in a UK regional neurosciences Centre. *Clin Med (Lond).* 2021;21(3):e247-e251. doi: 10.7861/clinmed.2020-0791.

20. Reinstein E, Pariani M, Bannykh S, et al. Connective tissue spectrum abnormalities associated with spontaneous cerebrospinal fluid leaks: a prospective study. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(4):386-390. doi: 10.1038/ejhg.2012.191.

21. Schievink WI, Maya MM, Jean-Pierre S, et al. Diagnostic criteria for spontaneous spinal CSF leaks and intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(5):853-856. doi: 0.3174/ajnr.A0956.

22. Schievink WI, Moser FG, Maya MM. CSF-venous fistula in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology.* 2014;83(5):472-473. doi: 10.1212/WNL.0000000000000639.

23. Schievink WI, Maya MM, Jean-Pierre S, et al. A classification system of spontaneous spinal CSF leaks. *Neurology.* 2016;16; 87(7):673-679. doi: 10.1212/WNL.0000000000002986.

24. Schievink WI, Maya MM, Moser FG, et al. Lateral decubitus digital subtraction myelography to identify spinal CSF-venous fistulas in spontaneous intracranial hypotension. *J Neurosurg Spine.* 2019;13:1-4. doi: 10.3171/2019.6.SPINE19487.

25. Sobczyk P, Bojarski P, Sobstyl M. Surgical management of spontaneous intracranial hypotension syndrome: a literature review. *Neurol Neurochir Pol.* 2023;57(2):151-159. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0076.

26. Yao LL, Hu XY. Factors affecting cerebrospinal fluid opening pressure in patients with spontaneous intracranial hypotension. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;18(7):577-585. doi: 10.1631/jzus.B1600343.

## 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.

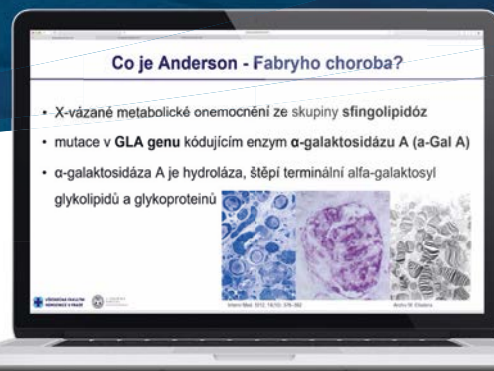
### POŘADATEL:

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](https://online.solen.cz)



# Fyzioterapie u pacientů s roztroušenou sklerózou s těžším neurologickým deficitem

Mgr. Klára Novotná, Ph.D.<sup>1,2,3</sup>, Bc. Veronika Knapová<sup>1</sup>, MUDr. Ingrid Menkyová, Ph.D.<sup>2,4</sup>,  
prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, DrSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika rehabilitačního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup>MS rehab, z. s.

<sup>4</sup>II. neurologická klinika LF UK a UNB v Bratislavě

Článek představuje možnosti rehabilitační péče (konkrétně fyzioterapie) u osob s roztroušenou sklerózou s těžkým neurologickým deficitem (EDSS  $\geq$  7,0). Teoretické poznatky jsou ilustrovány daty z naší pilotní studie domácí fyzioterapie u čtyř pacientů.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, fyzioterapie, domácí rehabilitace.

## Physiotherapy in patients with multiple sclerosis with more severe neurological deficit

The article presents the possibilities of rehabilitation care (specifically physiotherapy) for people with multiple sclerosis with severe neurological deficit (EDSS  $\geq$  7.0). Theoretical findings are illustrated with data from our pilot study of home physiotherapy in 4 patients.

**Key words:** multiple sclerosis, physiotherapy, home rehabilitation.

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní neurodegenerativní onemocnění s variabilními neurologickými projevy podle lokalizace zánětlivého poškození v centrálním nervovém systému. Míra neurologického postižení je individuálně různá od minimálních neurologických symptomů až po vážné omezení mobility (paraparéza až kvadruplegie). Podle dat z českého registru pacientů ReMuS je nejpočetnější skupinou zastoupených pacientů skupina s mírnou neurologickou disabilitou (EDSS 1.5 podle Kurtzkeho škály), kteří užívají imunomodulační léčbu tzv. první linie (REMUS, 2021). Bohužel však někteří pacienti i navzdory léčbě eskalačními imunomodulačními léky trpí těžším neurologickým deficitem. Část pacientů vyššího věku může mít také vyšší míru neurologického deficitu (vlivem nedostupnosti léčby v době počátku jejich onemocnění). Právě pro tyto pacienty je rehabilitační léčba velmi důležitá, avšak mnohdy je kvůli poruchám mobility a chybějícímu bezbariérovému přístupu běžných rehabilitačních zařízení obtížně dostupná. Ideální by byla zřejmě možnost domácí rehabilitace, ovšem ta je často z veřejného zdravotního pojištění nehrazená (nebo hrazená jen po velmi krátkou dobu) a také není ve všech regionech k dispozici. Avšak právě zahraniční studie naznačují, že symptomaticky orientovaná rehabilitační péče v domácím prostředí pacienta se získanou vyšší mírou neurologického postižení může pomoci udržet případně i mírně zlepšit jejich funkční status (Chi et al., 2020). U pacientů s RS však stále chybí dostatečně silné studie zaměřené na rehabilitaci osob s vyšší mírou EDSS (Khan et al., 2017).

Cílem naší pilotní studie tedy bylo ověřit proveditelnost a efekt domácího cvičení u osob s RS s vysokou mírou neurologického deficitu (odkázaných na pohyb na vozíku a s limitovanou hybností horních končetin).

Cílem naší pilotní studie tedy bylo ověřit proveditelnost a efekt domácího cvičení u osob s RS s vysokou mírou neurologického deficitu (odkázaných na pohyb na vozíku a s limitovanou hybností horních končetin).

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

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

### Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance 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.

### Conflict of interest:

Not applicable.

### Consent for publication:

Not applicable.

### Authors' contributions:

KN – Conceived of the study, wrote the manuscript; VK – Performed exercise with patients and collected the data; IM – Participated in the design of study, helped with the draft of manuscript; EKH – Helped with the draft of manuscript

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(5):379-382

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.076>

Článek přijat redakcí: 24. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 4. 12. 2023

Mgr. Klára Novotná, Ph.D.

novotna.klara.k@gmail.com

**Metodika**

Do studie byli zařazeni celkem čtyři pacienti s RS s těžkým neurologickým deficitem (podle škály EDSS  $\geq 7$ ). Kritériem zařazení byl kromě míry neurologického postižení také zájem o domácí cvičení a bydliště v Praze. Vzhledem k faktu, že se jednalo o pacienty s těžkým spasticko-paretickým postižením svalů všech končetin, byly terapie zaměřeny především na ovlivnění trupových svalů s cílem ovlivnění respiračních a posturálních funkcí. Fyzioterapeutické intervence probíhaly individuálně v místě bydliště v délce 1,5–2 hodiny (přizpůsobené podle aktuálního stavu pacienta). Celkem každý pacient absolvoval 6 těchto domácích fyzioterapií (podle individuálních možností během 6–7 týdnů). V rámci individuální fyzioterapie byla využívána kombinace více fyzioterapeutických metodik a technik (respirační fyzioterapie, prvky z PNF – proprioneuroceptivní facilitace, Bobath koncept, DNS – dynamické neuromuskulární stabilizace a Spiraldynamik). V úvodu terapie bylo vždy provedeno uvolnění svalů pomocí technik měkkých tkání, protažení svalů pomocí prodlouženého strečinku, případně mobilizace zablokovaných kloubů. Tyto techniky pro podporu svalové relaxace byly během cvičební jednotky kombinovány s aktivním cvičením, aby se předešlo nadměrné únavě pacientů. Aktivní cvičení bylo v některých případech ztíženo odporem cvičební gumy Theraband. Během terapie byli pacienti terapeutem upozorňováni a vedeni k napřimému držení těla a pro následnou autoterapii vybaveni brožurkou s vyobrazením jednotlivých cviků. Při terapii v domácím prostředí se fyzioterapeutka snažila navrhnout případné úpravy domácího prostředí pro usnadnění cvičení a běžných aktivit. Vzhledem k výši neurologického postižení byli pacienti již vybaveni potřebnými kompenzačními pomůckami pro mobilitu, ale na popud terapeuta si někteří pořídili nové pomůcky pro cvičení (míček, gumový pás – Theraband).

Efekt terapie byl hodnocen pomocí funkčních testů vyšetřujících posturální stabilitu: Functional reach (test funkčního dosahu horních končetin vsedě, hodnocen dosah v cm) a Test výdrže v sedu bez opory (hodnocena výdrž v sekundách). Síla dechových svalů byla měřena pomocí maximálních ústních nádechových a výdechových tlaků

**Obr. 1.** Edukace správného sedu na vozíku (z brožury: Cvičení pro pacienty s RS s těžším postižením se zaměřením na dech a posturu, dostupné v sekci Pro pacienty – Edukační materiály na webu [www.msrehab.cz](http://www.msrehab.cz))



**Obr. 2.** Ukázka cviků s therabandem pro domácí cvičení (z brožury: Cvičení pro pacienty s RS s těžším postižením se zaměřením na dech a posturu, dostupné v sekci Pro pacienty – Edukační materiály na webu [www.msrehab.cz](http://www.msrehab.cz))



**Tab. 1.** Charakteristika pacientů

	Pohlaví	Věk (roky)	Délka trvání onemocnění (roky)	Forma RS	Míra neurologického postižení (EDSS)
Pacient č. 1	žena	49	31	Sekundárně-progresivní	9,0
Pacient č. 2	muž	52	22	Sekundárně-progresivní	7,5
Pacient č. 3	muž	42	20	Progresivní relabující	8,0
Pacient č. 4	žena	42	16	Relaps remitentní	7,0

(přístrojem MicroRPM). Součástí vyšetření respiračních funkcí bylo také hodnocení dechového stereotypu a měření pohyblivosti hrudníku.

**Výsledky**

Do pilotní studie byli zařazeni čtyři pacienti s RS s těžším neurologickým deficitem (podle Kurtzkeho škály EDSS 7,0–9,0

průměrně 7,875). Jednalo se o dva muže a dvě ženy v průměrném věku 46,2 let (SD 4,3 let), s průměrnou dobou trvání onemocnění 23 let (SD 4,7 let). Podrobná charakteristika probandů je v tabulce 1.

Každý pacient absolvoval v domácím prostředí 6 fyzioterapií, které se zaměřovaly na instruktáž individuálně vhodných cviků pro zlepšení respiračních a posturálních

Tab. 2. Výsledky vyšetření pacientů

N = 4	Vyšetření fyzioterapeutem před terapií Průměr (SD)	Vyšetření fyzioterapeutem po terapii Průměr (SD)
Výdrž v sedu (sec)	9,75 (11,9)	16 (14)
Functional reach anterior (funkční dosah vpřed), cm	14,3 (4,9)	18,8 (5,9)
Functional reach lateral right (funkční dosah vpravo), cm	16,6 (8)	19,6 (5,4)
Functional reach lateral left (funkční dosah vlevo), cm	13,4 (9,7)	15,1 (9,5)
Svalová síla nádechových svalů (nádechový ústní tlak v cm H <sub>2</sub> O)	53,4 (15,9)	54,2 (19,3)
Svalová síla výdechových svalů (výdechový ústní tlak v cm H <sub>2</sub> O)	53,6 (15,4)	57,8 (18,2)

Tab. 3. Doporučená cvičení pro osoby s RS s vyšší disabilitou (upraveno podle Kalbové et al., 2020)

Míra neurologického postižení EDSS	
EDSS 7,0–7,5	<p>Celková délka denního cvičení 20–30 min souvislého cvičení (dle individuální kondice pacienta)</p> <p><b>Protahovací cvičení:</b> denně, svaly HK a DK ohrožené zkrácením, výdrž min. 30–60 sekund</p> <p><b>Cvičení HK:</b> posilování 3x týdně, cca 10 cviků, 10 opakování každého cviku až ve 3 sériích, odpočinek podle potřeby mezi jednotlivými cviky, využití elastických gum nebo závaží</p> <p>aktivní cvičení na rumpálovém ergometru/motomedu, 6x 3minutové cvičení (doporučená tepová frekvence 70 % maxima)</p> <p><b>Cvičení DK:</b> 2–5krát týdně trénink chůze alespoň pár kroků (podle možnosti), 3x týdně trénink stoje 30 min (možno využít vertikalizační stojan), trénink asistovaného šlapání (motomed) 3–5x týdně 30 min, posilování svalů DK cca 10 cviků, 10 opakování každého cviku až ve 3 sériích (vhodné využít funkční pohyby jako vstávání ze sedu, dřep apod.)</p> <p><b>Cvičení svalů středu těla:</b> 2x denně 4–5 opakování posilování břišních svalů (izometricky), 3–5 min denně tréninku stability trupu vsedě, několikrát denně (cca každé 2 hodiny) korekce postury sedu a výdrž v napřímené pozici 10–15 sekund</p> <p><b>Dechová cvičení:</b> denně cvičení s využitím odporu (využití odporové pomůcky jako např. EMST, Threshold), 3 série po 10 opakováních</p>
EDSS 8,0–8,5	<p>Celková délka cvičení 10–15 min. cvičení 3–7 dní v týdnu, přestávky podle potřeby (dle individuální kondice pacienta)</p> <p><b>Protahovací cvičení:</b> denně, svaly HK a DK ohrožené zkrácením, výdrž min. 30–60 sekund, s asistencí dle potřeby</p> <p><b>Cvičení HK:</b> posilování cca 10 cviků, 10 opakování každého cviku až ve 3 sériích, odpočinek podle potřeby mezi jednotlivými cviky, využití odporu při cvičení pokud zvládnou</p> <p><b>Cvičení DK:</b> trénink asistovaného stoje 2–3x denně v délce 1–2 minuty (možno využít vertikalizační stojan), 3x týdně trénink stoje 30 min. (možno využít vertikalizační stojan)</p> <p><b>Cvičení středu těla:</b> stejné jako EDSS 7,0</p> <p><b>Dechová cvičení:</b> stejné jako EDSS 7,0</p>
EDSS 9,0	<p>Celková délka cvičení cca 10 cvičení 3–7 dní v týdnu podle tolerance pacienta s přestávkami podle potřeby</p> <p><b>Dechová cvičení:</b> stejné jako EDSS 7,0</p> <p><b>Protahovací cvičení:</b> denně pasivní cvičení v plném rozsahu pohybu kloubů, zejména u struktur ohrožených zkrácením</p> <p>Cvičení aktivních pohybů, které zvládnou</p> <p>Možné využít také funkční elektrostimulaci pro udržení svalové hmoty a dobrého prokrvení</p>

Vysvětlivky: HK – horní končetiny, DK – dolní končetiny

ních funkcí. Efekt domácí fyzioterapie byl ověřen pomocí měření síly dechových svalů a funkčních testů stability sedu (modifikovaný Functional reach test a Test výdrže vsedě). Díky individuálnímu přístupu ke každému z pacientů došlo k mírnému zlepšení respiračních parametrů u testů hodnotících stabilitu sedu u všech pacientů, viz tabulka 2.

Pacienti, kteří se tohoto pilotního programu zúčastnili, jej hodnotili velmi pozitivně a oceňovali především individuální přístup fyzioterapeuta k jejich obtížím.

## Diskuze

Díky dostupné cílené imunomodulační léčbě RS je cílem neurologů dosažení tzv. kon-

ceptu NEDA (no evidence of disease activity), kdy je pacient bez klinických známek onemocnění (a podle nejnovějších verzí tohoto konceptu také bez projevů na magnetické rezonanci) (Giovannoni et al., 2015). Nicméně stále se v praxi setkáváme s pacienty, kterým imunomodulační léčba nebyla schopna zastavit aktivitu onemocnění a jejichž neurologická disabilita dále progreduje. Pro tyto pacienty je určena léčba symptomatologická, zacílená především na zmírnění spasticity, bolesti, urologických obtíží, neuropsychiatrických obtíží (Vachová et al., 2008). Pro udržení svalových funkcí a jako prevence kontraktur je pro tyto pacienty velmi důležité také pravidelné cvičení, ideálně pod vedením fyzioterapeuta. I když se většina realizovaných klinických studií zaměřuje především na osoby s RS s nižším a středním neurologickým deficitem, tak existuje i doporučení týkající se cvičebních aktivit i u osob s RS upoutaných na invalidní vozík. Vhodné je například posilování horních končetin s odporovými cvičebními pásy Theraband nebo s lehkými závažími v krátkých intervalech (podrobněji viz tabulka 3) (Kalb et al., 2020). Pro zlepšení držení těla vsedě a odstranění bolestivých stavů pohybového aparátu, které pramení z jeho přetížení, je možné také využít modifikovaného cvičení Pilates vsedě (Van Linden et al., 2014). S pomocí rumpálového ergometru (přístroje typu motomed pro horní končetiny) mohou tyto pacienti provozovat i aerobní cvičení v krátkých intervalech (3 × 6 min.) (Skjerbaek et al., 2014). Rehabilitační pracoviště vybavené robotickými přístroji pak mohou nabídnout i trénink chůze s odlehčením váhy těla a robotickým vedením pohybu dolních končetin (Beer et al., 2008). Ale například jednoduché posilování nádechových a výdechových svalů mohou (a také by měli) pacienti provádět samostatně i v domácím prostředí s minimálním vybavením. Právě trénink respiračních svalů může být pro osoby s RS s vyšší disabilitou velmi významný pro zlepšení dechových funkcí a případně i polykání (Rietberg et al., 2017). Přičemž posílení výdechových svalů může pomoci těmto pacientům pomoci i ke zlepšení schopnosti efektivního odkašlávání (a tedy jako prevence respiračních komplikací) (Srp et al., 2021).

Bohužel mnoho pacientů s vyšší mírou disability, kteří pro svůj pohyb musí využívat invalidní vozík, si stěžují, že nemají v místě svého bydliště dostupnou pro ně vhodnou rehabilitační péči (Novotna et al., 2023). Vzhledem k obtížnosti přesunů by pro tyto osoby byla ideální variantou domácí rehabilitace (fyzioterapie), jejíž efekt jsme také chtěli v naší pilotní studii ověřit. V rámci domácí fyzioterapie se zdá být vzhledem ke komplexnosti symptomů těchto pacientů vhodné kombinovat více terapeutických přístupů s cílem zmírnění spasticity, posílení nebo udržení stávající svalové síly, zlepšení držení těla a případně uvolnění bolestivého přetížení pohybového aparátu. Vzhledem k časté vyšší únavnosti se nám osvědčila intermitentní forma cvičební zátěže (kdy je aktivní cvičení střídáno pasivnějšími technikami, jako jsou mobilizace, techniky měkkých tkání nebo strečink). Pro paretické postižení končetin je také u některých cvičebních prvků vhodné manuální vedení terapeutem. Nicméně pacient i s nejvyšší mírou neurologického deficitu by neměl spoléhat pouze na dopomoc terapeuta (nebo pečovatele) a měl by mít individuálně zadané jednoduché cviky, které zvládne denně provádět samostatně. Může se jednat například o jednoduché korekce těla vsedě nebo dechová cvičení, které jsme využívali u pacientů v naší pilotní studii. Také však může jít o izometrické cvičení svalů nebo cvičení v představě. Účastníkům naší pilotní studie byla pro autoterapii poskytnuta brožura s popisem a vyobrazením těchto cviků, která je dále volně dostupná v pacientské sekci na webu [www.msrehab.cz](http://www.msrehab.cz) (Pro pacienty – Edukační materiály). V rámci individuální fyzioterapie je však kromě volby konkrétních individuálně vhodných cvičebních prvků neméně důležité získání a udrž-

ní motivace pacienta pro spolupráci a následné samostatné cvičení (Novotná, 2018). Mnoho osob s vyšší disability již nevidí ve svém stavu prostor pro zlepšení, a proto zacílení terapie na hlavní vnímaný problém pacienta a dokumentace výsledků terapie může pro udržení motivace pomoci. Roli také může hrát terapeutický vztah a aktivní naslouchání obtížím pacienta. Výhodou rehabilitace v domácím prostředí je také možnost přizpůsobit cvičení podmínkám a vybavení pacienta, což může dále pomoci udržet motivaci. Jsme si však vědomi, že pro mnoho pacientů s RS s vysokou mírou neurologického postižení není v místě bydliště domácí nebo ambulantní fyzioterapie dostupná. Variantou pro ně pak je rehabilitační pobyt ve zdravotnickém zařízení. V klinické praxi se však často setkáváme s tím, že pacienti s EDSS 7,0 a výše jsou v pobytových lázeňských a rehabilitačních zařízeních odmítáni z důvodů nedostatečné bezbariérovosti a absence možnosti poskytovat jim zdravotnickým personálem tolik potřebnou individuální asistenci při přesunech, oblékání, syčení a dalších základních aktivitách. V současné době tak stále zatím jediným specializovaným zařízením, které nabízí rehabilitační pobyt i pro osoby s RS s vysokou mírou disability, je Domov sv. Josefa v Žirčí (Královehradecký kraj). Toto zařízení je vybaveno potřebnými pomůckami pro usnadnění mobility i pacientům s tetraplegickým postižením. I pacientům s výrazným motorickým omezením tak může nabídnout několikátýdenní zdravotní rehabilitační pobyt, v rámci kterého je kromě individuální fyzioterapie, ergoterapie, logopedie a psychoterapie možné absolvovat také vodoléčebné procedury a další procedury fyzikální terapie, stejně jako cvičení na přístrojích. Pacienti se zde také mo-

hou seznámit se specializovanými pomůckami pro usnadnění komunikace (např. pro ovládání PC bez aktivního pohybu rukou). Bohužel však kapacita tohoto jediného zařízení (28 lůžek pro zdravotně rehabilitační pobyt a 29 lůžek pro sociální odlehčovací pobyt) nedostačuje potřebám osob s RS s vyšším deficitem v České republice. Nezbyvá tedy než doufat, že se podobné služby (ať již takováto forma specializované pobytové rehabilitace, nebo domácí rehabilitační péče) budou nadále rozšiřovat (nyní se plánuje postavení dalšího sociálního zařízení pro pacienty s RS s vysokým deficitem v jihočeském kraji). Komplexní lůžková rehabilitační péče totiž díky interdisciplinární péči mnoha odborníků přináší benefit nejen samotným pacientům, ale i jejich blízkým pečujícím osobám, které si mohou odpočinout od velmi náročné každodenní péče.

## Závěr

Cílem článku bylo představit a upozornit na význam fyzioterapeutické (a další rehabilitační) péče u pacientů s roztroušenou sklerózou s vysokou mírou neurologického deficitu. V rámci naší malé pilotní studie se podařilo díky individuální domácí fyzioterapii dosáhnout zlepšení respiračních a posturálních funkcí. Pro případné udržení zlepšených funkcí je však pro pacienty důležité pokračovat v pravidelné autoterapii. Pacientům, kteří nemají možnost využít domácí rehabilitace v místě bydliště, může poradit vhodné domácí cvičení fyzioterapeut ve specializovaném zařízení.

*Realizace pilotní studie byla podpořena grantem RVO VFN 64165, grantem MŠMT – projekt Cooperatio LF 1 – Neuroscience a grantem MZ ČR-NU22-04-00193.*

## LITERATURA

1. Beer S, Aschbacher B, Manoglou D, et al. Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008;14(2):231-236.
2. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Multiple sclerosis and related disorders*. 2015;4(4):329-333.
3. Chi NF, Huang YC, Chiu HY, et al. Systematic review and meta-analysis of home-based rehabilitation on improving physical function among home-dwelling patients with a stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2020;101(2):359-373.
4. Kalb R, Brown TR, Cooté S, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(12):1459-1469.

5. Khan F, Amatya B. Rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review of systematic reviews. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2017;98(2):353-367.
6. Novotná K, Zeiselová J, Stanicková B, et al. Interest in Telerehabilitation Among Patients with Mild to Severe Multiple Sclerosis: Results of the Czech Republic. *Telemedicine and e-Health*. 2023.
7. Novotná, K. Motivace ke cvičení u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Neurol. praxi*. 2018;17(Suppl. 4: Současné trendy v rehabilitaci):53-57.
8. REMUS. Pravidelný výstup z registru ReMuS, export dat ke dni 31. 12. 2021 (souhrn výstupu z analýzy). Nadační fond Impuls.
9. Rietberg MB, Veerbeek JM, Gosselink R, et al. Respiratory muscle training for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(12).

10. Skjærbaek AG, Næsby M, Lützen K, et al. Endurance training is feasible in severely disabled patients with progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(5):627-630.
11. Srp M, Capek V, Gal O, et al. Severely disabled multiple sclerosis patients can achieve the performance of healthy subjects after expiratory muscle strength training. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;55:103187.
12. Vachová M, Dušánková J, Zámečník, L. Symptomatická léčba roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi*. 2008;9(4):226-231.
13. van der Linden ML, Bulley C, Geneen LJ, et al. Pilates for people with multiple sclerosis who use a wheelchair: feasibility, efficacy and participant experiences. *Disability and rehabilitation*. 2014;36(11):932-939.

# Spinálna endoskopia – liečba výhrezu disku drierkovej chrbtice

MUDr. Peter Hudák<sup>1</sup>, MUDr. Jakub Šipoš<sup>1</sup>, MUDr. Kristián Varga<sup>1</sup>, MUDr. Ján Kozák, PhD.<sup>1</sup>,  
MUDr. Martin Sedliak<sup>1</sup>, MUDr. Benedikt Trnovec<sup>2</sup>, MUDr. Milan Liška, PhD., MPH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurochirurgická klinika UNB a SZU, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Neurochirurgické oddelenie, Nemocnica Bory, Bratislava

Rozvojom optických systémov v medicíne sa endoskopia postupne etablovala vo viacerých chirurgických a nechirurgických medicínskych disciplínach, akými sú gastroenterológia, urológia, gynekológia a brušná chirurgia. Jej prienik je citeľný aj do spinálnej chirurgie a neurochirurgie. Dôvodom využitia endoskopie v spinálnej chirurgii je miniinvazivita so šetrením svalového aparátu. Tá umožňuje pacientom po spinálnych operáciách včasnú mobilizáciu a redukuje pooperačné bolesti, čo potenciálne môže viesť k skráteniu času hospitalizácie a včasný návrat do zamestnania. Šetrenie tkanív tiež prispieva k stabilite chrbtice, redukuje riziko instability a vzniku degeneratívnych zmien v budúcnosti. V nasledujúcom článku by sme radi predstavili vlastné skúsenosti s miniinvazívnou endoskopickou technikou ošetrovania výhrezov medzistavcovej platničky drierkovej chrbtice.

**Kľúčové slová:** spinálna endoskopia, mikroskopická disektómia, miniinvazivita, indikácie, rehabilitácia, skorá mobilizácia.

## Spinal endoscopy – treatment of the lumbar disc herniation

From the works published so far, the endoscopic spine surgery of the lumbar spine has its justification. Miniinvasive approach spares muscles, minimizes postoperative pain, shortens hospitalization and of course recovery. It proves the results of our patients after disc herniation treated by endoscopic surgery. In patients we register less postoperative pain, less consumption of analgesics postoperatively, early verticalization and early return to everyday activities. We evaluate the endoscopic discectomy (interlaminar and transforaminal) as an efficient surgical method in treatment of lumbar disc herniation in cases such as radiculopathy, hyperalergic conditions even in cases with motoric deficit. Ideal candidates for lumbar spine endoscopy are patients with discogenic radiculopathy with early symptomatology where we predict soft disc herniation. In these cases, we choose the endoscopic discectomy as a first choice of treatment. Our purpose is to continue in education of spinal endoscopic procedures. We are reducing the amount of recurrent disc herniations with increasing skills. We enrich our experiences in other parts of spine such as cervical spine in treatment of cervical radiculopathy. In March 2023 we implemented the first cervical spine endoscopy, where the main purpose was to decompress the cervical spine nerve which was compressed by cervical disc herniation. In the future we plan to expand in indications criteria, even in cases of degenerative spine disorders, implantation of intervertebral disc cages with transpedicular stabilizations.

**Key words:** spine endoscopy, microscopic discectomy, miniinvasivity, indications, rehabilitation, early mobilization.

### 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 18<sup>th</sup> 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:

PH – 50 %, ML – 30 %, KV – 4 %, JK – 4 %, MS – 4 %, BT – 4 %, ML – 4 %

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(5):383-388

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.062>

Článek přijat redakcí: 27. 6. 2023

Článek přijat k publikaci: 31. 8. 2023

MUDr. Peter Hudák

[peter.hudak@gmail.com](mailto:peter.hudak@gmail.com)

V ostatných dekádach sa operačné techniky v spinálnej chirurgii postupne transformujú na menej invazívne výkony a vplyvom rozvoja inštrumentária nahrádzajú klasické otvorené chirurgické prístupy (Kim DH et al., 2018). Viacerí autori považujú práve miniinvazívny a šetrenie paravertebrálneho svalstva pri spinálnych operáciách za najdôležitejší faktor na dosiahnutie optimálnych krátkodobých aj dlhodobých pooperačných výsledkov (Pan et al., 2020; Smith et al., 2012). Spinálna endoskopia (SE), ako relatívne nová doména spinálnej chirurgie, zabezpečuje miniinvazívny prístup k miechovému kanálu s ošetrením rôznych patológií v spinálnom kanáli. Spočiatku bola SE limitovaná na ošetrenie výhradne mätko-tkanivových príčin ťažkostí, t.j. hernie medzistavcovej platničky. Vplyvom rozvoja chirurgického a optického inštrumentária je SE v súčasnosti efektívna aj pri ďalších degeneratívnych ochoreniach (napr. degeneratívna spinálna stenóza a iné).

V prípade hernie medzistavcových platničiek sa mikroskopická diskektómia v súčasnosti stále považuje za štandardné ošetrenie. Zároveň sa však SE stáva vhodnou alternatívou (Máca K et al., 2019). V porovnaní s konvenčnou otvorenou mikroskopickou diskektómiou má SE výhodu vo včasnom pooperačnom období, a to v minimálnom poškodení okolitých tkanív, čo vedie k včasnej vertikalizácii po operácii s potenciálne nižšou spotrebou analgetík a skrátením hospitalizácie, a v skoršej rehabilitácii (Zhang et al., 2018). Spomínané výhody môžu viesť k skoršiemu návratu do zamestnania a k bežným aktivitám pacienta (Liu et al., 2018). Nakoľko je SE miniinvazívna, profitovať z jej benefitov môžu aj polymorbídni či obézni pacienti.

### História a súčasnosť SE

Začiatky SE sa datujú už do skorých 30. rokov 20. storočia. Modifikované artroskopy používal Burman pri prvých myeloskopiách na kadaveroch (Foley, 1997). Krátko na to sa vyvinula spinaskopia, ktorou Pool realizoval myeloskopie z malého prístupu (incízia nebola väčšia ako 2,5 mm) (Foley, 1999). Aj z takto malého prístupu bol schopný detailne vizualizovať nervové štruktúry. V roku 1978 predstavil Williams (Ruetter et al.,

2008), súbežne s vývojom SE, mikrodisektómiu, ktorá nahradila laminektómiu v liečbe hernie disku driekovej chrbtice (Ruetter et al., 2008). Jej princíp spočíval vo využití operačného mikroskopu, ktorý zabezpečil dostatočnú vizualizáciu nervových štruktúr pri menej invazívnom prístupe k chrbtici. Jednotlivé techniky SE boli predstavené koncom 20. storočia. Napr. výsledky transforaminálnej techniky, opísanej v roku 1996 (Zhang, 2018), publikoval Matthews v roku 1998 na súbore 110 pacientov (Matthews, 1996). Rozvojom inštrumentária v SE sa prvé biportálne endoskopie vyvinuli na tzv. plne endoskopické metódy, ktoré pozostávajú iba z jedného pracovného kanála, ktorý môže chirurg počas výkonu meniť (Ruetter et al., 2008).

Putz a Müller-Gerbi (Kim et al., 2018) na základe anatomických štúdií usúdili, že lumbálna časť chrbtice je pre SE optimálna. Dôvodom sú anatomické parametre neuroforamenu s vystupujúcim nervovým koreňom a veľkosť a lokalizácia artikulárnych výbežkov. Preto sa SE najviac využíva v oblasti driekovej chrbtice (Kim et al., 2018). SE má v súčasnosti svoje postavenie aj v operačnej liečbe krčnej chrbtice (napr. zadná krčná diskektómia a foraminotómia) (Ruetter et al., 2008). Opisované sú podobné výsledky v porovnaní s prednou krčnou diskektómiou (Platt et al., 2022). Publikované sú tiež práce s úspešnými výsledkami endoskopických výkonov v liečbe výhrezov diskov hrudnej chrbtice (Foley, 1997; Choy et al., 2020; Junseok et al., 2020). V práci prezentujeme naše skúsenosti so SE pri liečbe výhrezov diskov driekovej chrbtice.

### Indikácie a kontraindikácie SE lumbálnej chrbtice

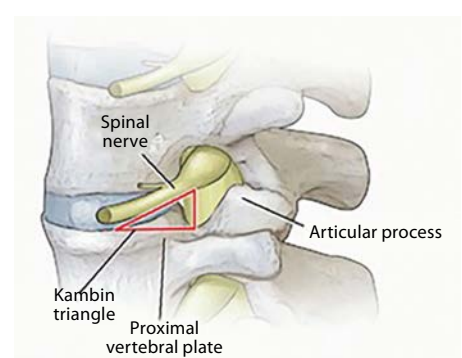
Indikačné kritériá SE lumbálnej chrbtice sú v princípe podobné ako indikácie otvorenej mikrodisektómie. Základnou indikáciou je radikulárny syndróm pri kompresii nervového koreňa spôsobený herniou disku. V danom prípade je na vykonanie SE optimálnym nálezom na vyšetrení magnetickou rezonanciou (MR) hernia disku lokalizovaná v úrovni medzistavcového priestoru. Migrácia extrúzie kraniálnym alebo kaudálnym smerom nie je kontraindikáciou endoskopického výkonu, mení sa však operačná taktika a je nutná väčšia manipulácia s endoskopom. Axiálne

bolesti môžu byť sprievodným príznakom radikulárneho syndrómu, ale nie sú základným indikačným kritériom. Radikulárny syndróm spôsobený recidívou hernie disku po predošlom operačnom výkone (mikrodisektómia alebo laminektómia) je diskutabilnou indikáciou **a závisí od mnohých faktorov**. Jeden z hlavných dôvodov je pooperačná fibróza, t.j. fibrózne tkanivo vzniknuté po operačnom výkone v operovanej oblasti. Operácia v fibrotickom teréne totiž vždy predstavuje vyššie riziko vzniku operačných komplikácií, a preto SE po predošlej mikrodisektómii, resp. laminektómii neodporúčame. Naproti tomu je na základe našich skúseností a údajov z literatúry revízná endoskopická operácia po predošlej SE jednoduchšia z dôvodu menších pooperačných fibrotických zmien súvisiacich s prvotným SE, a preto podľa nášho názoru recidíva hernie disku po predošlej SE predstavuje relatívnu kontraindikáciu (Xinhua et al., 2016). Pôvodne na SE kontraindikované nálezy komplexných degeneratívnych zmien driekovej chrbtice (napr. degeneratívna spondylolistéza či degeneratívna stenóza miechového kanála) je už v súčasnosti vplyvom rozvoja endoskopickéj techniky a inštrumentária možné endoskopicky ošetriť s implantáciou stabilizačného materiálu perkutánne (Kim et al., 2018).

### Anatómia a chirurgický výkon

Kambinov trojuholník (prvýkrát opísal Kambin v roku 1991) (Kim et al., 2018) predstavuje zónu bezpečného endoskopického prístupu k patológii. Ventrálne je ohraničený vystupujúcim miechovým nervom, kaudálne krycou platňou kaudálneho stavca, dorzálne processus articularis kaudálneho stavca a mediálne prebiehajúcim miechovým koreňom spolu s durálnym vakom (Obr. 1).

**Obr. 1.** Schematické znázornenie anatómie neuroforamenu a Kambinovho trojuholníka (2)

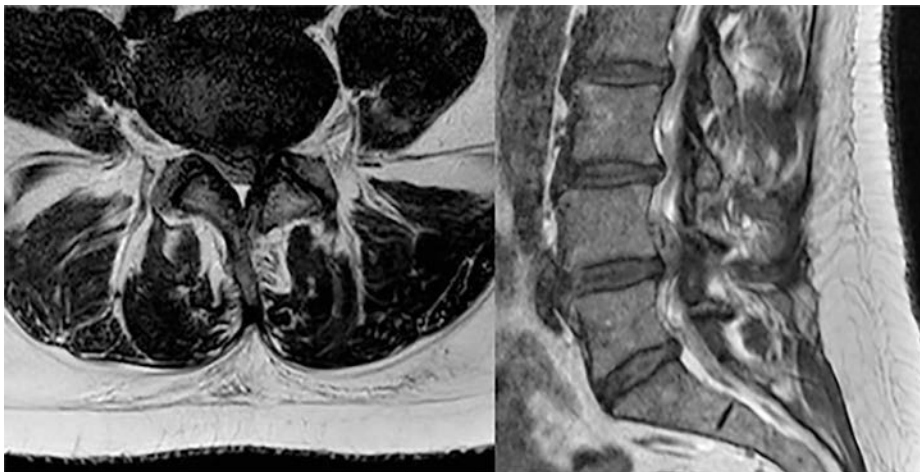


**Obr. 2.** Schéma transforaminálnej endoskopickej disektómie



Najbezpečnejšia časť tohto trojrozmerného útvaru je na báze mediálnej časti trojuholníka. V neuroforamene sa nachádza vystupujúci miechový koreň so spinálnym gangliom, segmentálna artéria a jej vetvy, veny a venózne plexy, dve až štyri vetvy rekurentných meningeálnych nervov a tukové tkanivo obalujúce všetky štruktúry. Najväčšie rozmery neuroforamenu driekovej chrbtice sú kraniálne

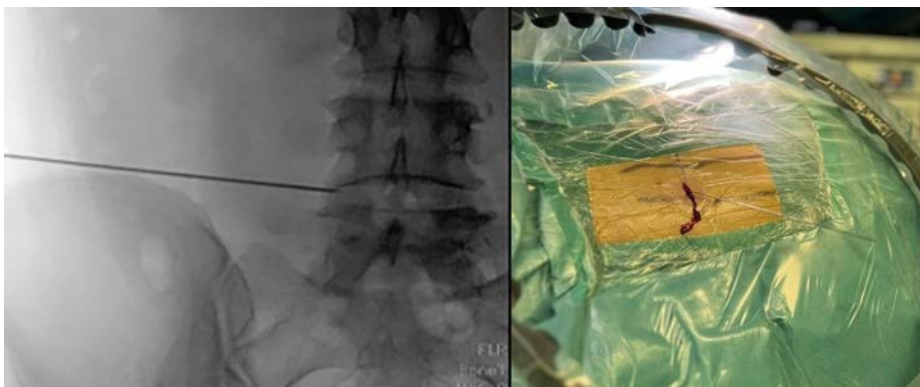
**Obr. 3.** Príklad mladej pacientky indikovanej na transforaminálnu endoskopickú disektómiu. MR vyšetrenie zobrazuje herniu disku L4/5 s kraniálnou migráciou sekvestra



**Obr. 4.** Pronačná poloha s flexiou lumbálnej chrbtice



**Obr. 5.** Entry-point ihly v neuroforamene na úrovni zadnej hrany disku



a zostupne sa jeho rozmery zmenšujú k L5/S1. Tvarovo predstavuje obrátenú hrušku, u mužov má mierne väčšie rozmery ako u žien.

Chirurgický výkon je realizovaný v celkovej anestézii, i keď niektoré pracoviská realizujú SE v lokálnej anestézii (Xu et al., 2019; Zhu et al., 2017). Na našom pracovisku preferujeme celkovú anestéziu pre dostatočnú svalovú relaxáciu počas výkonu a celkový komfort operačného výkonu ako pre pacienta, tak aj pre operačný tím. Chirurgický výkon prebieha pod skioskopickou kontrolou. Z hľadiska uloženia hernie disku na jej dosiahnutie a odstránenie využívame tri endoskopické prístupy: **interlaminárny (IL) prístup** a **transforaminálny (TF) prístup**, v prípade **extraforaminálnych hernií volíme extraforaminálny prístup (ET)**. Po prístupoch ostáva na koži drobná rana, nie väčšia ako 1 cm (Obr. 13). Prístupy sú perkutánne a miniinvazívne, s minimálnym poškodením paraspinálneho svalstva a okolitých tkanív.

**IL prístup** je pre spinálneho chirurga bližší, pretože zavedenie endoskopu a vstup do miechového kanála je, tak ako pri štandardnej mikrodisektómii, pozdĺž processus spinosus zodpovedajúceho stavca. Vstup a zavedenie endoskopu sa nachádza v mieste zadnej mediálnej až paramediálnej čiary laterálne od procesus spinosus (Obr. 14). Perkutánne prenikáme portom endoskopu širokým cca 10 mm k oblúkom stavcov (laminy) a medzi nimi cez tzv. interlaminárne okno do miechového kanála. IL prístup je optimálny pri ošetrovaní hernie disku v segmente L5/S1. Limitáciou IL prístupu je veľkosť interlaminárneho okna. Predoperačne si preto vždy overujeme veľkosť interlaminárneho okna na RTG snímke. Počas operácie je možné rozšíriť interlaminárne okno správnym napolohovaním pacienta (flexia driekovej chrbtice) a odstránením časti lamín vysokorychlostnými frézami (tzv. shaver) a ďalšími špecifickými endoskopickými inštrumentami. Zobrazenie prístupu je na obrázku 15.

**TF prístup** spočíva v zavedení endoskopu z laterálneho prístupu cez neuroforamen. Vstup portu endoskopu je v kaudálnej časti neuroforamenu na úrovni disku. Vhodnou indikáciou sú paramediálne, preforaminálne protrúzie a hernie. Hlavným limitom TF prístupu je výška lopaty bedrovej kosti. Ďalším

**Obr. 6.** Zavedenie ihly v laterálnej projekcii



**Obr. 8.** Zavedený dilatátor v laterálnej projekcii



limitujúcim faktorom je veľkosť facetového skĺbenia, veľkosť processus transversus L5 a relatívne obmedzenie TF prístupu môže predstavovať osteoprodukcia vo forme osteofytov (Ruetten et al., 2008; Nie et al., 2013). Preto v segmente L5/S1 volíme IL prístup a vo vyšších priestoroch (L2/3-L4/5) TF prístup.

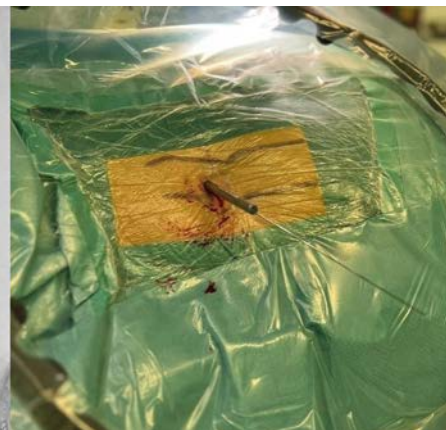
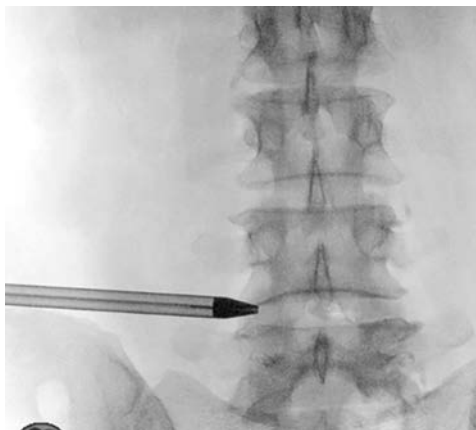
### Vlastné skúsenosti

Na našej klinike sme v priebehu rokov 2021–2022 (21 mesiacov) realizovali 53 SE driekovej chrbtice u 52 pacientov s indikáciou hernie disku s radikulárnym syndrómom. V jednom prípade sme pacienta operovali endoskopicky dvakrát – indikáciou bola recidíva hernie disku. V dvoch prípadoch išlo o SE pre recidívu hernie disku po operáciách na inom pracovisku, vo zvyšných 50 prípadoch išlo o primárnu operáciu hernie disku. Vekové rozpätie pacientov bolo 17–78 rokov (priemerne 50,11 roka). Častejšie boli operované ženy (ženy: 31, muži: 21), pomerom 3 : 2 v prospech žien. Vykonané boli IL aj TF disektómie (Tabuľka 1).

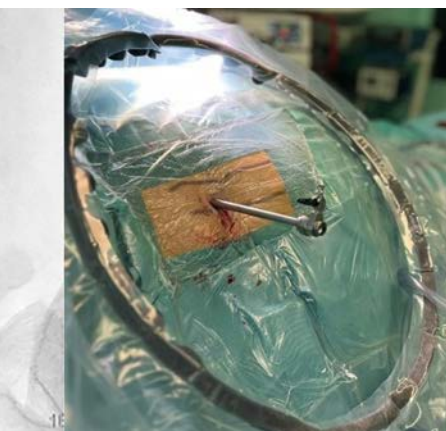
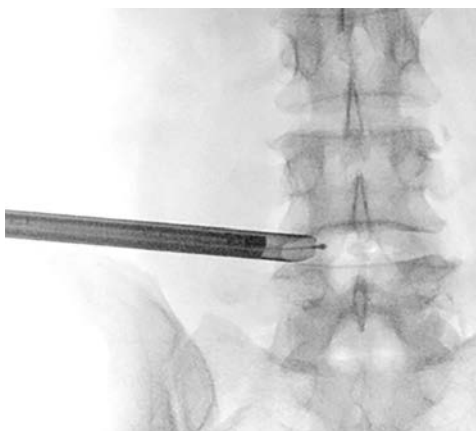
**Tab. 1.** Počty operácií realizovaných na našej klinike v jednotlivých segmentoch a podľa druhu indikovaného prístupu v priebehu 21 mesiacov

Segment	IL	TF
L5/S1	20	-
L4/5	2	19
L3/4	1	6
L2/3	1	3
L1/2	-	-

**Obr. 7.** Zavedenie dilatátora v AP projekcii (vľavo) a peroperačne (vpravo)



**Obr. 9.** Priama kontrola pozície endoskopu peroperačne a jeho orientácia v neuroforamene



**Obr. 10.** Peroperačný obraz TF prístupu s popisom anatomických štruktúr



**Obr. 11.** Zavedený pracovný kanál v AP projekcii s názornou ukážkou dosiahnutia na kaudálne migrovaný sekvester z transforaminálneho prístupu



### Priemerné obdobie sledovania

Nezaznamenali sme žiadne infekčné komplikácie spojené s operačným výkonom. Priemerný čas hospitalizácie v našom súbore bol 2,1 dňa, pričom trvanie hospitalizácie bola v niektorých prípadoch predĺžená z dôvodu štandardného doplnenia pooperačného MR vyšetrenia. Pooperačné MR vyšetrenie rutinne nie je potrebné, my sme ho však realizovali u všetkých pacientov pri prvých výkonoch pre grafické potvrdenie suficientnosti výkonu. Vertikalizácia

pacientov bola u každého v deň výkonu vo večerných hodinách. Pooperačne sme sporadicky zaznamenali tranzitné senzomotorické výpadky a pooperačné bolesti, ktoré boli tlmené štandardnou analgetickou liečbou.

Recidíva hernie intervertebrálneho disku bola zaznamenaná v piatich prípadoch z 52 pacientov (9,61 %) v sledovaní

**Obr. 12.** Príklad úspešnej sekvestrektómie s niekoľkokentimetrovými fragmentami sekvestra



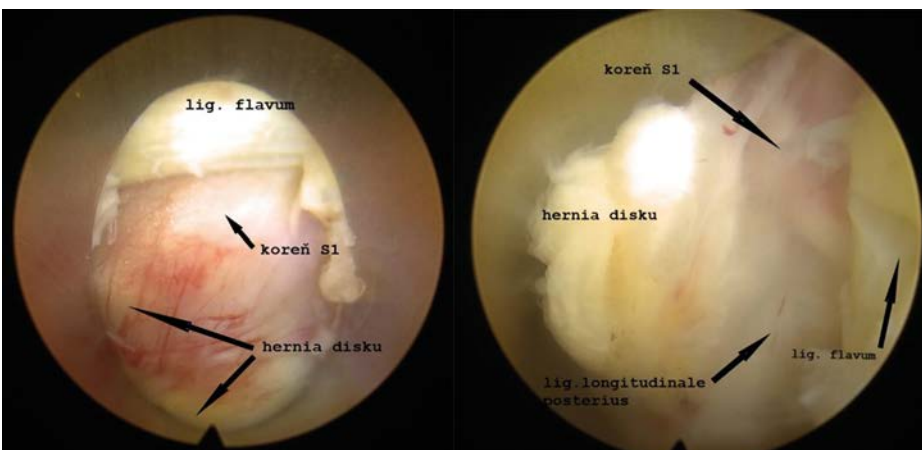
**Obr. 13.** Výsledný rez s dĺžkou do 1 cm a jeho sutúra po endoskopической operácii chrbtice



**Obr. 14.** Orientácia endoskopu pri interlaminárnej endoskopической disektómii (vľavo) a schematické znázornenie (vpravo)



**Obr. 15.** Peroperačný obraz pred vstupom do spinálneho kanála (vľavo), po rotácii pracovného kanála (vpravo) v miechovom kanáli. Jeho rotáciou chránime koreňové štruktúry



21 mesiacov, čo je v rozmedzí publikovaných výsledkov spinálnych operácií v zahraničnej literatúre (Abdu et al., 2017; Martens et al., 2018). Za rok 2023 po 24 endoskopických výkonoch evidujeme jednu recidívu po 8 týždňoch po výkone. Analýza miery recidív po iniciálnej učiacej krivke bude predmetom ďalších štúdií. Doposiaľ prvou voľbou operačného výkonu pre revíziu operácie recidívy bola otvorená mikrodisektómia. Ošetrovanie recidívy sme vykonali mikroskopicky v štyroch prípadoch. V jednom prípade sme revíziu operáciu po predchádzajúcej transforaminálnej endoskopii realizovali rovnakým transforaminálnym prístupom s úspešným výsledkom. Predoperačne sme hodnotili bolesť axiálneho typu a radikulárneho typu škálou VAS (Visual Analogue Scale) Priemerná hodnota pre VAS axiálnych bolestí bola 5,5 a bolestí radikulárneho charakteru bola 7,9.

Pooperačne boli pacienti posudzovaní ambulantnou formou pomocou VAS škály pre axiálne a radikulárne bolesti. Hodnotení boli 8 týždňov po výkone s priemernou hodnotou VAS pre axiálne bolesti 2,7 a VAS radikulárneho charakteru 2,7. Po výkone 12 mesiacov dosahovali hodnoty VAS pre axiálne bolesti 1,8, pre radikulárne bolesti 2,0. Priemerné obdobie sledovania v našom súbore je 16,17 mesiaci. Trinásť pacientov, ktorí boli po viac ako 12-mesačnom sledovaní, sme kontaktovali telefonicky. Priemerná hodnota VAS pre axiálne bolesti je 2,8 a pre radikulárne bolesti je 1,6. Podľa našich pozorovaní pacienti pociťovali menšie bolesti a obmedzenia v súvislosti so SE v porovnaní s mikrodisektómiou. Obdobie, o aké sa pacienti vrátili do bežného života a k vykonávaniu svojho povolania, je priemerne 4,04 mesiaca

Detailné zhodnotenie SE a porovnanie SE s mikrodisektómiou by malo byť predmetom ďalších štúdií.

## Záver

Z doterajších publikovaných prác vyplýva, že endoskopické operácie driekovej chrbtice majú svoje opodstatnenie. Hlavný benefit SE pri herniách diskov driekovej chrbtice spočíva v jeho miniinvazivite.

**Obr. 16.** Peroperačná fotografia – operatér stojaci po boku pacienta, pred operatórom je endoskopická veža a RTG monitor s peroperačným zobrazovaním pozície endoskopu, inštrumentárka a inštrumenty sú po ľavici operátora



## LITERATÚRA

1. Abdu RW, Abdu WA, Pearson AM, et al. Reoperation for Recurrent Intervertebral Disc Herniation in the Spine Patient Outcomes Research Trial: Analysis of Rate, Risk Factors, and Outcome. *Spine*. 2017;15;42(14):1106-1114. doi: 10.1097/BRS.0000000000002088.
2. Foley KT. Microendoscopic discectomy. *Tech Neurosurg*. 1997;49(2):262-263. doi: 10.4103/0019-5413.152551.
3. Foley KT, Smith MM, Rampersaud YR. Microendoscopic approach to far-lateral lumbar disc herniation. *Neurosurg Focus*. 1999;7(5). doi: 10.3171/foc.1999.7.6.6.
4. Choi G, Lee SH, Bhanot A, et al. Percutaneous endoscopic discectomy for extraforaminal lumbar disc herniations: Extraforaminal targeted fragmentectomy technique using working channel endoscope. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;5;32(2):E93-9. doi: 10.1097/01.brs.0000252093.31632.54.
5. Choi G, Munoz-Saurez D. Transforaminal Endoscopic Thoracic Discectomy: Technical Review to Prevent Complications. *Neurospine*. 2020;17(1). doi:10.4245/ns.2040250. 125.
6. Junseok B, Sourabh C, Sang-Ha S, Sang-Ho L. Transforaminal endoscopic thoracic discectomy with foraminoplasty for the treatment of thoracic disc herniation. *J Spine Surg*. 2020;6(2):397-404. doi: 10.21037/jss.2019.11.19.
7. Kim DH, Choi G, Lee SH. Endoscopic spine surgery. *Thieme*. 2018: 2-70.
8. Lew SM, Mehalik TF, Fagone KL. Transforaminal percutaneous endoscopic discectomy in the treatment of far-lateral and foraminal lumbar disc herniations. *J Neurosurg*. 2001;94(2):216-20. doi: 10.3171/spi.2001.94.2.0216.
9. Liu X, Yuan S, Tian Y, et al. Comparison of percutaneous endoscopic transforaminal discectomy, microendoscopic

- discectomy, and microdiscectomy for symptomatic lumbar disc herniation: Minimum 2-year follow-up results. *J Neurosurg*. 2018;28(3):317-325. doi: 10.3171/2017.6.
10. Máca K, Ďuriš K, Smrčka M. Endoskopické operace výhřežu bederních meziobratlových plotének – první zkušenosti. *Cesk Slov Neurol N*. 2019;82(5):541-547. doi: 10.14735/amcsnn2019541.
11. Martens F, Vajkoczy P, Jadik S, et al. Patients at the Highest Risk for Reherniation Following Lumbar Discectomy in a Multicenter Randomized Controlled Trial. *JB JS*. 2018;3(2). doi: 10.2106/JBJS.OA.17.00037.
12. Mathews HH. Transforaminal Endoscopic Microdiscectomy. *Neurosurgery Clinics of North America*. 1996;7(1):59-64.
13. Nie H, Zeng J, Song Y, et al. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for L5-S1 disc herniation via an interlaminar approach versus a transforaminal approach. *SPINE*. 2016;41:p B30-B37. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001810.
14. Pan M, Li Q, Li S, et al. Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy: Indications and Complications. *Pain Physician*. 2020 Jan;23(1):49-56. PMID: 32013278.
15. Platt A, Fessler RG, Traynelis VC, O'Toole JE. Minimally Invasive Posterior Cervical Foraminotomy Versus Anterior Cervical Fusion and Arthroplasty: Systematic Review and Meta-Analysis. *Global Spine Journal*. 2022;12(7):1573-1582. doi: 10.1177/21925682211055094.
16. Ruetten S, Komp M, Merk H. Full-endoscopic interlaminar and transforaminal lumbar discectomy versus conventional microsurgical technique: A prospective, randomized, controlled study 2008. *Spine*. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31816c8af7.
17. Ruetten S, Komp M, Merk H. Full-endoscopic cervical po-

Šetrenie svalového aparátu chrbtice je prirodzene spojené s menšími pooperačnými bolesťami, čo môže viesť k skráteniu hospitalizácie pacienta, ako aj rekonvalescencie (Liu et al., 2018; Song et al., 2017; Choi et al., 1976; Lew et al., 2001). Na základe našich skúseností hodnotíme SE (interlaminárnu aj transforaminálnu techniku) ako efektívnu operačnú metódu pri ošetrení hernií intervertebrálneho disku driekovej chrbtice pri radikulopatii vrátane hyperalgických stavov a prípadov spojených s motorickým deficitom. Optimálnou indikáciou na SE liečbu sú hernie disku s dominujúcim radikulárnym syndrómom. Na základe literárnych údajov a vlastných skúseností očakávame rozšírenie spektra indikácií v SE chrbtice aj o komplexnejšie degeneratívne poškodenia driekovej chrbtice.

- terior foraminotomy for the operation of lateral disc herniations using 5.9 mm endoscopes: a prospective, randomized, controlled study. *Spine*. 2008;33(9):940-8. doi: 10.1097/BRS.0b013e31816c8b67.
18. Ruetten S, Komp M, Merk H, et al. Recurrent lumbar disc herniation after conventional discectomy: a prospective, randomized study comparing full-endoscopic interlaminar and transforaminal versus microsurgical revision. *J Spinal Disord Tech*. 2009; 22(2):122-9. doi: 10.4103/0019-5413.152551.
19. Smith Z, Fessler R. Paradigm changes in spine surgery – evolution of minimally invasive techniques. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:443-450. doi: 10.1097/BSD.0b013e318175ddb4.
20. Song HP, Sheng HF. A case-control study on the treatment of protrusion of lumbar intervertebral disc through PELD and MED. *Exp Ther Med*. 2017;14(4):3708-3712. doi: 10.3892/etm.2017.4929.
21. Zhang B, et al. Transforaminal endoscopic discectomy versus conventional microdiscectomy for lumbar disherniation: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):169. doi: 10.1186/s13018-018-0868-0.
22. Zhu Y, Zhao Y, Fan G, et al. Comparison of the effects of local anesthesia and epidural anesthesia for percutaneous transforaminal endoscopic discectomy in elderly patients over 65 years old. *Expas*. 2017;1(9):2373-2378, 47(12):260-263.
23. Xinhua L, Zhouyang H, Jian C, et al. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for recurrent lumbar disc herniation. *International Journal of Surgery*. 2016;27:8-16.
24. Xu T, et al. Application of continuous epidural anesthesia in transforaminal lumbar endoscopic surgery: A prospective randomized controlled trial. *Elsev*. 2019;47(3):1146-1153.

# První výsledky i naše zkušenosti ze studie OCARINA II ukazují na srovnatelnou účinnost subkutánní a intravenózní formy okrelizumabu

**MUDr. Michal Dufek, Ph.D.**

1. neurologická klinika FN u sv. Anny v Brně

Okrelizumab je první monoklonální protilátka zaměřená proti povrchovému znaku CD20 vyskytujícímu se na subpopulaci B lymfocytů, která byla schválena pro léčbu roztroušené sklerózy. Doposud byla tato léčba dostupná pouze jako intravenózní forma s relativně dlouhou dobou podávání, byť vysokou účinností. Od července tohoto roku byla schválena její subkutánní forma, a to na základě studie OCARINA II, ve které participovalo i naše centrum. V tomto krátkém sdělení shrneme základní dosažené výsledky ze studie i naše vlastní zkušenosti s touto léčbou, jejíž subkutánní forma má potenciál odlehčit našim pacientům s dávkováním jednou za půl roku. Nová forma přichází i ve spojitosti se zajímavou technologií rekombinantní hyaluronidázy, která umožňuje podávání velkých objemů subkutánně, což byl donedávna limitující faktor subkutánních terapií obecně.

**Klíčová slova:** okrelizumab, roztroušená skleróza, CD20, klinické studie, subkutánní podání.

**The initial results and our experiences from the OCARINA II study indicate that the subcutaneous form of ocrelizumab is comparable in efficacy to the intravenous form**

Ocrelizumab is the first monoclonal antibody targeting the CD20 surface marker found on a subpopulation of B lymphocytes, which has been approved for the treatment of multiple sclerosis. Until now, this treatment was only available as an intravenous form with a relatively long administration time, albeit with high efficacy. As of July this year, its subcutaneous form has been approved based on the OCARINA II study, in which our center also participated. In this brief report, we summarize the basic achieved results from the study as well as our own experiences with this treatment, whose subcutaneous form has the potential to ease the burden on our patients with dosing once every six months. The new form also comes with an interesting recombinant hyaluronidase technology that allows the administration of large volumes subcutaneously, which has been a limiting factor for subcutaneous therapies in general until recently.

**Key words:** ocrelizumab, multiple sclerosis, CD20, clinical trial, subcutaneous administration.

## Úvod

Okrelizumab je v České republice dostupný pro pacienty již od roku 2018, kdy jej schválila Evropská léková agentura (EMA) a od podzimu téhož roku je i pro pacienty

s roztroušenou sklerózou hrazený. Za dobu bezmála šesti let od schválení léku v ČR jsme získali s okrelizumabem (Ocrevus) bohaté zkušenosti. Okrelizumab je monoklonální protilátka, která cílí na povrchovou molekulu

## 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 18<sup>th</sup> 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(5):389-391

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.064>

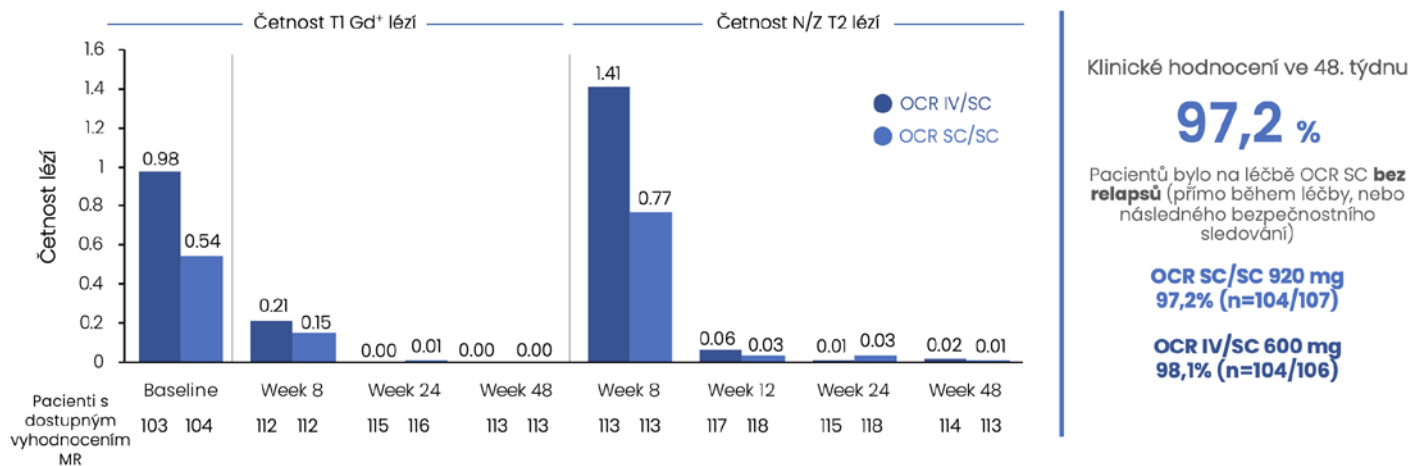
Článek přijat redakcí: 27. 8. 2024

Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2024

**MUDr. Michal Dufek, Ph.D.**

michal.dufek@fnusa.cz

Obr. 1.



CD20 na B lymfocytech. Tyto lymfocyty hrají důležitou roli v rozvoji roztroušené sklerózy. Ačkoli se před mnoha lety zdálo, že B lymfocyty v patogenezi RS nehrají významnou roli, po nespočtu klinických studií a šesti letech klinické praxe lze jen konstatovat, že jejich role je velmi významná a okrelizumab přinesl do repertoáru chorobu modifikujících léků (DMT), které můžeme našim pacientům nabídnout, lék s vysokou účinností a ověřenou bezpečností (2).

Důležité je také zmínit, že se jednalo o vůbec první vysoce účinnou léčbu (HET) v rámci ČR, která byla po letech příprav schválena 1. ledna 2022 pro použití jako prvoliniový lék na léčbu RS, a tím umožnila velkou a pozitivní změnu pro pacienty, jelikož už nyní nadále nemusíme aplikovat tzv. eskalační přístup, kdy bylo nutno pacienta nejprve léčit nízkou účinnou léčbou a až po jejím selhání bylo možné nasadit více účinnou. U určité části pacientů sice je nemoc pod kontrolou i na nízkou účinnou terapii, ale u velké části není a takovým jedincům nyní máme možnost od roku 2022 nabídnout řešení.

### Schválení subkutánní formy okrelizumabu otvírá cestu k jednoduššímu podávání a snížení zátěže RS center

Ačkoliv Ocrevus přinesl velké změny jak v léčbě, tak v našich možnostech, každá mince má dvě strany. Ocrevus je DMT, kterou je nutno podávat intravenózně přímo v centrech vysoce specializované péče (RS centra). Jako určitý problém se v tomto případě ukazuje infuzní kapacita center, kdy už mnohdy zcela naplněný kalendář RS centra neumožňuje rychle a efektivně najít termín pro podání léč-

by pacientovi. Schválení subkutánní formy okrelizumabu otvírá cestu k jednoduššímu podávání a snížení zátěže RS center. Zůstalo zachováno dávkování 1× za 6 měsíců, což je velký benefit i pro pacienta, který tak nemusí neustále myslet na užívání svých léků, je zajištěna bezproblémová compliance a zároveň ošetřující lékař ví, že léčba probíhá tak, jak má – což je bohužel často poměrně významný problém u jiných DMT (3). Zároveň lze zjednodušit celý proces přípravy a podání:

- pacienta je možno chvíli před podáním premedikovat pouze orálně podávaným kortikosteroidem a antihistaminikem, aby byla zajištěna prevence případných reakcí na injekci,
- podání subkutánní formy probíhá méně jak 10 minut,
- následné sledování je možné už po druhé injekci významně časově zkrátit, nebo vypustit, podle reakce pacienta na první podání a rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Co může u lékařů i pacientů vyvolávat otázky, je podávaný objem do podkoží, jelikož subkutánní okrelizumab je podáván do oblasti břicha v objemu 23 ml, což jsou objemy, na které jsme doposud nebyli zvyklí. Nicméně, přípravek přichází s technologií rekombinantní lidské hyaluronidázy (rHuPH20), která je v něm přímo obsažena a která dokáže během chvíle enzymaticky rozštěpit v podkoží přítomnou kys. hyaluronovou. Pacientovi se tak nejenže nevytvorí na břiše znatelná boule, ale z našich zkušeností si pacienti ani nestěžují na jiný dyskomfort než je mírný tlak, či mírná bolest, kterou ale můžeme pozorovat u jakékoliv subkutánní injekce.

Subkutánní okrelizumab byl úspěšně studován v klinických studiích OCARINA I, která stanovila vhodnou dávku pro podání na 920 mg 1× za 6 měsíců a dále ve studii OCARINA II, která měla za cíl prokázat non-inferioritu subkutánní formy vůči intravenózní. Byla to randomizovaná odslepená studie s cílem prokázat, že farmakokinetika i farmakodynamika SC formy oproti IV formě okrelizumabu není v žádném aspektu méně účinná. Této studii se účastnilo i naše centrum při FN u sv. Anny a rovněž je třeba zmínit, že česká stopa na celé této studii je velmi významná, protože 89 pacientů z 239 pocházelo právě z RS center v Česku.

Studovaná populace tak stran demografie reprezentuje běžnou populaci pacientů s RS s průměrným věkem 40 let, zhruba dvoutřetinovým zastoupením žen a z 90 % byla tvořena pacienty s relabující RS (RRS) formou, přičemž zbytek byl zastoupen pacienty s primárně progresivní formou (PPRS). Přibližně 50 % pacientů bylo již v minulosti léčeno jinou DMT.

Studie měla za primární cíl prokázat non-inferiorní farmakokinetiku, konkrétně expozici okrelizumabu během prvních 12 týdnů u SC a IV formy. Tento cíl se potvrdil (poměr ploch pod farmakokinetickou křivkou byl 1,29; 1,23–1,35 s 90% CI) a byl úspěšně dosažen, včetně srovnatelné maximální koncentrace ( $C_{max}$ ), která je u obou forem velmi podobná (132  $\mu\text{g/ml}$  u SC formy a 137  $\mu\text{g/ml}$  u IV formy). Rovněž cíl se srovnatelnou dynamikou deplece B lymfocytů byl potvrzen a je možné pozorovat prakticky shodnou depleční křivku, kdy už po prvních dvou týdnech léčby (dříve nebyly hladiny měřeny) je deplece z hlediska metodiky v podstatě úplná. V neposlední řadě lze pozorovat

vysokou účinnost i v parametrech MRI, jako jsou T1 Gd+ léze a nové/zvětšující se T2 léze; zde lze dokonce pozorovat numericky o něco lepší výsledky u SC formy než u IV formy, ale to bude nejspíše vysvětleno v rámci recenzované publikace – viz obrázek 1 z posteru S31.001 od Newsome et al., AAN 2023.

Z hlediska bezpečnosti SC formy přináší to, co jsme očekávali: méně systémových nežádoucích reakcí na podání (IR). Přibližně 50 % pacientů mělo nějakou reakci na podání, ale je nutno hned dodat, že se prakticky výlučně jednalo o mírnou (Grade 1), nebo střední (Grade 2) reakci. V naprosté většině také nebylo potřeba tuto záležitost jakkoliv farmakologicky řešit, pouze pacienta pozorovat. Jejich četnost se snižuje s dalšími dávkami přípravku, což je vzor, který jsme pozorovali už u IV formy. Mezi nejčastější lokální IR patřil

erytém (35 %), bolestivost (17 %), otok (9 %) a pruritus (6 %). V případně systémových IR to pak byla bolest hlavy (2 %), zčervenání (1 %), nevolnost (1 %). Mezi nejčastější infekce patřilo dle očekávání infekce horních cest dýchacích (8 %), COVID-19 (6 %) a infekce močových cest (4 %). Šest pacientů také zaznamenalo závažné nežádoucí příhody (NP).

V našem centru pro roztroušenou sklerózu při I. neurologické klinice ve FN u sv. Anny v Brně jsme se studie OCARINA II rovněž účastnili, a od května 2022 do ní zařadili 18 pacientů. Všichni zařazení pacienti jsou stále na léčbě a subjektivně hodnotí tuto léčbu velmi kladně. Naše prvotní obavy z tolerability velkého objemu aplikovaného do podkoží se nikterak nepotvrdily. Pacienti jsou na léčbě stabilizováni, efekt subjektivně hodnotíme identický s infuzní formou, což podporují i data v dosud publiko-

vaných kongresových sděleních, přičemž jsme nezaznamenali žádné významné nežádoucí účinky. Lokální reakce po aplikaci jsou obvykle mírného charakteru, postupně samy vymizí bez nutnosti farmakologického zásahu a z naší zkušenosti zahrnují zarudnutí, či mírný otok.

### Závěr

IV forma bude stále důležitou součástí našeho léčebného repertoáru, jelikož někteří pacienti ji preferují a nelze zapomínat na výhody IV podání, které s sebou přináší prakticky úplnou biologickou dostupnost léku.

Po zkušenostech se subkutánní aplikací můžeme tedy konstatovat, že subkutánní okrelizumab přinese velkou úlevu a komfort našim pacientům i centru pro léčbu roztroušené sklerózy a přidá další nástroj do našeho portfolio léčebných možností roztroušené sklerózy.

### LITERATURA

1. Newsome SD, Krzystanek E, Selmaj K, et al. Ocrelizumab Administered Subcutaneously: Results From the Clinical Development Program. Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC) Annual Meeting. 2024.

2. Štastná D, Seňavová J, Horáková D. Terapie roztroušené sklerózy zaměřená na B-lymfocyty: od teorie po dekádu okrelizumabu v praxi. *Neurol. praxi.* 2024;25(2):124-129 | DOI: 10.36290/neu.2024.011.

3. Pavličková L. Adherence k léčbě u roztroušené sklerózy: kazuistika tří pacientek na vysoce účinné terapii okrelizumabem. *Neurol. praxi.* 2024;25(3):240-245 | DOI: 10.36290/neu.2024.019.

## NEUROLOGIE PRO PRAXI VYHLAŠUJE SOUTĚŽ NA ROK 2024



# CENA ARNOLDA PICKA

za nejlepší sdělení z praxe  
publikované v časopise  
**Neurologie pro praxi**

Redakční rada časopisu Neurologie pro praxi vyhlásila soutěž o nejlepší prakticky orientovanou práci nebo příspěvek z praxe (kazuistiku, videokazuistiku) publikovaný v roce 2024 na stránkách časopisu Neurologie pro praxi.

Všechny práce publikované v časopise Neurologie pro praxi v roce 2024 budou do soutěže zahrnuty automaticky.

Práce vyhodnotí redakční rada, která tajným hlasováním rozhodne o vítězné publikaci.

Cena Arnolda Picka za rok 2024 bude předána na  
**22. sympoziu praktické neurologie (Brno, 5.–6. červen 2025)**

Více informací o sympoziu na  
**[www.kongresneurologie.cz](http://www.kongresneurologie.cz)**

# Dvojitá sleva, dvojitá výhoda! 20+20 %

**PŘEDPLATNÝM ČASOPISU  
NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:**

**20% slevu na kongresy\***  
pořádané společností SOLEN

**20% slevu na předplatné**  
časopisu Neurologie pro praxi  
při úhradě **do 15. 12. 2024**

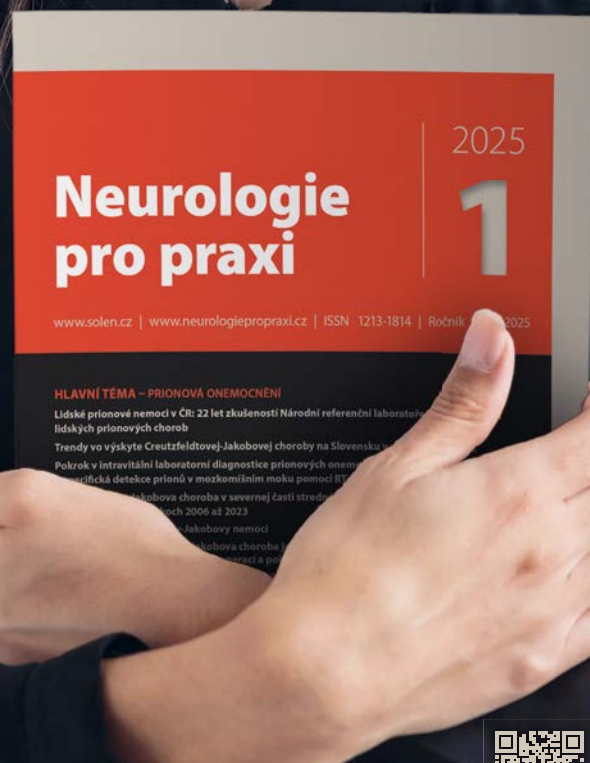
Tematická suplementa

Přístup do archivu  
časopisu on-line

**Uhrad'te**  
předplatné  
(6 čísel/rok)  
**do 15. 12. 2024**  
za cenu:  
~~1 980 Kč~~  
**1 584 Kč**

**Objednávejte**

[www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)  
[předplatne@solen.cz](mailto:předplatne@solen.cz)



\* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



# Tuberkulom, nebo tuberkulózní absces? – dvě kazuistiky

MUDr. Šárka Herrmannová<sup>1</sup>, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.<sup>2</sup>, MUDr. Adam Pavličko<sup>3</sup>, MUDr. Ondřej Sobek, CSc.<sup>4</sup>, doc. MUDr. Dušan Pícha, CSc.<sup>5</sup>, MUDr. Michaela May, Ph.D.<sup>6</sup>, prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha

<sup>2</sup>Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN, Praha

<sup>3</sup>Radiodiagnostické oddělení FTN, Praha

<sup>4</sup>Laboratoř pro likvorologii a neuroimunologii Topelex, s. r. o., Praha

<sup>5</sup>Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a FN Bulovka, Praha

<sup>6</sup>Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Tuberkulom mozku a tuberkulózní absces patří mezi vzácné ložiskové formy tuberkulózy postihující centrální nervový systém. Jejich klinická a morfoloická prezentace může napodobit primární i sekundární mozkový tumor či bakteriální absces a být tak zdrojem diagnostických rozpaků. Cílem této práce je prezentovat kazuistiky dvou pacientů se solitárním ložiskem tuberkulózního původu a úskalí jeho diagnostiky. I přes dosud klesající incidenci tuberkulózy v ČR lze očekávat, že se s tímto onemocněním budeme nadále setkávat u pacientů na imunosupresivní terapii a obyvatel migrujících z endemických zemí. S ohledem na jejich relativně dobrou kurabilitu by tuberkulózní ložiska neměla být opomenuta v rámci diferenciální diagnostiky intracerebrálních expanzivních lézí.

**Klíčová slova:** tuberkulóza, tuberkulom, tuberkulózní absces.

## Tuberculoma or tuberculous abscess? – two case studies

Brain tuberculomas and tuberculous abscesses are rare focal manifestations of central nervous system tuberculosis. Their clinical and morphological presentation may mimic brain tumors or bacterial abscesses, and therefore be a source of diagnostic ambiguity. The goal of our presentation is to demonstrate two case reports of patients with a solitary lesion of tuberculous origin, and related diagnostic pitfalls. Despite the decrease in tuberculosis incidence in the Czech Republic, it is obvious that physicians may continue to encounter patients with immunosuppressive therapy and migrants from endemic regions. Regarding their relatively favorable therapeutic outcome, focal tuberculous lesions should be considered in the differential diagnosis of intracerebral expansions.

**Key words:** tuberculosis, tuberculoma, tuberculous abscess.

## Úvod

Tuberkulóza (TBC) je závažné infekční onemocnění vyvolané *Mycobacterium tuberculosis*, šířící se většinou kapénkovou infekcí a postihující nejčastěji plíce. Česká republika má nízký výskyt a klesající incidenci (3,4 případů na 100 000 obyvatel v roce 2021) (ÚZIS, 2021). CNS je postižena TBC v 1 % případů, jedná se o postprimární

formu s vysokou mortalitou a morbiditou. Rizikovými faktory jsou koincidenční HIV infekce a dětský věk, méně často malnutrice, alkoholismus, malignita, imunosupresivní terapie (Rock et al., 2008). Nejčastějším TBC postižením CNS je bazilární meningitida. Tuberkulom a tuberkulózní absces jsou vzácné ložiskové formy TBC diskutované v tomto článku.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

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

### Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance 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.

### Conflict of interest and financial support:

Not applicable.

### Consent for publication:

Not applicable.

### Authors' contributions:

N/A

Cit. zkr: *Neurol. Praxi.* 2024;25(5):393-398

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.013>

Článek přijat redakcí: 27. 12. 2022

Článek přijat k publikaci: 2. 3. 2023

MUDr. Šárka Herrmannová

sarka.herrmannova@ftn.cz

## Tuberkulom

Histopatologicky je tuberkulom ohraničené ložisko centrální kaseifikační nekrózy obklopené granulomatózní reakcí epiteloidně transformovaných makrofágů, Langhansových buněk a lymfocytů. Na rozdíl od tuberkulózního abscesu se *M. tuberculosis* v tuberkulomu vyskytují vzácně nebo zde mohou i chybět (Gray et al., 2013).

Tuberkulomy jsou u dospělých nejčastěji lokalizovány supratentoriálně, především frontálně a temporálně, u dětí převažuje lokalizace infratentoriální (Ramachandran et al., 2017, Rock et al., 2008). Na MR jsou hypo- až izointenzní v T1 a hypointenzní v T2 vážených obrazech, s prstenčítým postkontrastním syčením (Bathla et al., 2011). Klinicky se projevují většinou cefaleou, epileptickými záchvaty, poruchou vědomí a fokálním neurologickým deficitem. Častěji se vyskytují bez souběžné bazilární meningitidy, ale obě formy se mohou kombinovat (Rock et al., 2008).

## Tuberkulózní mozkový absces

Tato velmi vzácná forma TBC se vyskytuje převážně u imunosuprimovaných pacientů (Roopesh Kumar et al., 2012), ve formě dutiny vyplněné hnisem, obklopené granulační tkání a obsahující velké množství *M. tuberculosis*. Nenalézáme zde specifickou granulomatózní zánětlivou reakci (Gray et al., 2013). TBC abscesy bývají větší než tuberkulomy, rychleji progredují a vyskytují se častěji izolovaně supratentoriálně, na hranici šedé a bílé hmoty (Bathla et al., 2011). TBC absces je na MR nerozlišitelný od pyogenního abscesu, zobrazuje se jako velké (> 5 cm) multilokulární ložisko s tenkým prstenčítým syčením a perifokálním edémem (Chaudhary et al., 2017).

## Patogeneze

Patogeneze TBC infekce CNS je dobře popsána. V průběhu ať už primární, nebo sekundární hematogenní diseminace se mykobakteria dostávají do kortikálních a meningeálních prostor pln mozkových, ale i dalších nervových struktur, jako jsou komory, choroidální plexy, bazální cisterny. Zejména u mladých jedinců může mít tento proces až charakter miliárního rozsevu. Vzniká meningitida a mikronodulární zánět, který později přechází v mikrokaseifikační ložiska. Ta se za vhodných imunitních poměrů postupně mohou zvětšovat.

Tuberkulom je ložiskovou lézí, která vzniká jako následek dříve popsaného procesu. V důsledku toho může být solitární nebo víceložiskový a progresí se začne chovat jako expanzivní léze. TBC infekce zůstává lokalizovaná uvnitř infiltrátů, které kaseifikují, ale může se šířit zpět na pleny (asi 10 % případů), zejména pokud obsah kolikvuje za vzniku tuberkulózního abscesu. V hyperendemických oblastech tvoří mozkový tuberkulom až 30 % expanzivních CNS lézí, mnohočetný výskyt je popisován jako „tuberculomatos cerebri“. V oblasti míchy a páteřního kanálu je výskyt tuberkulomů méně častý, i když nijak nevybočuje z popsaného patogenetického rámce. Navíc se zde problematika prolíná s TBC osteomyelitidou. Tuberkulózní postižení obratlu je naopak naprosto typickou, i když v našich podmínkách vzácnou komplikací, mykobakteria se zde uchytí díky vysoké vaskularizaci obratlové dřene. Opět zde může docházet i k opačnému vývoji, kdy k osteomyelitidě dojde jako následek infekce lokalizované v durálním vaku.

Rozlišení tuberkulomu má více rovin. Z hlediska samotné replikace mykobakterií poskytuje tekuté prostředí abscesu lepší růstové podmínky pro lokální progresi infekce než v případě relativně hutné struktury kaseifikační nekrózy v tuberkulomu, kdy je růst mykobakterií výrazně inhibován. Z klinického hlediska je zapotřebí vzít v úvahu i to, že v případě abscesu hrozí ruptura s následným šířením infekce (v našem případě do mozkové tkáně nebo přilehlých dutin). Další aspekt je chirurgický. Pokud by se útvar choval expanzivně a zvažovalo se chirurgické odstranění (samo o sobě málo časté – možné při významné expanzi a solitárním výskytu), je postup v obou případech odlišný. Z hlediska prognózy, resp. finální kontroly infekce je tedy absces méně optimistickou variantou.

## Diagnostika

Diagnostika TBC infekce je založena na kombinovaném přístupu, protože samostatně aplikované metody mají nízkou senzitivitu. Biochemické testy (průkaz adenosin deaminázy) a průkaz antigenu – lipoarabinomananu mají velmi variabilní senzitivitu a nejsou v naší praxi zažité. Protože serologické testy nemají výpovědní hodnotou, je laboratorní diagnostika založena na průkazu buněčné přecitlivělosti organismu. Původně

široce rozšířené kožní testy s tuberkulovým antigenem, které byly technicky náročné a hodnocení vyžadovalo praxi, byly nahrazeny průkazem buněčné přecitlivělosti *in vitro* – detekcí produkce interferonu  $\gamma$  (interferon gama releasing assay – IGRA). Komerčně dostupné jsou například QuantiFERON-TB Gold případě testy typu ELISPOT. Nevýhodou těchto metod je proměnlivá senzitivita (kolem 40 %) i specifita (60 %). Všechny buněčné testy selhávají u imunosuprimovaných pacientů (např. HIV a dalších).

Přímý průkaz patogenu kultivací trvá minimálně 3, většinou však 6 i 8 týdnů, v likvoru bývá záchyt úspěšnější než ve sputu. Má ovšem nezastupitelnou hodnotu při stanovení citlivosti na antituberkulotika. Mikroskopické vyšetření je nezbytné provést vždy s doporučením barvení na acidorezistentní bakterie (což se běžně při vyšetření moku neprovádí), citlivost je velmi variabilní v závislosti na koncentraci mikrobů. Průkaz specifické DNA je v praxi dobře zaveden. Metaanalýza zahrnující 18 nezávislých studií uvádí, že RT-PCR je užitečné vyšetření pro rychlou diagnostiku tuberkulózy s vysokou senzitivitou (96 %) i specifitou (92 %) (Wei et al., 2019).

Bazilární meningitida začíná pozvolna jako typická subakutní převážně serózní až seropurulentní meningitida s mírně až středně zvýšenou proteinorachií. V případě rozvinuté bazilární meningitidy (po 2–4 týdnech) nacházíme v likvoru výraznou hyperproteinorachii (1–4 g/l), mononukleární pleiocytózu (typicky kolem 500 buněk/ $\mu$ l, zejména lymfocytů) a hypoglykorachii (Rock et al., 2008).

U ložiskových forem je kontrastní MR metodou volby, nemusí ale spolehlivě odlišit jiné expanzivní procesy (Bernaerts et al., 2003). Pro diagnostiku tuberkulomů se využívá několik nových slibných diagnostických technik, jako je magnetická rezonanční spektroskopie, difuzně a perfuzně vážené obrazy MR (PWI a DWI) a pozitronová emisní tomografie. U pacientů s tuberkulomy je však s těmito metodami prozatím málo zkušeností (Perez-Malagon et al., 2021). Při přetrvávající diagnostické nejistotě je vhodná časná biopsie z ložiska (stereotaktická biopsie není vždy výtečná, proto je ke zvážení i otevřená mozková biopsie) (Haddadian et al., 2004).

Definitivní diagnózu TBC v CNS potvrdí identifikace *M. tuberculosis* z biologického materiálu histologicky, kulturačně nebo RT-PCR (Rock et al., 2008). U tuberkulomů stačí histologický nález nekrotizujícího epitelioidního granulomu tuberkulózního typu (Pagnoux et al., 2000).

## Terapie

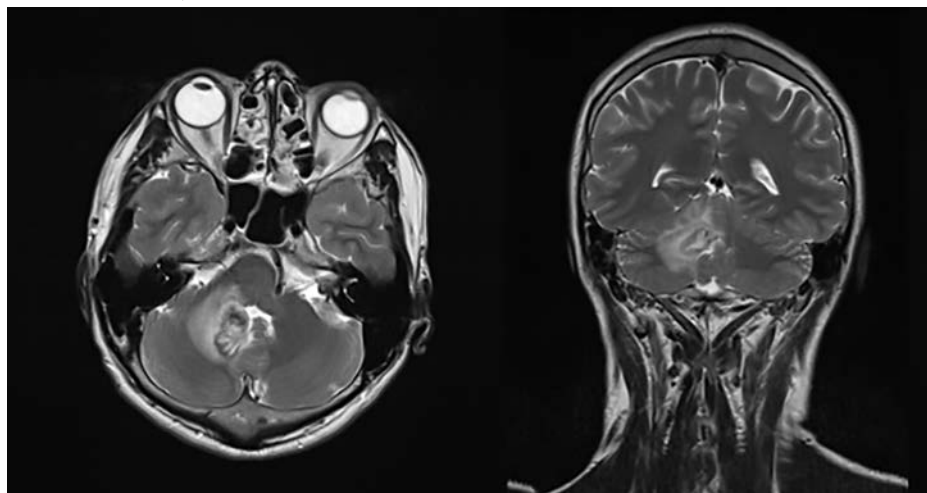
Léčba TBC meningitidy je kriticky závislá na včasnosti zahájení, což je obvyklým kamenem úrazu, neboť klinické příznaky progredují pomalu a symptomy někdy i 3–4 týdny i déle unikají správné diagnóze. Léčba běžné TBC meningitidy kombinací čtyř až pěti antituberkulotik obvykle trvá 9–12 měsíců, v případě tuberkulomu resp. abscesu je delší (18 měsíců). Opakované kontroly likvoru jsou nezbytné. Terapie obou solidních forem je většinou konzervativní, významnou roli hrají kortikoidy, které redukuje edém a hyperergickou imunitní reakci, která vytváří zářivý tumor. V případě ložiskových forem je indikováno operační řešení při rozvoji nitrolební hypertenze, hydrocefalu nebo u farmakoresistentních epileptických záchvatů; riziko pooperační mortality je 10–20% (Garcia-Monco et al., 1999). K nárůstu tuberkulomu vyžadující akutní operační řešení může vést i paradoxní reakce na zahájenou terapii antituberkulotiky (Chandra Vemula et al., 2020).

Prognóza TBC infekce CNS je vždy vážná, smrtelnost jsou desítky procent, závisí na antimikrobní terapii, podpůrné léčbě a imunitním stavu pacienta. Samotná tuberkulomatózní forma infekce kupodivu nezhoršuje nutně celkovou prognózu a i rozsáhlé léze mohou relativně příznivě regredovat.

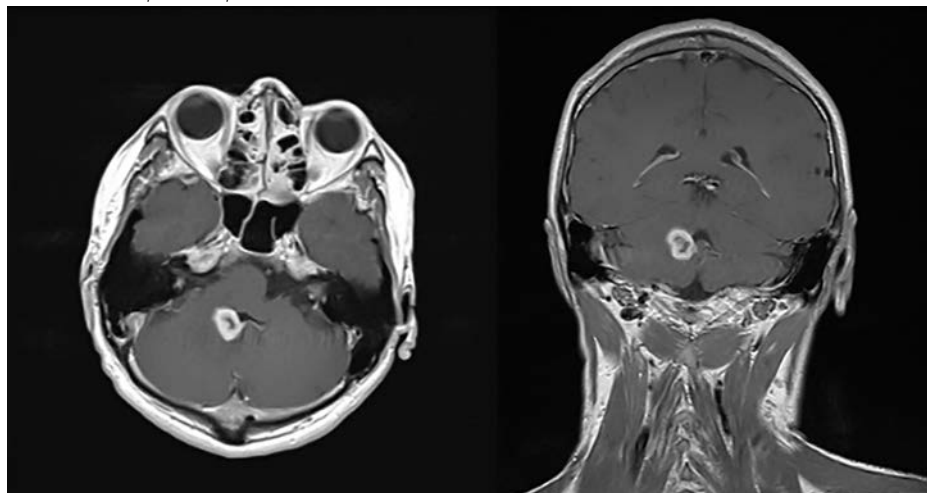
## Kazuistika 1

Dvaadvacetiletý muž, původem z Mongolska, v ČR žijící přes 10 let, byl hospitalizován pro čtyři měsíce narůstající pravostranné hemikranie a obtíže s rovnováhou. Neurologicky byl patrný lehký pravostranný neocerebelární syndrom. MR zobrazila hyposignální oválné ložisko pravého mozečkového pedunkulu s rozsáhlým perifokálním edémem a útlakem IV. komory (Obr. 1), s postkontrastním prstencitým sycením a centrální nekrotizací (Obr. 2). Po nasazení antiedematózní terapie kortikoidy a doplnění základního onkoscreeningu s ne-

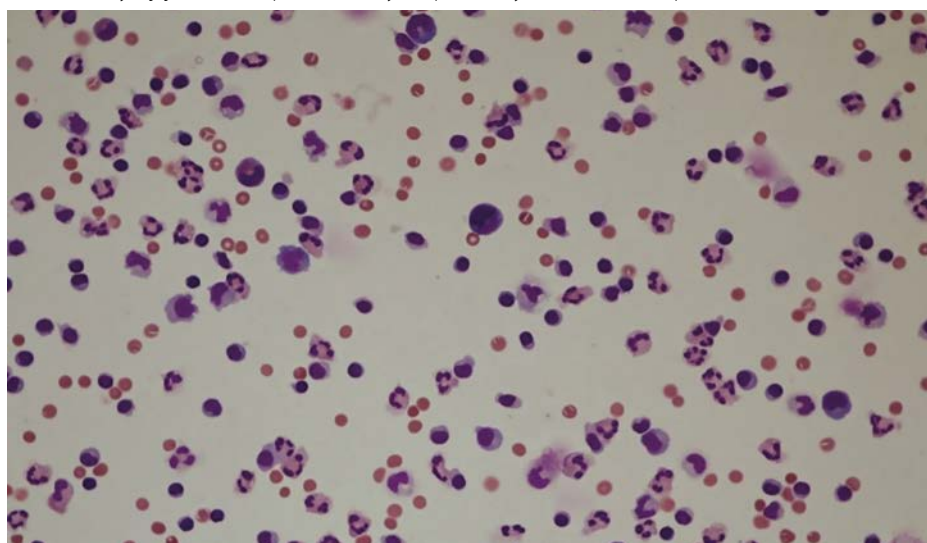
**Obr. 1.** MR T2, hyposignální oválné ložisko v pravém mozečkovém pedunklu s perifokálním edémem a útlakem 4. komory, axiální řez (vlevo), koronární řez (vpravo) u pacienta 1



**Obr. 2.** MR T1, postkontrastní periferní prstencité sycení ložiska s centrální nekrotizací, axiální řez (vlevo), koronární řez (vpravo) u pacienta 1



**Obr. 3.** Cytologický obraz v mozkomíšním moku, smíšená zánětlivá celulizace, s převahou lymfocytární buněčné řady a její aktivace s přítomností lymfoplazmocytních forem (u pacienta 1)



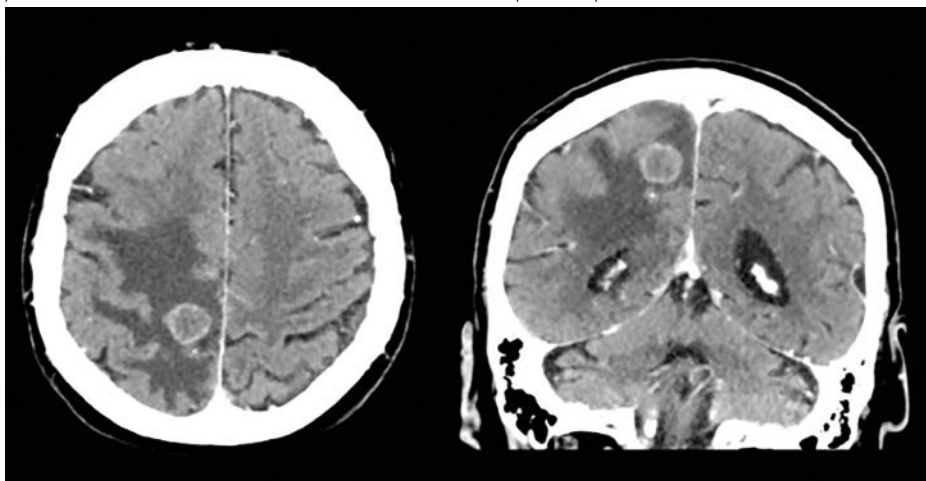
gativním nálezem byla provedena stereotaktická biopsie ložiska.

V odebrané tkáni byla zachycena nekrotická tkáň s kulatobuněčnou, převážně lymfocytární celulizací, četnými

makrofágy, někde až obrazu epitelioidní transformace, a materiál byl odeslán ke druhému čtení. V očekávání definitivního histopatologického závěru byl pacient propuštěn domů v dobrém stavu.

**Tab. 1.** Základní biochemicko-energetické parametry mozkomíšního moku (KEB – koeficient energetické bilance) u pacienta 1

Metoda	Před léčbou	Po 2 týdnech léčby	Normální rozmezí
Elementy	162 buněk/ $\mu$ l	32 buněk/ $\mu$ l	0–5
Celková bílkovina	2,84 g/l	1,14 g/l	0,18–0,43
Glukóza	1,25 mmol/l	1,5 mmol/l	2,0–4,0
Laktát	5,52 mmol/l	4,61 mmol/l	1,0–2,0
KEB	-41,49	-17,0	28–38
Glukóza v séru	4,27 mmol/l	N/A	3,9–5,6

**Obr. 4.** CT, kulovité ložisko v pravé mozkové hemisféře parietálně s postkontrastním sycením a rozsáhlým perifokálním edémem, axiální řez (vlevo), koronární řez (vpravo) u pacienta 2

Po dvou týdnech byl akutně rehospitalizován pro febrilie, cefaleu, vertigo a vomitus, nově byla přítomna paréza pravé horní končetiny. CT mozku zobrazilo stacionární sytící se ložisko v pravé mozečkové hemisféře s minimálním edémem.

Kompletní histopatologické vyšetření bioptického materiálu nebylo diagnosticky specifické: parciální nekróza mozkové tkáně se zánětlivou celulizací (lymfoplazmocyty, neutrofilní a eozinofilní granulocyty) nebyla provázena přítomností maligních nádorových buněk, acidorezistentních tyčků (dle Ziehl-Neelsena), ani imunohistochemickou přítomností peptidu *M. tuberculosis*.

Pacientovi byly vysazeny kortikoidy, odebrány kultivace (s negativním nálezem) a zahájena empirická antibiotická terapie pro předpokládaný absces bakteriální etiologie.

Do druhého dne se rozvinula somnolence a afázie s pravostrannou hemiparézou. Na MR mozku se nezměnila velikost ložiska, částečně ale regredoval perifokální edém. Proto jsme odebrali mozkomíšní mok a našli smíšenou zánětlivou celulizaci s převahou aktivované lymfocytární buněčné řady a vysokým podílem cytotoxických CD8+ T-lymfocytů (Obr. 3). Celkový nálezh odpovídal chronickému bakteriálnímu zánětu (Tab. 1).

Ve vzorku mozkomíšního moku jsme následně prokázali DNA *M. tuberculosis* metodou RT-PCR. Tento nálezh lze považovat za přímý průkaz infekčního agens, ačkoliv *M. tuberculosis* nebyla po barvení Ziehl-Neelsenem mikroskopicky zachycena.

Pacientovi byla nasazena kombinace antituberkulotik (rifampicin, ethambutol, pyrazinamid, nidrazid). Zpětně při hodnocení rtg hrudníku byl patrný diskrétní levostranný nálezh na plicích ve smyslu primárního komplexu. Stav byl později komplikován generalizovaným tonicko-klonickým epileptickým záchvatem a pacientovi byla nasazena antiepileptická medikace.

V lumbální punkci po dvou týdnech léčby antituberkulotiky přetrvávala lymfocytární pleocytóza, ale celkově byl nálezh zlepšen (Tab. 1).

Klinicky se pacient postupně zlepšoval a čtyři měsíce po stanovení diagnózy tuberkulózy CNS byl dimitován jen s diskrétní ataxií pravé horní končetiny. Kontrolní MR mozku nachází regresi nálezu, v místě původního ložiska jen drobný reziduální nodul s postkontrastním sycením. Antituberkulózní terapie byla ukončena po celkové délce 12 měsíců.

## Kazuistika 2

Devětasedmdesátiletý muž byl hospitalizován pro pozvolna progredující levostrannou

hemiparézu. CT mozku zobrazilo kulovité ložisko s prstenčítým postkontrastním sycením parietálně vpravo, s perifokálním edémem a diskrétním přesunem středočarových struktur (Obr. 4). Pro implantovaný kardiostimulátoru nebylo možné doplnit MR mozku. Základní onkoscreening byl negativní. Na antiedematózní kortikoterapii hemiparéza zčásti ustoupila a byla provedena stereotaktická biopsie.

Histologické vyšetření bylo ale nevytěžné a výkon byl proto v odstupu měsíce opakován, opět CT navigovanou biopsií. Histopatologicky byla ve fragmentech mozkové tkáně s nevýraznou kulatobuněčnou celulizací pouze v drobné části nalezena lymfoidní celulizace s elementy s většími nepravidelnými jádry. Rebiopsie byla uzavírána jako lymfom a odeslána ke druhému čtení. Pacient byl propuštěn domů v dobrém stavu v očekávání definitivního závěru biopsie.

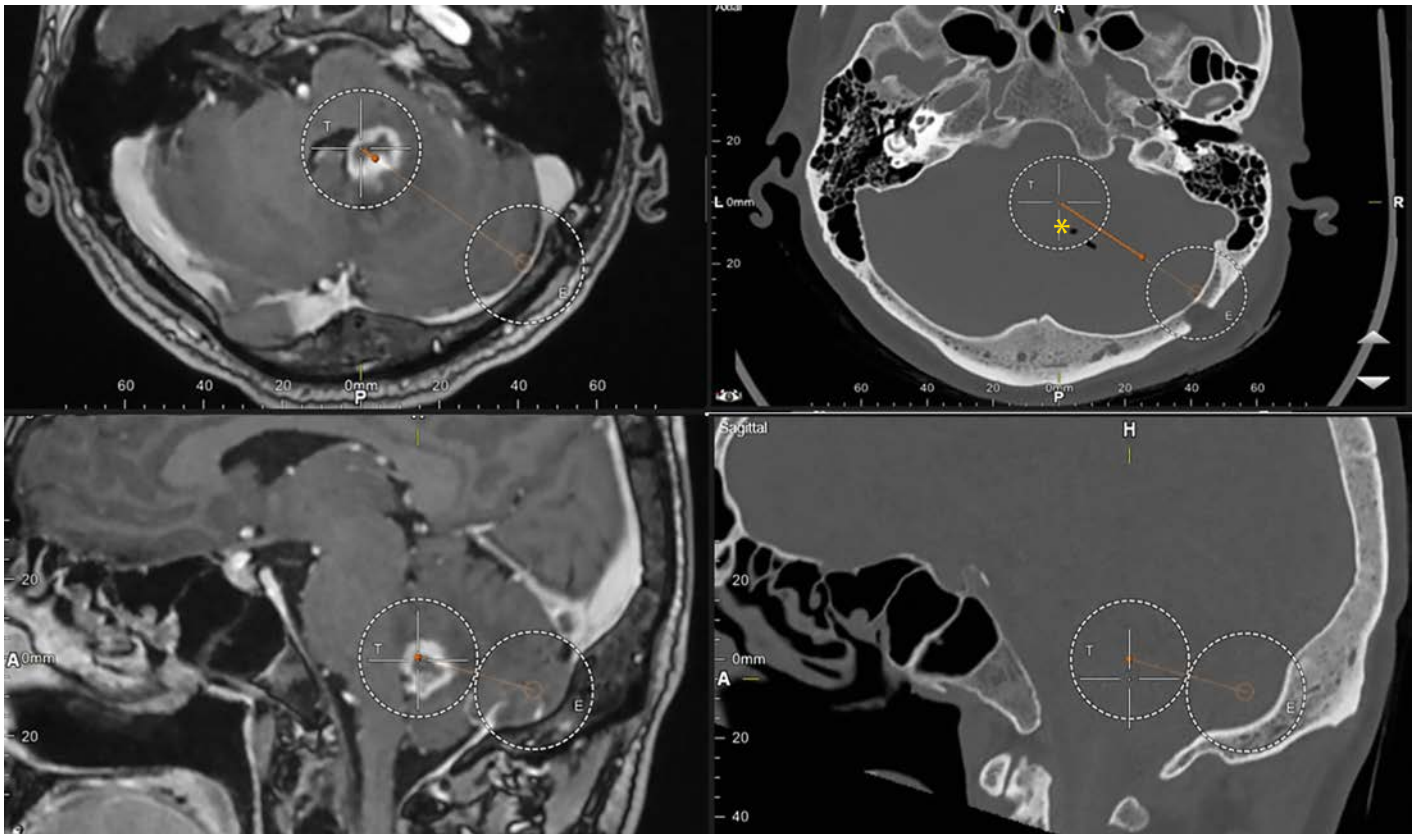
Po čtyřech dnech byl rehospitalizován pro febrilie a progresi hemiparézy. Ani 2. čtení nezachytilo maligní buňky a vzorek byl opět hodnocen jako nevytěžný. Na nativním CT mozku již nebylo patrné popisované ložisko, kontrastní látka nebyla podána pro zvýšené renální parametry.

Vzhledem k akutnímu infektu a dušnosti jsme doplnili CT hrudníku a CTAG plicnice, které zobrazilo oboustrannou pneumonii s rozpadovým procesem a plicní embolií. Zahájili jsme antibiotickou a antikoagulační léčbu.

Rozpadový proces na CT evokoval možnost TBC, která byla následně potvrzena pozitivitou RT-PCR *M. tuberculosis* v tekutině z bronchoalveolární laváže. I přes nasazenou terapii antituberkulotiky, antibiotiky a kortikosteroidy se stav rychle horšil, rozvinulo se multiorgánové selhání a pacient následující den zemřel.

Původ intracerebrálního ložiska byl ozřejmen až při autopsii. V pravé hemisféře bylo zastiženo subkortikálně ložisko s centrální kolikvačnou a kazeózní nekrózou, ohraničené epiteloidně transformovanými makrofágy a obrovskobuněčnými Langhansovými buňkami. Mozkové obaly vykazovaly nespecifickou zánětlivou celulizaci, ale nikoliv obraz bazilární meningitidy. V ložisku byly histochemicky prokázány acidorezistentní tyčky (dle Ziehl-Neelsena) a monoklonální protilátkou potvrzen peptid *M. tuberculosis*. Přítomnost DNA mykobakterií metodou RT-PCR nebyla prokázána bezprostředně

**Obr. 5.** Finální trajektorie biopsie vytvořená fúzí plánovací MR mozku a pooperačního kontrolního CT. Předoperační MR (T1 vážená sekvence s kontrastní látkou, nahoře axiální, dole sagitální řez, plánovaná trajektorie biopsie oranžově) a pooperační CT (kostní okno, nahoře axiální řez, dole sagitální řez, plánovaná trajektorie oranžově, odhadu provedené trajektorie odpovídají bublinky vzduchu – označeno hvězdičkou) u pacienta 2



v centrální nekróze z postmortem odebraného ložiska, byla ale zpětně detekována v předchozích stereotaktických bioptických vzorcích (a to nejen DNA *M. tuberculosis*, ale i dalších non-tuberkulózních mykobakterií).

## Diskuze

### Překvapivá diagnóza TBC původu postižení mozku u našich pacientů

V první kazuistice nás mongolský původ pacienta, jako jedné z endemických oblastí TBC, a MR nálezy vedl k úvaze o tuberkulózním původu ložiska. Nicméně absence kaseifikační nekrózy a granulomatózní tkáně s typickými buňkami, imunohistochemická negativita průkazu peptidu *M. tuberculosis* a nepřítomnost acidorezistentních tyček v biopsii tuto možnost nepotvrdila.

Zásadní význam mělo až vyšetření likvoru, provedené pro horšící se stav pacienta a s přihlédnutím k ústupu edému v zadní jámě lební. Vyšetření prokázalo chronickou meningitidu, s přímým průkazem DNA *M. tuberculosis* metodou RT-PCR. Později jsme potvrdili i tuberkulózní etiologii ložiska pozitivitou

DNA *M. tuberculosis* z bioptického vzorku rovněž metodou RT-PCR.

U našeho pacienta se tedy jednalo o souběh tuberkulózní meningitidy a ložiskového TBC procesu. Při jeho lokalizaci při IV. mozkové komoře lze předpokládat šíření infekce z ložiska *per continuitatem* do likvorových cest s následným zánětlivým postižením mening. TBC původ byl pro nás překvapením i vzhledem k normálnímu nálezu na rtg hrudníku (diskrétní nálezy primárního komplexu na rtg vyšel najevo až při zpětném hodnocení při již známé diagnóze TBC).

Ve druhé kazuistice vedl k úvaze o TBC etiologii ložiska průkaz rozpadového procesu plic na CT, ale definitivní původ ložiska v mozku potvrdila až autopsie.

V obou případech byl tuberkulózní původ ložiska definitivně prokázán pozitivitou DNA *M. tuberculosis* metodou RT-PCR z bioptického vzorku.

Z dalších diagnostických metod by připadalo v úvahu použití Quantiferon krevního testu. Pozitivita potvrzuje detekci interferonu- $\gamma$  jako reakci lymfocytů na peptidové antigeny související s infekcí *M. tuberculosis* (Vroblová et al., 2009).

Jeho nevýhodou je ale pozitivita u latentní TBC infekce, která znesnadňuje diagnostiku u skupin obyvatel s vysokou promouřeností.

### Tuberkulom nebo tuberkulózní absces?

U prvního pacienta jsme histopatologicky neprokázali granulomatózní zánět typický pro tuberkulom. Vysvětlením může být nepřesný odběr tkáně metodou CT-navigované stereotaktické biopsie, jak dokládá srovnání plánované a finální trajektorie biopsie vytvořené fúzí plánovací MR mozku a pooperačního kontrolního CT (Obr. 5). U tuberkulomu také nemusí během CT-navigované biopsie jehla proniknout skrz pevné pouzdro a vzorek je tak odebrán pouze z okolní mozkové tkáně (Haddadian et al., 2004).

V histopatologickém nálezu nebyly zachyceny charakteristické změny pro TBC absces. Rovněž MR nálezy pro tuto možnost nesvědčí, neprokázali jsme restrikci difuze v ložisku, kterou bychom u TBC abscesu vzhledem k tekutému obsahu abscesové dutiny očekávali v kombinaci s hyperintenzním jádrem

v T2 sekvencích (Chaudhary et al., 2017; Sanei Taheri et al., 2015). Naopak námi zobrazené T1 i T2 hypointenzní ložisko bez restrikce difuze bývá typické pro tuberkulom v jeho kaseifikované pevné formě.

U druhého pacienta svědčí pro tuberkulom jednak nález typického nekrotizujícího epitelooidního granulomu s centrální nekrózou, ohraničenou epitelooidně transformovanými a Langhansovými buňkami, a pak také absence DNA mykobakterií v centrální nekróze ze vzorku odebraného post mortem.

S velkou mírou pravděpodobnosti se tedy v obou prezentovaných případech jednalo

o tuberkulom. U prvního pacienta morfologické znaky nespovídaly pro TBC absces (i když jej vzhledem k nespecifickému histopatologickému nálezu nemůžeme s jistotou vyloučit) a MR nález odpovídá tuberkulomu. U druhého pacienta byla sice prokázána DNA *M. tuberculosis* v předchozích bioptických vzorcích (což společně s rozsáhlou centrální nekrózou může svědčit pro TBC absces), definitivní neuropatologie ale potvrdila obraz tuberkulomu.

### Závěr

Tuberkulom a TBC absces jsou vzácnými nálezy, na které je nutné pomýšlet při dife-

renciální diagnóze solitárních i vícečetných intrakraniálních expanzivních lézí, i při nízké incidenci TBC v ČR. Při diagnostice by vedle stereotaktické biopsie měla být zvažena i otevřená mozkové biopsie, která může přinést přesnější výsledek. Přínosné je i vyšetření likvoru. Detekce DNA *M. tuberculosis* metodou RT-PCR má vysokou senzitivitu a specifitu a je vhodná při podezření na ložisko TBC etiologie i při negativním kulturačním a mikroskopickým nálezu. Vedle včasné diagnostiky je pro další prognózu pacienta zásadní cílená a dlouhodobá terapie kombinací antituberkulotik.

### LITERATURA

1. Bathla G, Khandelwal G, Maller VG, et al. Manifestations of cerebral tuberculosis. *Singapore Med J.* 2011;52(2):124-131.
2. Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PM, et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *Eur Radiol.* 2003;13(8):1876-1890. doi:10.1007/s00330-002-1608-7.
3. Chaudhary V, Bano S, Garga UC. Central Nervous System Tuberculosis: An Imaging Perspective. *Can Assoc Radiol J.* 2017;68(2):161-170. doi:10.1016/j.carj.2016.10.007.
4. Garcia-Monco JC. Central nervous system tuberculosis. *Neurol Clin.* 1999;17(4):737-759. doi:10.1016/s0733-8619(05)-70164-x.
5. Gray F, Duyckaerts C, Girolami U. Escourolle and Poirier's Manual of Basic Neuropathology, 5<sup>th</sup> Edition. Oxford University Press 2013. ISBN-13: 9780190675011. doi:10.1093/med/9780199929054.001.0001.
6. Haddadian K, Rezaei O, Samadian M. Multiple Brain Tuberculomas And Role Of Open Brain Biopsy: A Case Re-

- port And Review. *Internet Jf Infect, DiS.* 2005;4(1). Dostupné na: <https://print.ispub.com/api/0/ispub-article/10839>.
7. Chandra Vemula R, Prasad BCM, Koyalmantham V, et al. Role of Surgery in Intracranial Tuberculomas and Proposal of a Novel Diagnostic Criteria for Diagnosis (Sri Venkateswara Institute of Medical Sciences Criteria). *World Neurosurg.* 2020;138:e52-e65. doi:10.1016/j.wneu.2020.01.179.
8. Pagnoux C, Génèreau T, Lafitte F, et al. Brain tuberculomas. *Ann Med Interne (Paris).* 2000;151(6):448-455.
9. Perez-Malagon CD, Barrera-Rodriguez R, Lopez-Gonzalez MA, et al. Diagnostic and Neurological Overview of Brain Tuberculomas: A Review of Literature. *Cureus.* 2021;13(12):e20133. doi:10.7759/cureus.20133.
10. Ramachandran R, Muniyandi M, Iyer V, et al. Dilemmas in the diagnosis and treatment of intracranial tuberculomas. *J Neurol Sci.* 2017;381:256-264. doi:10.1016/j.jns.2017.08.3258.
11. Rock RB, Olin M, Baker CA, et al. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(2):243-261. doi:10.1128/CMR.00042-07.
12. Roopesh Kumar VR, Gundamaneni SK, Biswas R, et al. Tuberculous cerebellar abscess in immunocompetent individuals. *BMJ Case Rep.* 2012;6. doi:10.1136/bcr-2012-006984.
13. Sanei Taheri M, Karimi MA, Haghghatkhah H, et al. Central nervous system tuberculosis: an imaging-focused review of a reemerging disease. *Radiol Res Pract.* 2015;2015:202806. doi:10.1155/2015/202806.
14. ÚZIS. Základní přehled epidemiologické situace ve výskytu tuberkulózy v České republice v roce 2021. Ústav zdravotních informací a statistiky ČR 2021. [Cit. 17. 4. 2023]. Dostupné na: <https://www.uzis.cz/res/f/008358/tbc2020-cz.pdf>.
15. Vroblová V, Jankovičová K, Trojáčková-Kudlová M. Detekce latentní tuberkulózy QuantiFERON-TB Gold test, možnosti a úskalí metody. *Prakt Léč.* 2009;89(4):204-209.
16. Wei Z, Zhang X, Wei C, et al. Diagnostic accuracy of in-house real-time PCR assay for Mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect, DiS.* 2019;19(1):701. doi:10.1186/s12879-019-4273-z.

## Připravujeme do příští Neurologie pro praxi

2024

6

- **Hlavní téma** – Vaskulární problematika
- **Přehledové články** – Nadměrná spavost vyvolaná léky, Ravulizumab v léčbě NMO, Poruchy spánku v neurologii, Kyselé jablíčko: chyby v elektroencefalografii
- **Z pomezí neurologie** – Studium střevního mikrobiomu v kontextu neurologických poruch, Komunikační strategie pro neurology při rozhovoru s pacienty s roztroušenou sklerózou při zhoršení diagnózy
- **Sdělení z praxe** – Konopí jako lék, Míšní ischemie u mladé pacientky s otevřeným foramen ovale a primární trombofilií, Progresivní paralýza – příčina neurokognitivní poruchy v mladém věku  
... a spoustu dalších zajímavých témat



VYJDE  
V PROSINCI

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION



# 4.

## dny praktické neurologie

3.–4. 10. 2024  
ÚSTÍ NAD LABEM

### 4. ročník Dnů praktické neurologie navštívilo téměř 100 odborníků



4. ročník Dnů praktické neurologie v Ústí nad Labem zahájily a všechny přítomné přivítaly garantky odborného programu (zleva) MUDr. Marta Vachová, MUDr. Štěpánka Brušáková, Ph.D., MBA, spolu s prof. MUDr. Ivanem Rektorem, CSc., FCMA, FANA, FEAN.



První čtvrtěční přednáškový blok věnovaný problematice paliativní péče v neurologii vyvolal velkou diskusi. Přednáška MUDr. Jany Dušánkové přítomným přiblížila paliativní péči o pacienty s neurologickým onemocněním.



Jaký je diagnostický algoritmus pacienta se závratí, jak diagnostikovat a léčit benigní paroxysmální polohové vertigo a jak obecně léčit závratě v době nedostatku léků přiblížila sdělení odborníků na závratě pod vedením doc. MUDr. Jaroslava Jeřábka, CSc.



Zábavnou formou ukončily obě garantky čtvrtěční program odbornou soutěží Neurologie letem světem.



Nedílnou součástí odborného programu bývá každoročně problematika cévních mozkových příhod, nad kterou diskutovali neurologové a neurochirurgové z Ústeckého kraje.



Tradiční součástí námi pořádaných akcí pro praktické neurology je soutěžní blok kazuistik, který se svým sdělením o paroxysmální slepotě u mladého pacienta vyhrál MUDr. Dušan Ospalík (třetí zleva) z Nemocnice v Ústí nad Labem. Všem přednášejícím tohoto bloku děkujeme za účast.



Těšíme se na příští ročník Dnů praktické neurologie v Ústí nad Labem a na zajímavý program, který nám garantky odborného programu připraví. Už teď se máme určité na co těšit.

#### Základní informace o akci

**Termín:** 3.–4. 10. 2024

**Místo konání:** Clarion Congress Hotel v Ústí nad Labem

**Účastníci:** 90

**Prezident a odborný garant:**

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

**Garantky odborného programu:**

MUDr. Štěpánka Brušáková, Ph.D., MBA,  
MUDr. Marta Vachová

#### Odborný program

- ▶ Paliativní péče
- ▶ Vertigo
- ▶ Varia
- ▶ Z praxe soudního znalce
- ▶ Cévní mozkové příhody
- ▶ Lícní nerv – praktické postupy v diagnostice a léčbě jeho poruch
- ▶ Soutěžní blok kazuistik

ZLATÝ PARTNER



STŘÍBRNÝ PARTNER



Děkujeme všem partnerům  
za finanční spoluúčast na realizaci této akce.

Těšíme se na viděnou na 5. dnech praktické neurologie  
v Ústí nad Labem, 18.–19. 9. 2025



# Stereotypie

**MUDr. Kristýna Dolečková, prof. MUDr. Jan Roth, CSc.**

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Stereotypie jsou opakující se, rytmické, zdánlivě neúčelné pohybové vzorce. Primární stereotypie jsou typicky popisovány u zdravých dětí s normálním vývojem, stereotypie se spouštěčem v dospělosti jsou výrazně vzácnější. Prevalence primárních stereotypií se udává mezi 3 až 8 %. Sekundární stereotypie se objevují buď v důsledku sensorické deprivace, sociální izolace, nebo jako součást širší symptomatiky u mnoha, především neurovývojových, onemocnění, u psychiatrických onemocnění nebo jako součást polékových syndromů. V genezi stereotypií se zvažují jak neurobiologické mechanismy včetně genetické dispozice, tak vlivy zevního prostředí a sociálních interakcí. Základním terapeutickým postupem je edukace a behaviorální terapie, u farmakologických postupů bohužel scházejí randomizované, dvojitě zaslepené studie.

**Klíčová slova:** primární stereotypie, sekundární stereotypie, komplexní motorické tiky, dopamin, sensorická deprivace, sociální izolace.

## Stereotypies

Stereotypies are repetitive, rhythmic, seemingly purposeless movement patterns. Primary stereotypies are typically described in healthy children with normal development, stereotypies with a trigger in adulthood are significantly rarer. The prevalence of primary stereotypies is reported between 3 and 8 %. Secondary stereotypies appear either as a result of sensory deprivation, social isolation or as part of broader syndromes in many, especially neurodevelopmental diseases, in psychiatric diseases or drug-induced syndromes. In the genesis of stereotypies, both neurobiological mechanisms, including genetic disposition, and the effects of the external environment and social interactions are considered. The basic therapeutic procedure are education and behavioral therapy, unfortunately there are no randomized, double-blind studies for pharmacological procedures.

**Key words:** primary stereotypies, secondary stereotypies, complex motor tics, dopamine, sensory deprivation, social isolation.

## Úvod

Stereotypie lze charakterizovat jako opakující se, rytmické, zdánlivě neúčelné pohybové vzorce. V odborné literatuře se setkáváme nejčastěji se dvěma (do značné míry podobnými) definicemi stereotypií:

a. Stereotypie jsou mimovolní, rytmické, opakující se a neměnné (typem, formou, amplitudou a lokalizací) vzorce pohybové aktivity jevící se účelně, ale ve skutečnosti

postrádají cíl a funkci a mizí s odvedením pozornosti (Singer, 2011).

b. Stereotypie jsou necílené pohybové vzorce opakující se ve stejné formě po určitou dobu v mnoha situacích, typicky distraktibilní (Edwards, Lang et Bhatia, 2012).

Stereotypie jsou často vnímány jako problematika příznačná pro dětský věk,

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

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

### Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance 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.

### Conflict of interest and financial support:

Not applicable.

### Consent for publication:

Not applicable.

### Authors' contributions:

A/N

Cit. zkr: *Neurol. Praxi.* 2024;25(5):400-404

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.044>

Článek přijat redakcí: 20. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 13. 6. 2023

**prof. MUDr. Jan Roth, CSc.**

jan1roth2@gmail.com

**Tab. 1.** Diagnostická kritéria stereotypií (podle DSM-5)

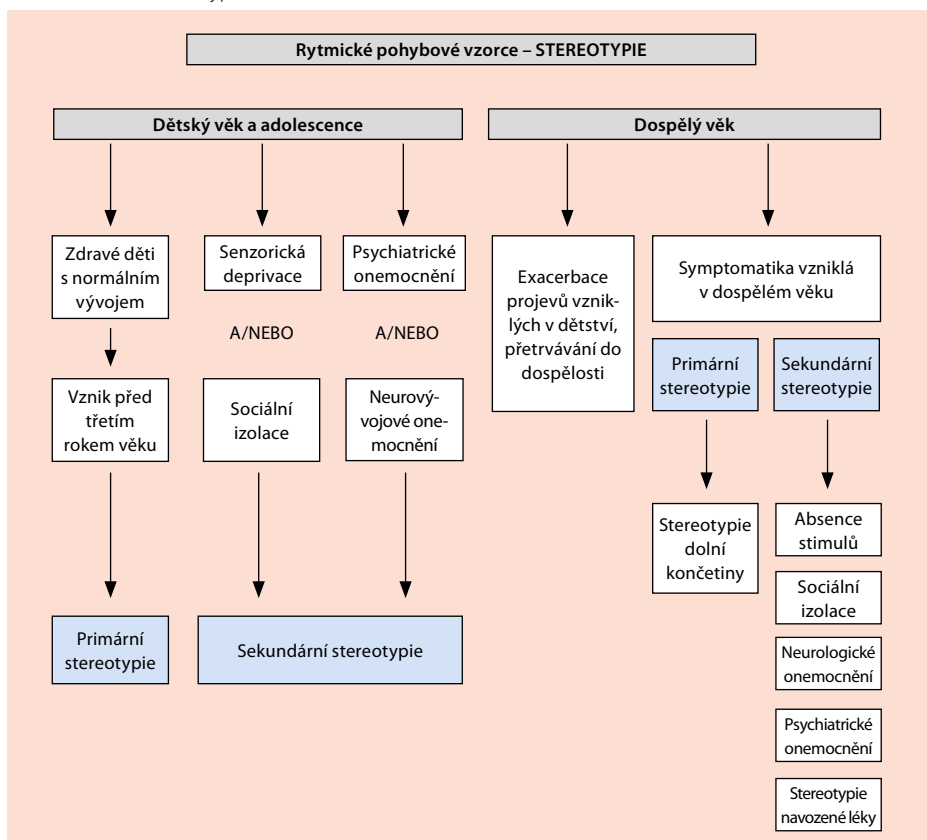
<b>Kritérium A</b>
Opakující se, zdánlivě cílené, nicméně bezúčelné pohyby (např. klepání či mávání rukou, houpání tělem, třesení hlavou)
<b>Kritérium B</b>
Repetitivní pohyby kolidující se sociálním a profesionálním životem, mohou vyústit v sebepoškození
<b>Kritérium C</b>
Počátek v raném dětství
<b>Kritérium D</b>
Repetitivní motorické vzorce nejsou součástí jiných onemocnění – nejsou vysvětlitelné patofyziologickým mechanismem typickým pro neurovývojové poruchy nebo duševní onemocnění (např. trichotilomanie či obsedantně-kompulzivní porucha)
<b>Doplňující informace – je nutné specifikovat:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Automutilace nebo chování, které by mohlo vést k sebepoškození</li> <li>■ Bez sebepoškození</li> <li>■ Souvisí se známým onemocněním nebo genetickou dispozicí, neurovývojovou poruchou nebo environmentálním faktorem (např. Leschův-Nyhanův syndrom, mentální postižení, intrauterinní expozice alkoholu)</li> </ul>

**Tab. 2.** Diagnostická kritéria stereotypií (podle MKN-10)

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Stereotypie, jejichž podkladem není vysvětlující neurologické či psychiatrické onemocnění, se řadí pod F98.4 – porucha se stereotypními pohyby</li> <li>■ Jednoduché stereotypie (cucání palce, kousání nehtů a dloubání v nose) jsou řazeny jako F 98.8 – jiné specifikované poruchy chování a emocí začínající obvykle v dětství a v adolescenci</li> </ul>
--

**Tab. 3.** Členění stereotypií

<b>Primární – výskyt u 3–8 % zdravých dětí s normálním psychomotorickým vývojem</b>
<b>Sekundární</b>
A. Senzorická deprivace, sociální izolace
B. Psychiatrická onemocnění, neurovývojová onemocnění, léky indukované: Autistické spektrum Mentální retardace Obsedantně kompulzivní porucha Rettův syndrom, Angelmanův syndrom, Praderův-Williho syndrom Polékové (neuroleptika, psychostimulancia) Katatonie

**Obr. 1.** Členění stereotypií

vzácněji se však mohou vyskytovat i v dospělosti. Dlouho se dávaly do souvislosti především s autismem a mentální retardací, kde se podle epidemiologických studií objevují až v 52 % (Melo et al., 2020), vidáme je však i u normálně se vyvíjejících dětí. V tabulkách 1 a 2 jsou uvedena diagnostická kritéria podle DSM-5 a MKN-10.

Stereotypie (v širším slova smyslu repetitivní vzorce chování) se netýkají pouze lidského druhu, ale jsou jedním z nejběžnějších ukazatelů nepohody u zvířat žijících v podmínkách deprivace. Jedním z typických příkladů jsou například divoká zvířata dlouhodobě žijící v zoologických zahradách.

## Členění a klinické obrazy stereotypií

Stereotypie bývají členěny na primární a sekundární (Tab. 3 a Obr. 1), dále je vhodné je dělit dle období vzniku – stereotypie dětského věku a adolescence a stereotypie se začátkem v dospělosti.

### Primární stereotypie dětského věku a adolescence

Primární stereotypie jsou typicky popisovány u zdravých dětí s normálním vývojem, vznikají nejčastěji před třetím rokem života, ale mohou se vyskytnout i u adolescentů. U kojenců a malých dětí se často jedná o komplexní pohybové aktivity typu (viz níže), u adolescentů a vysokoškoláků oproti tomu lze pozorovat jednoduché pohybové aktivity na akrech horních končetin (viz níže) (Singer et al., 2015). Prevalence primárních stereotypií se udává mezi 3 až 8 % (MacDonald et al., 2007; Oakley et al., 2015). Stereotypie obvykle zcela vymizí při odvedení pozornosti a své nositele příliš neobtěžují.

Primární stereotypie zahrnují několik podtypů (Harris, Mahone et Singer, 2008):

- Jednoduché motorické vzorce jako například houpání, bouchání hlavou, bubnování prsty, klepání tužkou, kroucení vlasů, cucání palce, okusování nehtů, rtů, natáčení vlasů na prsty, pohupování trupem, hlavou, pohyby prstů na rukách i nohách, škrábání se atd.
- Komplexní pohybové vzorce – složitější motorické sekvence – třesení, mávání, třepání rukama, kroucení prsty, kývání hlavou

**Tab. 4.** Příčiny vzniku stereotypií v dospělosti (Maltete, 2016)

Tardivní dyskineze (indukce léky blokujícími dopaminové receptory)
Frontotemporální lobární degenerace
Alzheimerova nemoc
Cerebrovaskulární onemocnění
Záchvatovité onemocnění
Schizofrenie
Hyperglykemie bez ketoacidózy
Postinfekční – protilátky proti bazálním gangliím
Anti-NMDA encefalitis
„Stereotypie dolní končetiny“

**Tab. 5.** Diferenciální diagnóza stereotypií (Příhodová et al., 2012)

Manýrismus
Komplexní motorické tiky
Kompulze s repetitivními rituály
Paroxyzmální dyskineze
Masturbace
Epileptické záchvaty provázené automatismy
Punding

**Tab. 6.** Rozdíl mezi stereotypiemi a komplexními motorickými tiky

Stereotypie	Komplexní motorické tiky
Před 3. rokem věku	Typicky mezi 5–8 roky
Fixní, neměnný svůj vzorec, trvají déle	Četnost tiků může fluktuovat, zhoršovat a zlepšovat se, následně samovolně vymizet
Spíše končetiny, trup než obličej, šje	Typicky obličej, šje, ramena
Není nutkání	Je nutkání (psychická tenze nebo fokální nepříjemné sensorické vjemy)
Málo nápadné vokalizace	Typické vokalizace
Výrazná distrakce s vymizením pohybu	Částečná distrakce

i celým tělem, otevírání úst, vokální projevy, vždy v typickém, opakujícím se vzorci.

- Stereotypie typu „head nodding“ – rytmické kývání hlavou horizontálním či vertikálním směrem, vyčleňují se jako samostatný podtyp.

### Sekundární stereotypie dětského věku a adolescence

- Důsledek sensorické deprivace (především zrakové) či sociální izolace (samotka)

Rozhodli jsme se vyčlenit tuto skupinu samostatně, protože se nejedná o primární stereotypie, ale zároveň se nejedná ani o stereotypie způsobené konkrétním onemocněním. V průběhu života je člověk neustále ovlivňován různými sensorickými vjemy, především vjemy zrakovými či sluchovými, které jsou zpracovávány v kontextu minulé zkušenosti, aktuálního bio-psycho-socio-spirituálního stavu i potřeb. Jde o základní procesy našeho ontogenetického vývoje.

- Součást širší symptomatiky u mnoha, především neurovývojových onemoc-

nění, u psychiatrických onemocnění nebo jako součást polékových syndromů (Tab. 3) (Singer et al., 2015)

### Stereotypie se začátkem v dospělosti

O stereotypiích s počátkem v dospělosti není mnoho studií (Shukla et Pandey, 2020). Primární stereotypie se spouštěčem v dospělosti jsou výrazně vzácnější, častější je exacerbace projevů vzniklých v dětství a perzistujících do dospělosti.

Vznik stereotypního chování lze také pozorovat např. u vězňů na samotce, u pacientů v karanténě, u osob v rámci sociální deprivace, ve stresovém prostředí, při absenci stimulů. Mohou být však i iniciálním projevem nastupujících neurologických či psychiatrických onemocnění či navozeny léky (Tab. 4, Obr. 1).

Nedávno popsany syndrom, nazvaný „stereotypie dolní končetiny“ (leg stereotypy disorder), je pozorován u lidí, kteří vsedě provádějí repetitivně stereotypní pohyby ve smyslu flexe/extenze, abdukce/addukce

v kyčli, zatímco chodidla zůstávají na podlaze, obvykle s frekvencí 1–4 Hz (Jankovic, 2016). Pohyby mohou trvat několik sekund či minut a odezní po postavení nebo při chůzi. Mnoho jedinců s tímto syndromem popisuje intenzivní potřebu hýbat nohama v reakci na vnitřní napětí či úzkost. Častý výskyt v rodinách může naznačovat možný genetický původ.

### Diferenciální diagnóza

Diferenciální diagnostika stereotypií je poměrně široká (Tab. 5), na prvním místě je nutné uvést, že existují složitější pohybové vzorce, které budí dojem stereotypií, nicméně nesplňují jejich diagnostická kritéria (Singer et al., 2015).

Manýrismus je popisován jako nezvyklé, bizarní, obřadné chování – pohyby, grimasy, při běžných činnostech (Příhodová et al., 2012).

Komplexní motorické tiky jsou sekvence nebo vzorce pohybu, které mohou napodobovat účelné nebo dobře koordinované akce, jako je dotýkání se předmětů, opakované pohrávání si s oblečením nebo brýlemi, skákání, poskakování nebo (někdy i bizarní) gestikulování. Specifickými podtypy jsou echopraxie (nápodoba pohybů druhých osob), kopropraxie (obscénní nebo společensky nevhodná gesta) nebo vzácně zraňování, automutilace (např. sebeudeření, sebekousání, bouchání do předmětů) (Roth, 2018). Rozdíly mezi stereotypiemi a komplexními motorickými tiky jsou shrnuty v tabulce 6.

Kompulze jsou opakované pohybové rituály, jejichž cílem je odstranit nebo snížit napětí a úzkost způsobenou obsedantními myšlenkami (Příhodová et al., 2012).

Jako paroxyzmální dyskineze charakterizujeme záchvatovité epizody mimovolných pohybů, např. choreoatetózy nebo dystonie. Paroxyzmální dyskineze mohou být provokovány náhlým pohybem (kinezigení), bez závislosti na pohybu, provokovány stresem, vyčerpáním nebo delší fyzickou námahou (Příhodová et al., 2012).

Punding je nutkavé provádění opakujících se mechanických úkonů, jako je sestavování a rozebírání různých přístrojů či třídění předmětů v domácnosti.

## Etiopatogeneze

Etiopatogeneze stereotypií není zcela jasná, ale zvažují se jak neurobiologické mechanismy včetně genetické dispozice, tak vlivy zevního prostředí a sociálních interakcí.

## Neurobiologie

Ze studií na zvířecích modelech vyplývá, že největší význam mají především změny v dopaminové (DA) transmisi. U experimentálních zvířat byly indukovány stereotypie pomocí amfetaminu (zvyšuje uvolňování DA), kokainu (inhibuje zpětné vychytávání DA) či pomocí apomorfínu (agonista DA) (Canales et Graybiel, 2000). Zvýšení DA ve striatu bylo spojeno se snížením hladiny acetylcholinu (Aliane et al., 2011).

Mimo hyperdopaminergního mechanismu hraje roli v genezi stereotypií také  $\gamma$ -aminomáselná kyselina (GABA). Ve studii Harrise et al. (Harris et al., 2016) byl u dětí se stereotypiemi prokázán deficit GABA v cingulární kůře, která mimo kontroly pohybových aktivit má vliv na motivaci, systém odměny atd.

Dominující roli pro vznik motorických stereotypií hraje kortiko-striato-thalamo-kortikální (CSTC) okruh, resp. jeho funkční či mikrostrukturální změny (Gao et Singer, 2016). Výzkum byl zaměřen především na změny objemu striata v obrazu MRI, kde však nebyly prokázány konzistentní nálezy (Goldman et al., 2013). Řada kazuistik popisuje vznik stereotypního chování po lézích putamen nebo thalamu (Maraganore, Lees et Marsden, 1991).

Stereotypní motorické chování je modulováno jak vnitřními, tak vnějšími senzoryckými signály a abnormální senzomotorická integrace může způsobit alteraci motorické kontroly (Patel, Jankovic et Hallett, 2014). Stereotypie jsou také běžné u dětí se smyslovými deficity,

což naznačuje, že stereotypie mohou působit jako forma sebestimulace, která kompenzuje deficit vnějších stimulů.

Studie Harrise et al. prokázala hereditární komponentu u 25 % dětí s motorickými stereotypiemi, u 75 % souboru nebyl nalezen žádný hereditární faktor (Harris, Mahone et Singer, 2008). Doposud však nebyl zjištěn žádný kandidátní gen.

## Zevní prostředí

Vliv zevního prostředí na vznik motorických stereotypií byl studován především na zvířatech včetně primátů. Zvířata chovaná v izolaci vykazovala více stereotypií než zvířata vychovávaná matkou či komunitou (Mitchell, 1968).

Podobný nálezy byl zjištěn na studiích dětí v sirotčincích. Tyto děti vykazovaly mnohem vyšší výskyt motorických stereotypií ve srovnání s dětmi vyrůstajícími v pěstounských rodinách (Beckett et al., 2002; Hoksbergen et al., 2005; Bos et al., 2010). Empirické důkazy propojují stereotypie s nižším přísunem externích stimulů. Senzorická či sociální deprivace hraje významnou roli pro vznik stereotypií i v pozdějším věku. Stereotypie ve všech těchto případech zřejmě nahrazují přirozené stimuly (Hutt et Hutt, 1965; Lutz, 2014). Prostor s nadměrnou stimulací může však také zvyšovat výskyt stereotypií. Ty zde mohou hrát roli v potlačování úzkosti a celkovém psychickém zklidnění (Lutz, 2014). Stereotypie mohou tedy mít svůj smysl ve snižování stresu, mohou napomáhat aktivizaci a koncentraci, jedinci mohou přinášet psychické zklidnění, navození příjemného stavu. Často také vidíme opakující se stereotypní pohyby např. u studentů během učení na zkoušku, můžeme je pozorovat také během modlení.

## Terapie

Podobně jako u tikových poruch je u stereotypií zásadním terapeutickým postupem edukace pacientů a jejich rodin. Dále se ukazuje jako efektivní behaviorální terapie stereotypií, s důrazem na pravidelnost a důslednost. Cílem je poskytnout podporu, mít kontrolu nad stereotypiemi a být schopen omezit projevy na bezpečný (soukromý) prostor. Terapeutické postupy zavádíme pouze ve chvíli, kdy mají stereotypie negativní vliv na život a běžné denní aktivity, což je pouze menšina případů (Miller et al., 2006; Specht et al., 2017). Kvalita dat získaných ve farmakologických studiích pro stereotypie je podstatně nižší než pro tiky. Existují určité důkazy podporující účinnost risperidonu, aripiprazolu a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (Jesner, Aref-Adib et Cohen, 2007; Williams et al., 2013).

## Závěr

V článku jsme chtěli upozornit na klinickou problematiku stereotypií, které chápeme jako samostatnou podskupinu dyskinezí charakterizovanou opakujícími se rytmickými pohybovými vzorci. V rámci klasifikace na primární a sekundární navrhuje vyčlenit samostatnou podskupinu sekundárních stereotypií, a to stereotypie vzniklé na podkladě senzorycké či psychosociální deprivace oproti klasickým sekundárním stereotypiím vznikajícím v souvislosti s definovaným onemocněním.

*Podpořeno projektem Národní ústav pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NPO5107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU; výzkumným programem Karlovy univerzity: Cooperatio Neuroscience; projektem Všeobecné fakultní nemocnice v Praze MZ ČR-RVO-VFN64165.*

## LITERATURA

- Aliane V, Pérez S, Bohren Y, et al. Key role of striatal cholinergic interneurons in processes leading to arrest of motor stereotypies. *Brain*. 2011;134(Pt 1):110-8. doi: 10.1093/brain/awq285.
- Beckett C, Bredenkamp D, Castle J, et al. English and Romanian Adoptees (ERA) Study Team. Behavior patterns associated with institutional deprivation: a study of children adopted from Romania. *J Dev Behav Pediatr*. 2002;23(5):297-303. doi: 10.1097/00004703-200210000-00001.
- Bos KJ, Zeanah CH, Smyke AT, et al. Stereotypies in children with a history of early institutional care. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(5):406-11. doi: 10.1001/archpediatrics.2010. 47.
- Canales JJ, Graybiel AM. A measure of striatal function predicts motor stereotypy. *Nat Neurosci*. 2000;3(4):377-83. doi: 10.1038/73949.
- Edwards MJ, Lang AE, Bhatia KP. Stereotypies: a critical appraisal and suggestion of a clinically useful definition. *Mov Disord*. 2012;27(2):179-85. doi: 10.1002/mds.23994.
- Gao S, Singer HS. Complex motor stereotypies: An evolving neurobiological concept. *Future Neurology*. 2013;8 (3):273 – 285. doi: 10.2217/fnl.13. 4.
- Goldman S, O'Brien LM, Filipek PA et al. Motor stereotypies and volumetric brain alterations in children with Autistic Disorder. *Res Autism Spectr Disord*. 2013;7(1):82-92. doi: 10.1016/j.rasd.2012. 07. 005.
- Harris KM, Mahone EM, Singer HS. Nonautistic motor stereotypies: clinical features and longitudinal follow-up. *Pediatr Neurol*. 2008;38(4):267-72. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007. 12. 008.
- Harris AD, Singer HS, Horka A et al. GABA and Glutamate in Children with Primary Complex Motor Stereotypies: An 1H-MRS Study at 7 T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(3):552-7. doi: 10.3174/ajnr.A4547.
- Hoksbergen R, ter Laak J, Rijk K, et al. Post-Institutional Autistic Syndrome in Romanian adoptees. *J Autism Dev Disord*. 2005;35(5):615-23. doi: 10.1007/s10803-005-0005-x.

11. Hutt C, Hutt SJ. Effects of environmental complexity on stereotyped behaviours of children. *Anim. Behav.* 1965;13(1):1-4. doi: 10.1016/0003-3472(65)90064-3.
12. Jankovic J. Leg stereotypy disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(2):220-1. doi: 10.1136/jnnp-2015-310816.
13. Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;24(1):CD005040. doi: 10.1002/14651858.CD005040.pub2.
14. Lutz CK. Stereotypic behavior in nonhuman primates as a model for the human condition. *ILAR J.* 2014;55(2):284-96. doi: 10.1093/ilar/ilu016.
15. MacDonald R, Green G, Mansfield R, et al. Stereotypy in young children with autism and typically developing children. *Res Dev Disabil.* 2007;28(3):266-77. doi: 10.1016/j.ridd.2006.01.004.
16. Maltête D. Adult-onset stereotypical motor behaviors. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(8-9):477-482. doi: 10.1016/j.neurol.2016.07.002.
17. Maraganore DM, Lees AJ, Marsden CD. Complex stereotypies after right putaminal infarction: a case report. *Mov Disord.* 1991;6(4):358-61. doi: 10.1002/mds.870060418.
18. Melo C, Ruano L, Jorge J, et al. Prevalence and determinants of motor stereotypies in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Autism.* 2020;24(3):569-590. doi: 10.1177/1362361319869118.
19. Miller JM, Singer HS, Bridges DD, et al. Behavioral therapy for treatment of stereotypic movements in nonautistic children. *J Child Neurol.* 2006;21(2):119-25. doi: 10.1177/08830738060210020701.
20. Mitchell GD. Persistent behavior pathology in rhesus monkeys following early social isolation. *Folia Primatol (Basel).* 1968;8(2):132-47. doi: 10.1159/000155140.
21. Oakley C, Mahone EM, Morris-Berry C, et al. Primary complex motor stereotypies in older children and adolescents: clinical features and longitudinal follow-up. *Pediatr Neurol.* 2015;52(4):398-403. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.002.
22. Pandey S, Sarma N. Stereotypy After Acute Thalamic Infarct. *JAMA Neurol.* 2015 Sep;72(9):1068. doi: 10.1001/jama-neurol.2015.0916.
23. Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):100-12. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70213-8.
24. Příhodová I, Koumarová L, Růžička E et al. Motorické stereotypie v dětském věku –kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N.* 2012;75/108(5): 621-625.
25. Roth J. The colorful spectrum of Tourette syndrome and its medical, surgical and behavioral therapies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;46 Suppl 1:S75-S79. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2017.08.004.
26. Shukla T, Pandey S. Stereotypies in adults: a systematic review. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(4):294-304. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0058.
27. Singer HS. Stereotypic movement disorders. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:631-9. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00045-8. PMID: 21496612.
28. Singer HS, Mink JW, Gilbert DL, et al. Movement Disorders in Childhood – 2<sup>nd</sup> Edition. *Academic Press.* 2015. ISBN: 9780128205525.
29. Specht MW, Mahone EM, Kline T, et al. Efficacy of parent-delivered behavioral therapy for primary complex motor stereotypies. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(2):168-173. doi: 10.1111/dmcn.13164.
30. Williams K, Brignell A, Randall M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;20(8):CD004677. doi: 10.1002/14651858.CD004677.pub3.



Pro vás  
a vaše pacienty  
vysíláme  
**PODCASTY**

NOVĚ:

**Obžerství – sedmý  
hřích nebo do očí bijící  
epidemie?**

Medicínské informace ze Solenu můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.

Více na [www.solen.cz](http://www.solen.cz)



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**



# 12. konference Neurologie pro praxi

29.–30. 1. 2025  
PLZEŇ

## AKREDITACE

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

## PREZIDENTI AKCE

- MUDr. Jiří Polívka, CSc.  
Neurologická klinika FN Plzeň
- prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc.  
Neurologická klinika FNKV, Praha

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

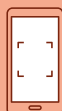
- při registraci do 30. 11. 2024: **2 000 Kč**
- při registraci do 22. 1. 2025: **2 400 Kč**
- při registraci od 23. 1. 2025 a na místě: **2 700 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let

## POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost SOLEN, s. r. o.,  
ve spolupráci s Neurologickou klinikou  
LF UK a FN Plzeň
- Mgr. Marta Boučková  
770 194 701, bouckova@solen.cz

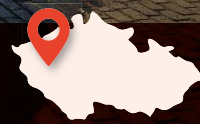
Registrace a další  
informace na

[www.neuplzen.cz](http://www.neuplzen.cz)



[www.visitplzen.eu](http://www.visitplzen.eu)

Místo konání: **Parkhotel Congress Center Plzeň,**  
U Borského parku 31, Plzeň



## STŘEDA 29. 1. 2025

## PROGRAM

9.00 Slavnostní zahájení – MUDr. Jiří Polívka, CSc., prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA

### Parkinsonova nemoc, PD+, parkinsonismu

odborný garant prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.

- **Preklinická a časná fáze Parkinsonovy nemoci – diagnostika a léčba** – doc. MUDr. Hana Brožová, Ph.D.
- **Motorické a non-motorické komplikace Parkinsonovy nemoci – personalizovaná terapie** – MUDr. Filip Růžička, Ph.D.

### Třes, dystonie, chorea

odborný garant prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.

- **Třes – diagnostika a léčba** – prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
- **Dystonie – diagnostika a léčba** – prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.
- **Chorea – diagnostika a léčba** – prof. MUDr. Jan Roth, CSc.

### Hereditární neuropatie

odborný garant MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.

- **Dědičné polyneuropatie z pohledu klinického genetika** – MUDr. Emilie Vyhnáčková, Ph.D.
- **Hereditární motorická a senzitivní neuropatie (HMSN)** – MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.
- **Hereditární senzitivní a autonomní neuropatie (HSAN)** – MUDr. Pavel Kunc, Ph.D.
- **Hereditární neuropatie se sklonem k tlakovým parézám (HNPP)** – MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.
- **Distální hereditární motorická neuropatie (dHMN)** – MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.

### Kontroverze bolesti hlavy

odborný garant MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.

- **Léčíme správně ataku migrény?** – MUDr. Kristýna Blažková
- **Profylaktická léčba migrény – děláme to dobře?** – MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.
- **Nové terapeutické cíle u migrény** – MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.

## ČTVRTEK 30. 1. 2025

### Neuropsychiatrie

odborní garant – prof. MUDr. Jan Vevera, Ph.D., MUDr. Hana Vacovská

- **Záchvaty epileptické či neepileptické?** – MUDr. Hana Vacovská, MUDr. Gisela Rytířová
- **Spolupráce psychiatrie a neurologie** – MUDr. Ester Ťupová
- **Pacientská agrese a násilí, rizika, ovlivnění a prevence** – prof. MUDr. Jan Vevera, Ph.D.

### Novinky u autoimunitních onemocnění

odborný garant prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA

- **Smouldering MS („doutnající RS“)** – nová diagnostická kritéria – MUDr. Marek Peterka
- **Neuromyelitis optica, spektrum onemocnění (NMSO)** – autor bude doplněn
- **Jak je to s novými možnostmi léčby?** – MUDr. Jakub Vejskal
- **Jak složitá je někdy diagnostika** – prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA

### Soutěžní blok kazuistik

odborní garant prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA, MUDr. Jiří Polívka, CSc.

- Témata sdělení budou doplněná

14.30 Předpokládaný závěr konference

# Progresivní supranukleární paralýza a guamský parkinsonský komplex aneb Kanadán v Tichomoří: John C. Steele (1934–2022)

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN<sup>1</sup>, prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., MBA, FEAN<sup>1</sup>,  
prof. Ing. Miroslav Strnad, CSc., DSc.<sup>1,2</sup>, RNDr. Alena Vydrová<sup>3</sup>, Mgr. Pavla Dubská<sup>4</sup>, Ph.D.

<sup>1</sup>Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>2</sup>Laboratoř růstových regulátorů Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>3</sup>Jihočeská pobočka České botanické společnosti při České akademii věd, České Budějovice

<sup>4</sup>Archiv Univerzity Palackého v Olomouci

John Charles Steele (1934–2022) byl kanadský neurolog, který spolu s Richardsonem a Olszewskim popsal novou nosologickou jednotku, které byla původně pojmenována eponymně, časem se ale ujalo označení progresivní supranukleární paralýza. Později se věnoval epidemiologickému a klinickému výzkumu endemického onemocnění amyotrofická laterální skleróza – parkinsonismus – demence komplex z ostrova Guam, zdokumentoval jeho výskyt, fenotypy, klinickou manifestaci, dědičnost a klesající incidenci i prevalenci. Zabýval se taktéž patofyziologií tohoto onemocnění, a řadu let zastával názor, že se jedná o hereditární polygenní onemocnění; až ke konci života přijal hypotézu, která manifestaci nemoci přisuzovala chronické intoxikaci neurotoxicými sloučeninami obsaženými v cykasových plodech: beta-methylamino-L-alanin (BMAA) a metylazoxymetanol (MAM).

**Klíčová slova:** progresivní supranukleární paralýza, guamský parkinsonský komplex.

## Progressive supranuclear palsy and Guam parkinsonian complex or a Canadian in the Pacific – John C. Steele (1934–2022)“

John Charles Steele (1934–2022) was a Canadian neurologist who, together with Richardson and Olszewski, described a new nosological entity that was originally named eponymously; however, over time, it became known as progressive supranuclear palsy. Later, he was concerned with epidemiological and clinical research on the endemic disease of amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of Guam, documenting its occurrence, phenotypes, clinical manifestations, heredity, and decreasing incidence as well as prevalence. He also studied the pathophysiology of this disease, for years holding the view that it was a hereditary polygenic disease; it was only at the end of his life that he accepted the hypothesis which attributed the manifestation of the disease to chronic intoxication with neurotoxic compounds contained in cycad fruits: beta-methylamino-L-alanine (BMAA) and methylazoxymethanol (MAM).

**Key words:** progressive supranuclear paralysis, parkinsonism-dementia complex of Guam.

John Charles Steele (Obr. 1) se narodil 3. září 1934 v Torontu do lékařské rodiny, jeho otec i dědeček byli praktičtí lékaři. Po středoškolských studiích se zapsal na lékařskou fakultu University of Toronto. Po promoci

a obvyklém kolečku zakotvil v roce 1961 na neurologii u Clifforda Richardsona. Kromě klinického výcviku absolvoval i jeden rok s Jerzym Olszewskim na patologii Bantingova institutu.

### 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 18<sup>th</sup> 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(5):406-413

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.051>

Článek přijat k publikaci: 2. 1. 2024

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN  
petr.kanovsky@fnol.cz

**Obr. 1.** John C. Steele (1934–2022)

V roce 1963 jej Clifford Richardson požádal, aby se věnoval studiu onemocnění, které diagnostikoval u jednoho ze svých pacientů (Wherett, 1986). Šlo o onemocnění, které se projevovalo parkinsonským syndromem s absencí třesu a zajímavým příznakem: poruchou pohledu směrem vzhůru. Tehdy se mu říkalo Parinaudův příznak a měl signalizovat poruchu nepárového Perlioiva jádra (Obr. 2).

John Steele začal studovat podklady a revidovat publikované kazuistiky. Během jednoho roku shromáždil osm případů tohoto onemocnění, přičemž u jednoho byl znám patologický nález. Autoptické vyšetření provedl a první „tau patologii“ na světě popsal Jerzy Olszewski, rodák z Vilnius, národností Polák, který po druhé světové válce pracoval u profesora Vogta v Neustadtu. Zde se k němu připojil další absolvent vilniuské lékařské fakulty, Igor Klatzo, rodák z Petrohradu, národností Ukrajinec; oběma dvěma bylo na doporučení profesora Vogta a Wilbura Penfielda umožněno odjet do Kanady a stát se rezidenty v Montrealu a Torontu (Klatzo, 1964; Spatz et Hossman, 2008; Williams et al., 2008; Colosimo et al., 2014). Klatzo později jako první na světě popsal patologický nález kuru (Klatzo et al., 1957). Richardson, Steele a Olszewski svůj soubor osmi kazuistik publikovali v roce 1963 v Transactions of American Neurological Society a 1964 v Archives of Neurology, tady byl doplněn o další, devátý, případ (Richardson et al., 1963; Steele et al., 1964). Pro onemocnění, iniciálně nazvané „heterogenous system degeneration“, se v Evropě ujalo označení „Steele–Richardson–Olszewski syndrome“ (Barbeau 1965), nicméně již v roce

**Obr. 2.** První kazuistika progresivní supranukleární paralýzy, prezentace Clifforda Richardsons na konferenci ANA v roce 1963

Mr. A.M., died 1959, 56 years.	
1953 - 6 yrs.	gait unsteady
1954	thinking slow difficulty with vision
1955	facies stiff
1956	unable to look down
1957	dysarthria Babinski responses nuchal dystonia
1958 - 1 yr. b.d. bradykinesia	
	truncal apraxia
	dementia - mild
	dysarthria
	restriction of full lateral gaze
	gradual progression
1959 - death from suffocation	

1963 Richardson navrhl pojmenovat nemoc „progressive supranuclear palsy“, česky „progresivní supranukleární paralýza“ (PSP). V české literatuře byla poprvé detailně popsána až v roce 2001 (Kaňovský, 2001). Nemoc byla po dlouhou dobu taxonomicky řazena mezi tzv. „atypické parkinsonské syndromy“ nebo do bizarní skupiny „parkinson-plus syndromy“; v roce 1996 byla publikována první (validovaná!) klinická diagnostická kritéria, která zůstala beze změny v platnosti po dobu více než dvaceti pěti let (Litvan, 1996). Až díky dlouhodobé a detailní práci Davida Williamse a Andrewa Leese byly položeny základy moderní taxonomie a biologie PSP, včetně klinicko-patologických korelací; tento nový koncept byl později reflektován v moderní české monografii z roku 2015 (Williams et Lees, 2009; Menšíková et al., 2015). Pokrok v oblasti

molekulární biologie, molekulární patologie a molekulární genetiky přinesl další změny; zcela recentně je PSP řazena do spektra „tauopathy continuum“, spolu s kortikobazální degenerací, globulární gliální tauopatií, nemocí s argyrofilními zrny a tau-astrogliopatií stárnoucích (ARTAG); jinak také označovanými za nemoci ze skupiny 4R-tauopatií (Whitwell, 2023). U PSP také moderní taxonomická nozologie registruje existenci celkem 8 (zatím) fenotypů, u kterých se předpokládá celkem fluidní klinická manifestace (Tab. 1); toto je nepochybně příčinou poměrně komplikovaného diagnostického a diferenciálně diagnostického procesu (Stamelou et al., 2022). Tento fakt je reflektován i v komplikované struktuře současných oficiálních a validovaných klinických diagnostických kritérií (Höglinger et al., 2017; Respondek et al., 2020).

Obr. 3. Ostrov Guam, satelitní snímek NASA



V roce 1972 John Steele shrnul tehdejší znalosti o klinice, patofyziologii a patologii této nemoci v článku v časopise Brain. Kromě původních autoptických nálezů Jerzyho Olszewského (který byl v té době již po smrti) byl v článku uveden popis mozkové patologie u dalších dvou případů (Steele, 1972). Když tento rozsáhlý, shrnující a frekventně citovaný článek vyšel, měl John Steele již jiné priority. Po předchozím několikaletém pobytu v Londýně, Marseille a Bristolu strávil v roce 1967 několik měsíců v Thajsku, kde pracoval v Prasat Hospital v Bangkoku. Na základě této zkušenosti s tropickou medicínou odjel v roce 1972 na Marshallovy ostrovy, kde pracoval 6 let jako praktický lékař na atolu Majuro. Podle vzpomínek své dcery sice vyšetřoval neurologické pacienty, ale stejně tak ošetřoval poranění korály nebo zubní kazy a za pomoci rychlého motorového člunu asistoval při porodech na všech ostrovech archipelů.

V roce 1978 zahájil fellowship na londýnském institutu tropické medicíny, který zakončil složením atestace (Master Class) v roce 1979. Poté odcestoval opět do Tichomoří a usadil se na ostrově Pohnpei ve Východních Karolínách. Kromě toho, že prakticoval všeobecnou medicínu, školil v tropické medicíně místní lékaře a sestry, měl tehdy afilaci k havajské univerzitě v Honolulu. V roce 1982 se usadil na ostrově Guam, kde přijal místo neurologa ve staré námořní nemocnici US Navy Base Hospital (Obr. 3 a 4) a primáře místního zdravotnického zařízení Veteran Administration.

Na ostrově Guam už v roce 1945 zdokumentoval námořní lékař, patolog Harry

Obr. 4. Stará námořní nemocnice na ostrově Guam



Tab. 1. Fenotypy progresivní supranukleární paralýzy – PSP (Höglinger et al., 2017)

Fenotyp	Klinická prezentace	Nejčastější fenokopie
PSP – Richardsonův syndrom (PSP-RS)	Časná posturální nestabilita s pády, supranukleární pohledová obrna, axiální rigidita a kognitivní deficit	Mendeliánský parkinsonismus PARK 15 „parkinsonism – pyramidal signs“
PSP s predominantním parkinsonismem (PSP-P)	Asymetrická bradykineze a rigidita doprovázené třesem, zpočátku dobře odpovídající na léčbu L-DOPA	„Sporadická“ Parkinsonova nemoc
PSP s predominantní okulomotorickou poruchou (PSP-OM)	Paréza vertikálního pohledu či zpomalení vertikálních očních sakád, mírná nebo žádná posturální nestabilita, rigidita nebo kognitivní deficit	Vaskulární Parinaudův syndrom
PSP s predominantní posturální instabilitou (PSP-PI)	Dominující posturální nestabilita, později rozvoj oko-hybné poruchy	SCA 17
PSP s progresivním freezingem chůze (PSP-PGF)	Progredující freezing chůze jako počáteční příznak nebo jeho rozvoj v prvním roce onemocnění, současná bradykineze a rigidita neodpovídající na léčbu L-DOPA	Primární porucha iniciace chůze – „gait ignition disorder“
PSP s dominantní frontální symptomatikou (PSP-F)	Kognitivní a behaviorální poruchy pramenící z dysfunkce frontálního laloku; nejčastěji apatie, bradyfrenie, exekutivní dysfunkce, snížená verbální fluence, disinhibice, impulzivita nebo perseverace	Pickova nemoc Behaviorální varianta frontotemporální demence – bvFTD
PSP s dominantní poruchou řeči (PSP-SL)	Non-fluentní/agramatická varianta PPA nebo progresivní apraxie řeči	Pickova nemoc Non-fluentní primární progresivní afázie – nfvPPA
PSP s predominantním kortikobazálním syndromem (PSP-CBS)	Progresivní asymetrická apraxie, dystonie, kortikální porucha citlivosti alien limb syndrom a parkinsonismus neodpovídající na L-DOPA	Kortikobazální degenerace
PSP s predominantní cerebelární ataxií (PSP-C)	Mozečková ataxie jako první a hlavní symptom před rozvojem charakteristických projevů PSP-RS	Multisystémová atrofie typu C – MSA-C
PSP s predominantní primární laterální sklerózou (PSP-PLS)	Příznaky postižení horního motoneuronu a degenerace kortikospinálních drah	Amyotrofická laterální skleróza – primární laterální skleróza

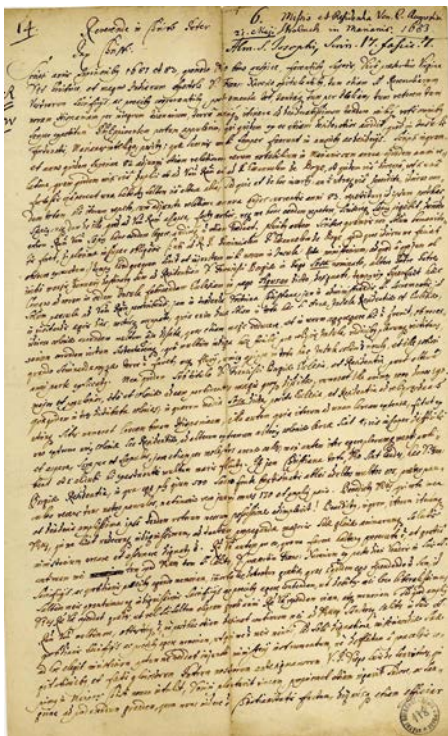
Zimmerman, existenci onemocnění, které připomínalo amyotrofickou laterální sklerózu (Zimmerman, 1945) a které domorodci (Chamorros) nazývali *lytico-bodig*. Onemocnění o několik let později detailněji popsali Kurland s Mulderem, kteří identifikovali další tři fenotypy: ALS s parkinsonismem, parkinsonismus s demencí a „čistou“ demencí (Mulder et al.,

1954; Kurland et al., 1954). Jako první nazvali onemocnění „**guamský parkinsonský komplex**“. Detailní patologický obraz nemoci přidal o něco později Zimmermanův newyorský žák Asao Hirano. Jako první objevil v mozcích pacientů, zemřelých na toto onemocnění, patognomické známky tří typů neurodegenerace: Lewyho tělíska, neurofibrilární klubka a tělíska,

nazvaná později jeho jménem (Hirano et al., 1961 a, b). John Steele začal nemoc, o které samozřejmě věděl, podrobně zkoumat ihned po svém příchodu na ostrov v roce 1983. Velmi detailně vyšetřoval pacienty trpící touto poruchou, chodil do rodin, sestavoval rodokmeny. S překvapením zjistil, že u většiny pacientů s dominantním parkinsonismem je klinicky přítomen fenotyp, který dobře znal: **progresivní supranukleární paralýza, PSP-P**. Jako první použil označení, které se později stalo univerzálním: „**ALS/PDC complex of the island of Guam**“ (Steele et Guzman, 1987).

Spolu s detailním klinickým a patologickým popisem onemocnění šla i snaha o objasnění jeho původu. Při studiu pramenů se zjistilo, že zmínky o podobné nemoci obsahují již autografy jezuitských misionářů, kteří působili na Marianách v 17. století, konkrétně šlo o autograf „**Circa Mores Incolarum**“ Fra. Augustina Strobacha (1646–1684), kněze původem z Jihlavy. Strobach se narodil do bohaté obchodnické rodiny a studoval na olomoucké univerzitě, kde promoval na filozofické a později teologické fakultě v letech 1666 a 1670. Ve svých 21 letech vstoupil do řádu Tovaryšstva Ježíšova a po promoci řadu let vyučoval na jezuitských gymnáziích ve Znojmě, Litoměřicích

**Obr. 5.** Titulní strana Strobachova autografu „*Circa mores incolarum*“ z roku 1683 (se svolením Národního archivu v Praze)



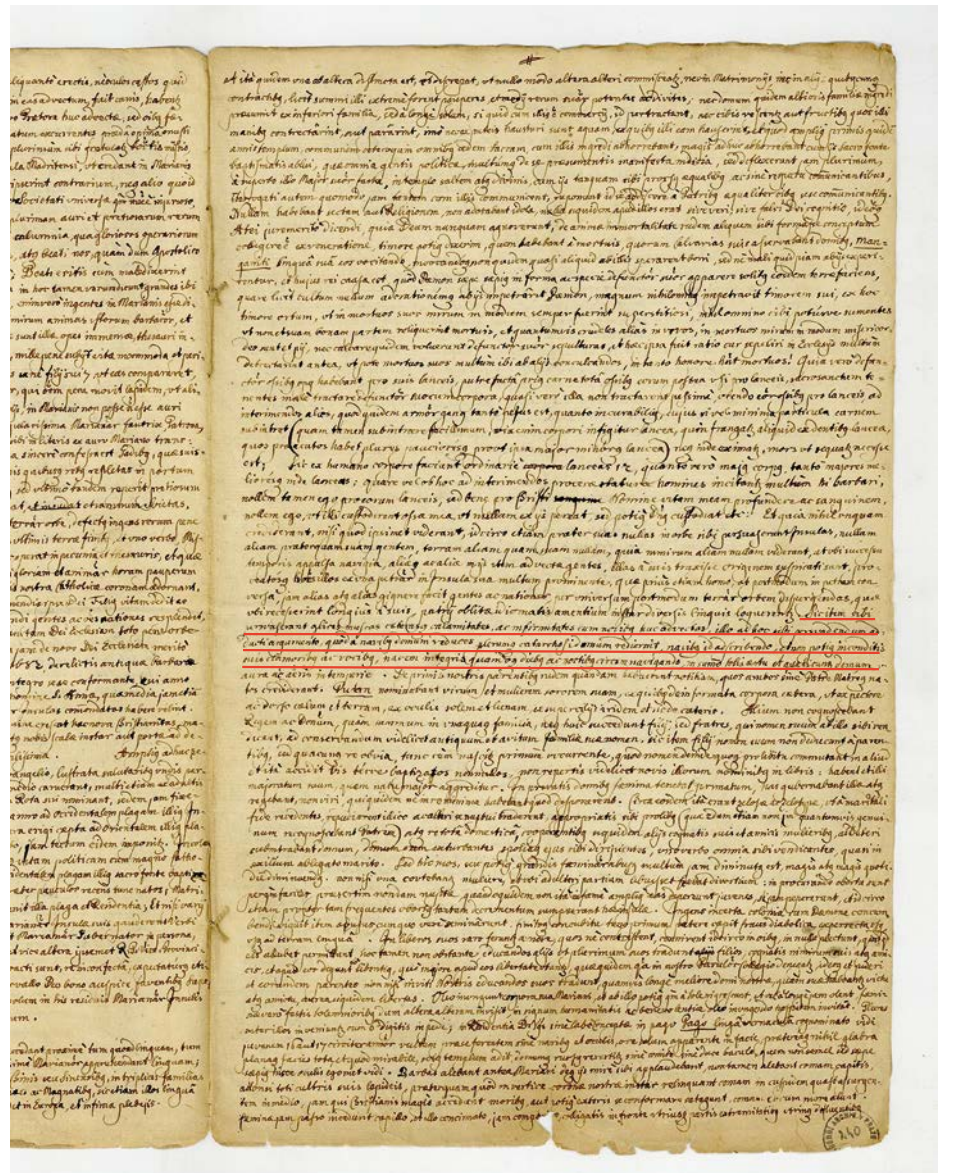
a Uherském Hradišti. Poté požádal o vyslání na misií a po dvou letech přípravy byl v roce 1681 skutečně vyslán na Mariánské ostrovy. Vyplul z Janova a přes Cádiz a mexický Veracruz dorazil na Filipíny, kde po zbytek roku studoval na tamější univerzitě, na jaře dalšího roku se nalodil na „manilskou“ galeonu, na které potom doplnul až na ostrovy Rota a Guam. Strobach na Guam působil necelé 3 roky, v roce 1684 při velkém charomorském povstání byl při útěku z Guam na ostrov Rota dostižen na ostrově Tinian, kde byl místním náčelníkem rituálně zabit a sněden (Zavadič, 2011).

Strobachův report byl určen pro jezuitského generálního provinciála v Manile a je považován za první etnografickou zprávu o Mariánských ostrovech. Strobach se v něm

ale nad rámec etnografie věnoval i nemocem domorodců a jejich léčbě, jezuitští misionáři totiž měli i jisté medicínské vzdělání, většinou nabyté na jezuitských univerzitách (Strasser, 2020). Část textu, kde badatelé nacházejí náznaky zmínky o „podivné“ nemoci, kterou Strobach předtím zjevně vůbec neviděl (a zřejmě o ní ani neslyšel) zní:

„*Sic item sibi persvaserat glires, muscas ceterasque calamitates ac infirmitates cum navibus huc advectas, illo ad hoc sibi persvadendum adducti argumento, quod a navibus domum reduces plerumque catarrhus oculorum redierint, navibus id adscribendo et non potius inconditis suis clamoribus ac vocibus, navem integris cum quoque diebus ac noctibus circumnavigando, in summo solis aestu et qualicunque demum aurae ac aeris intemperie.*“ (Obr. 5 a 6).

**Obr. 6.** Strana Strobachova autografu „*Circa mores incolarum*“ z roku 1683 s vyznačeným odstavcem, který je citován v textu (se svolením Národního archivu v Praze)



V češtině:

„Jsou také přesvědčeni, že na svých lodích sem původně přivezli plchy, vši a další rány osudu, taktéž svou nemoc, a toto přesvědčení je vede k názoru, že když se vracejí ze svých lodí domů, vracejí se obvykle se svou nemocí, kterou připisují plavbám, a nikoliv svému hrubému a hlasitému řvaní, kdykoliv se plaví stále okolo, ve dne i v noci, i v největším vedru, a dokonce i v největších bouřích“ (Strobach, 1683).

Další informace o existenci „nervového“ onemocnění na ostrově Guam se objevila až o sto padesát let později. Španělská koloniální správa velmi pečlivě evidovala demografická data na spravovaných územích; a tak byla v roce 1823 z nařízení filipínského generálního guvernéra (pod jehož jurisdikci Mariany spadaly) zpracována zpráva pro Madrid, která je dnes nazývána „Guam Vital Statistic Report“. V této zprávě je zmíněno úmrtí 8 domorodců, kteří trpěli nemocí, jež je činila „impedido“, což v překladu znamená „postižený“ (Guam Vital Statistic Report, 1823). Výzkumníky, kteří měli přístup k původním dokumentům, byla podle popisu nemoc identifikována jako guamský ALS/PDC (Giménez Roldán et al., 2021). Z neznámých důvodů potom po dobu více než jednoho sta let není v žádném relevantním písemném pramenu žádná zmínka o jakémkoliv neurologickém onemocnění na ostrově Guam (Belaústeguí, 2015).

John Steele tedy v roce 1983 studoval nemoc, která byla známa dlouho, ale o jejímž původu se vůbec nic nevědělo. Předchozích teorií však bylo mnoho. Nejprve Kurland s Hiranem a Malamudem přišli s hypotézou, že příčinou nemoci byla epidemie japonské klíšťové encefalitidy, její epidemie probíhala na ostrově v letech 1946–1947. Z tohoto důvodu byla zkoumána prevalence a incidence nemoci mezi migranty na ostrov, kteří přišli z Filipín, a také mezi emigranty, kteří ostrov opustili a dlouhou dobu žili v zámoří (Kurland et al., 1961). V roce 1967 Plato s Kurlandem formulovali hypotézu o kombinovaném původu geneticko-environmentálním, a kromě jiného detailně genealogicky zmapovali Umatac, vesnici s nejvyšší prevalencí nemoci na ostrově (Plato et al., 1967). Carleton Gajdusek spolu s Clarence Gibbsem spekulovali o postinfekčním původu nemoci v roce 1972 (Gibbs et Gajdusek, 1972). Kurland v roce 1972 poněkud změnil názor a zmínil (poprvé)

toxicitu cykasových plodů (Kurland, 1972). Právě v Umatacu (viz výše) se John Steele po příchodu na ostrov usadil, historii vesnice a nemoci jímavě dokumentoval ve videofilmech, které dal k dispozici autorům a lze je zhlédnout v elektronické verzi článku (Suppl. File 1 a 2). První práci o charakteru endemického neurodegenerativního onemocnění publikoval v roce 1987, tedy ve stejný rok, kdy svou první práci o možném environmentálním původu nemoci zveřejnil známý neurotoxikolog (tehdy z New Yorku) Peter Spencer (Spencer et al., 1987). O tom, že v případech guamského ALS/PDC se jedná o nemoc endemickou, nebylo pochyb; již tehdy bylo dobře známo, že se kromě Guamu podobné onemocnění vyskytuje pouze na poloostrově Kii japonského ostrova Honšú (Kimura et al., 1961). Gajdusekem popsáný komplex ALS s demencí na Nové Guiney byl zjevně onemocněním s jinými klinickými charakteristikami a bez známek hereditarity (Gajdusek et Salazar, 1982). Naopak vášnivý spor se vedl o to, zda je guamské endemické neurodegenerativní onemocnění hereditární, nebo environmentální. Začal již v osmdesátých letech, a prakticky nikdy neskončil; postupně se objevovaly argumenty ve prospěch jedné i druhé varianty, které byly ale vždy po nějaké době „přetlačeny“ argumenty opačnými. John Steele byl po dlouhou dobu zastáncem teorie o hereditárním původu. Důvodem byla familiární agregace nemoci, přítomná na mnoha místech ostrova (nejvíce v Umatacu), kde chorobě s fakticky identickým fenotypem podlehla řada členů rodin v několika generacích po sobě. Na druhé straně Peter Spencer již od roku 1987 militantně hájil názor, že nemoc má jednoznačně environmentální původ a že je třeba jen odhalit noxu, která vykazuje nezpochybnitelné známky selektivní neurotoxicity. V tomto směru také organizoval výzkumné aktivity na Guamu a v Japonsku (Spencer et al., 1988, 2016, 2020; Spencer et Palmer, 2017; Spencer, 2019, 2022).

John Steele pracoval na výzkumu původu guamského komplexu ne zcela zvyklým způsobem, jeho metodou bylo kontinuální klinické pozorování a kolekce biologických a etnografických dat. Na druhé straně otevřel přístup ke guamskému komplexu rozsáhlému kolektivu specialistů z celého světa, kteří jej na Guamu pravidelně navštěvovali a pracovali s ním na výzkumu biologie nemoci: Donald Calne, Yoav

**Obr. 7.** *Cycas micronesica* na ostrově Palau (foto Alena Vydrová)



**Obr. 8.** *Cycas micronesica* na ostrově Guam



Ben-Shlomo, Dominique Caparros-Lefebvre, Mathew Farrer, Terry Cox, Patrick McGeer, Huw Morris, Andrew Lees a řada dalších, mezi nimi i Oliver Sacks. Výsledkem společného výzkumu s Oliverem Sacksem byl mj. objev patognomické (a endemické) retinální epiteliopatie, o které se později zjistilo, že vzniká působením neurotoxinů BMAA (beta-N-methylaminoalanin) a metylazoxymetanol (MAM) na retinální neurony (Steele et al., 2002; 2015). Toto zjištění vedlo k významnému odklonu od hypotézy o genetickém původu guamského komplexu a obrátilo pozornost majoritně k environmentální teorii. Pobyt na Guamu Oliver Sacks literárně zpracoval v knize *The Island of Colorblind* (Sacks, 1997). John Steele společnou výzkumnou práci v terénu, kterou s Oliverem Sacksem prováděli, zdokumentoval na videozáznamu, tento videofilm dal k dispozici autorům článku a je možno jej

**Obr. 9.** Zrající „plody“ *Cycas micronesica***Obr. 10.** Suchá semena *Cycas micronesica*, zdroj mouky k výrobě cykasových tortill**Obr. 11.** *Pteropus mariannus***Obr. 12.** John Steele na Bali, 2019

zhlédnout v elektronické verzi článku (Suppl. File 3).

*Cycas micronesica*, který nesl dříve botanické jméno *Cycas circinalis*, se někdy nazývá falešná ságová palma. Jedná se endemický druh

čeledi cykasovitých, který roste na ostrovech mikronéskeho archipel: Guam, Rota, Tinian, Saipan, Palau (Obr. 7 a 8). Původně patrně nesloužil jako potravní zdroj, ale po mikronéske hladomoru, který proběhl počátkem 19. století, zjistili badatelé z řad španělských misionářů, že se jeho semena dají semlít na „mouku“, ze které lze vyrábět jedlé tortilly (Obr. 9 a 10). Po tomto zjištění začali domorodce systematicky učit této dovednosti (Giménez–Roldán et al., 2021). O tom, že příčinou vzniku guamského komplexu mohou být potraviny obsahující cykasovou „mouku“, spekuloval Peter Spencer již v roce 1987. Po podrobném botanickém a toxikologickém výzkumu bylo o něco později jasné, že cykasové plody obsahují dva poměrně silné specifické neurotoxiny: beta-N-methylaminoalanin (BMAA) a metylazoxymetanol (MAM); přičemž MAM je metabolitem specifického glykosidu, cykasinu. Neurotoxiny neprodukuje rostlina sama, dostávají se do jejího mízního oběhu z jedinečného a poměrně komplikovaného (tzv. koralooidního) kořenového systému, kde rostlina žije v symbióze s cyanobakteriemi, které BMAA a MAM produkují (Spencer et al., 2018). Nicméně po podrobné kvantifikaci obsahu BMAA a MAM v tortillové mouce panoval názor, že toto množství je při obvyklé potravní expozici pro toxický efekt pravděpodobně nedostatečné (Kisby et al., 1993). Také situace, kdy mouku z cykasových semen požívali prakticky všichni obyvatelé ostrova, a nemoc se manifestovala pouze u některých, generovala další otázky týkající se vzájemného vztahu toxinů cykasu a neurodegenerace (Gajdusek, 1990).

V roce 2003 byla v pracech Coxovy skupiny poprvé zmíněna možnost mezidruhového transferu a biomagnifikace cykasových toxinů. Jako vektor byl označen endemický druh kaloně *Pteropus mariannus*. Jedná se o jednoho z nejmenších příslušníků čeledi kaloňovitých. Nejhojněji se vyskytoval na Guamu; v současnosti se vyskytuje nejhojněji na ostrově Palau a je přísně chráněn (Obr. 11). Je výhradně býložravý a živí se převážně šťávami z květů a plodů rostlin, nejčastěji cykasu *Cycas micronesica*. Zvíře bylo považováno za mimořádnou lahůdku, bylo konzumováno při slavnostních příležitostech, a bylo konzumováno celé. Cox předpokládal, že se v jeho tkáních, převážně svalovině, koncentrují obě dvě klíčové látky, BMAA i MAM, a dochází k jejich biomagnifi-

kaci; předpokládaly se tisícnásobky koncentrací, které jsou přítomny v cykasové mouce. Tato hypotéza byla opakovaně publikována, a více než 10 let byla považována za plausibilní. Dokonce klesající incidence ALS/PDC na ostrově byla připisována dramatickému úbytku kaloňů, kteří byli – i přes přísnou ochranu – loveni až do téměř úplného vyhubení (Cox et al., 2003; Banack et al., 2003). Až v roce 2018 byla publikována práce, ve které byly prezentovány výsledky striktně vědecké chemické a environmentální analýzy, zaměřené na obsah BMAA a MAM ve všech tkáních kaloně *Pteropus mariannus*. Překvapivě nebylo detekováno ani minimální množství BMAA; tato práce fakticky ukončila debaty o možnosti biomagnifikace (Foss et al., 2018).

V roce 2013, kdy stále pracoval na plný úvazek v Guam Memorial Hospital v Tamuningu (ve věku 79 let) byl John Steele nucen čelit soudnímu rozhodnutí ve věci sporu s vedením této nemocnice. Šlo o to, že v roce 2012 ve své službě na JIP provedl tracheostomii u pacienta, který upadl do respirační insuficience. Tracheostomie byla úspěšná, ale během transportu na resuscitační oddělení se tracheostomická kanyla uvolnila, stav pacienta se dramaticky zhoršil a následně došlo k exitu. Nemocnice Johna Steelea suspendovala a zahájila s ním kárné řízení, zároveň se přidala k žalobě pacientovy rodiny pro poškození v důsledku „act outside the scope of privileges“, John se této žalobě bránil v opakovaných odvolacích řízeních, kauza nakonec skončila až jeho úmrtím.

Poté, co tímto fakticky skončila jeho práce v nemocnici, John ztratil motivaci, aby nadále setrval na Guamu, a přestěhoval se do Kalifornie. Zde žil další 2 roky, poté se definitivně vrátil zpátky do Toronta, kde žije jeho dcera. Na ostrov Guam se už nikdy nevrátil. Během několika let, které strávil v Torontu (a později i v Indonésii) třídil svoje zápisky, lékařské zprávy nemocných ALS/PDC, a videodokumentaci posledních pacientů, kteří pocházeli z některého ALS/PDC „hotspot“ (Suppl. File 4).

Poslední čtyři roky života trávil John Steele na Bali, kam se přestěhoval z Kanady po léčbě rakoviny (Obr. 12). Byl spoluautorem řady článků, které se zabývaly původem guamského komplexu, a v podstatě stále věřil, že se pravá příčina objeví; nebyl totiž zcela přesvědčen o správnosti cykasové teorie, i když ji de facto akceptoval

a nakonec spouautorizoval přehledný článek, který hypotézu označil za jedinou správnou (Menšíková et al., 2023). Začátkem roku 2022 při přípravě tohoto článku v korespondenci se spouautory připustil (na přímou výzvu Petera Spencera) to, že důkazů o environmentálním původu ALS/PDC je již příliš mnoho a že chronická intoxikace BMAA a MAM u domorodců s (patrně) genetickou susceptibilitou může být

tím skutečným důvodem manifestace onemocnění. Praktické vymizení nových případů ALS/PDC potom vysvětlil importem potravin z pevniny, které vytlačily tradiční jídla včetně cykasových tortill.

John Steele zemřel na Bali 21. května 2022. Přál si, aby jeho děti rozprášily jeho popel do moře v blízkosti Candidase na jihovýchodním cípu ostrova.

## Poděkování

Autoři děkují Mgr. Kláře Čebišové z Ústavu jazyků Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, doc. PhDr. Vítu Huškovi, Ph.D., děkanovi Teologické fakulty UP v Olomouci a prof. MUDr. Ing. Petrovi Hlušítkovi, Ph.D., z Neurologické kliniky LF UP, za pomoc při překladu Strobachova historického textu.

## LITERATURA

- Banack SA, Cox PA. Biomagnification of cycad neurotoxins in flying foxes: implications for ALS-PDC in Guam. *Neurology*. 2003;61(3):387-9.
- Barbeau A. Dégénérescence plurisystématisée du névraxe. Syndrome de Steele-Richardson-Olszewski [Plurisystematic degeneration of the neuraxis. Steele-Richardson-Olszewski syndrome]. *Union Med Can*. 1965;94:715-8.
- Belaústegui Fernández A. 2015. Sanitarios militares en las Islas Marianas, 1521–1898. *La lucha contra el olvido*. Islas Marianas: Ministerio de Defensa, Secretaría General Técnica. Centro de Publicaciones.
- Colosimo C, Bak TH, Bologna M, Berardelli A. Fifty years of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2014;85:936-942.
- Cox PA, Banack SA, Murch SJ. Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(23):13380-3.
- Foss AJ, Chernoff N, Aubel MT. The analysis of undervaterized β-methylamino-L-alanine (BMAA), BAMA, AEG & 2,4-DAB in Pteropus mariannus mariannus specimens using HILIC-LC-MS/MS. *Toxicon*. 2018;152:150-159.
- Gajdusek DC, Salazar AM. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology*. 1982;32:107-126.
- Gajdusek DC. Cycad toxicity not the cause of high-incidence amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia on Guam, Kii peninsula of Japan, or West New Guinea. In: Hudson AJ, editor. Amyotrophic lateral sclerosis – concepts in pathogenesis and etiology. Toronto: University of Toronto Press. 1990; p: 317-325.
- Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC. Amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, and the amyotrophic lateral sclerosis-Parkinsonism-dementia complex on Guam: a review and summary of attempts to demonstrate infection as the aetiology. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1972;6:132-40.
- Giménez-Roldán S, Steele JC, Palmer VS, Spencer PS. Lytico-bodig in Guam: Historic links between diet and illness during and after Spanish colonization. *J Hist Neurosci*. 2021;30:335-374.
- Guam Vital Statistics Report. 1823. Micronesia Area Research Center. <https://www.uog.edu>.
- Hirano A, Kurland LT, Kroth RS, Lessell S. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features. *Brain*. 1961;84:642-61(a).
- Hirano A, Malamud N, Kurland LT. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. II. Pathological features. *Brain*. 1961;84:662-79(b).
- Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017;32(6):853-864.
- Kaňovský P. Atypický parkinsonismus: Progresivní supranukleární paralýza. In: Růžička E, Roth J, Kaňovský P. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy, Galén, Praha 2001, s. 165-170.
- Kimura K, Yase Y, Higashi Y, et al. Epidemiological and geomedical studies on ALS and allied diseases in Kii peninsula (Japan). Preliminary report. *Proc Jpn Acad*. 1961;37:417-420.
- Kisby GE, Ellison M, Spencer PS. Content of the neurotoxins cycasin (methylazoxymethanol beta-D-glucoside) and BMAA

- (beta-N-methylamino-L-alanine) in cycad flour prepared by Guam Chamorros. *Neurology*. 1992;42:1336-40.
- Klatzo, I, Gajdusek DC, Zigas V. Pathology of kuru. *Lab Invest*. 1959;8:799-847.
- Klatzo, I. Jerzy Olszewski, M. D., Ph.D. *Acta Neuropathol*. 1964;3:531.
- Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. 1. Preliminary report of geographical distribution with special reference to the Mariana Islands including clinical and pathological observations. *Neurology*. 1954;4:438-448.
- Kurland LT, Hirano A, Malamud N, Lessell S. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. Clinical, pathological, genetic and epidemiological features. *Trans Am Neurol Assoc*. 1961;86:115-20.
- Kurland LT. An appraisal to the neurotoxicity of cycad and the etiology of amyotrophic lateral sclerosis on Guam. *Fed Proc*. 1972;31:1540-2.
- Menšíková K, Kaňovský P, Steele JC. Progresivní supranukleární paralýza. In: Menšíková K, Kaňovský P, Bareš M. Atypické parkinsonské syndromy. Galén, Praha 2015, ss. 121-136.
- Menšíková K, Steele JC, Rosales R, et al. Endemic parkinsonism: clusters, biology and clinical features. *Nat Rev Neurol*. 2023;19:599-616.
- Mulder DW, Kurland LT, Iriarte LLG. Neurologic diseases on the island of Guam. U. S. Armed Forces Med. J. 1954;5:1724-39.
- Plato CC, Reed DM, Elizan TS, Kurland LT. Amyotrophic lateral sclerosis-Parkinsonism-dementia complex of Guam. IV. Familial and genetic investigations. *Am J Hum Genet*. 1967;19(5):617-32.
- Respondek G, Grimm MJ, Plot I, et al. Validation of the movement disorder society criteria for the diagnosis of 4-repeat tauopathies. *Mov Disord*. 2020;35(1):171-176.
- Richardson JC, Steele J, Olszewski J. Supranuclear ophthalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. A clinical report on eight cases of „heterogenous system degeneration“. *Trans Am Neurol Assoc*. 1963;88:25-9.
- Sacks O. The Island of Colorblind. Doubleday/Knopf, New York 1997.
- Spatz M, Hossman KA. In memory of Igor Klatzo, 1916–2007. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67:170–171.
- Spencer P, Nunn PB, Hugon J, et al. Guam amyotrophic lateral sclerosis – parkinsonism – dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science*. 1987;237:517-22(a).
- Spencer PS, Palmer V, Ohta M, Herman A. Cycad, a suspect etiological factor for Guam ALS/P-D, is associated with motor neuron disease in Irian Jaya, Indonesia, and Kii Peninsula, Japan. In: Tsubaki T, Yase Y, editors. Amyotrophic lateral sclerosis: recent advances in research and treatment. Amsterdam: Excerpta Medica; 1988. p 35–40.
- Spencer PS, Garner CE, Palmer VS, Kisby GE. Vervets and macaques: similarities and differences in their responses to L-BMAA. *Neurotoxicology*. 2016;56:284-286.
- Spencer PS, Palmer VS. Food plant chemicals linked with neurological and neurodegenerative disease. *Adv Neurotoxicol*. 2017;1:247-267.
- Spencer PS, Palmer VS, Kisby GE. Cycad β-N-methylamino-L-alanine (BMAA), methylazoxymethanol, genotoxicity, and neu-

- roderegeneration. *Toxicon*. 2018;155:49-50.
- Spencer PS. Hypothesis: etiologic and molecular mechanistic leads for sporadic neurodegenerative diseases based on experience with Western Pacific ALS/PDC. *Front Neurol*. 2019;10:754.
- Spencer P, Palmer VS, Kisby GK. Western Pacific ALS-PDC: Evidence implicating cycad neurotoxins. *J Neurol Sci*. 2020;419:117185(a).
- Spencer PS. Parkinsonism and motor neuron disorders: lessons from the Western Pacific. *J Neurol Sci*. 2022;433:120021.
- Stamelou M, Respondek G, Giagkou N, et al. Evolving concepts in progressive supranuclear palsy and other 4-repeat tauopathies. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(10):601-620.
- Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: a heterogenous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*. 1964;10:333-359.
- Steele JC. Progressive supranuclear palsy. *Brain*. 1972;95(4):693-704.
- Wherrett JR. In memoriam: John Clifford Richardson MD, BSc., FRCP(C), FRCP (1909–1986). *Can J Neurol Sci*. 1986;13:292-293.
- Steele JC, Guzman T. Observations about amyotrophic lateral sclerosis and the parkinsonism-dementia complex of Guam with regard to epidemiology and etiology. *Can J Neurol Sci*. 1987;14(Suppl. 3):358-62.
- Steele JC, Caparros-Lefebvre D, Lees AJ, Sacks OW. Progressive supranuclear palsy and its relation to pacific foci of the parkinsonism-dementia complex and Guadeloupean parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002;9(1):39-54.
- Steele JC, Wresch R, Hanlon SD, et al. A unique retinal epitheliopathy is associated with amyotrophic lateral sclerosis/Parkinsonism-Dementia complex of Guam. *Mov Disord*. 2015;30(9):1271-5.
- Strasser U. Missionary men in the modern world: German Jesuits and Pacific Journeys. Amsterdam University Press, Amsterdam 2020.
- Strobach A. Relatio Rerum Notabilium in Marianas. Guam 1682-83, transcription “P”: National Archive, Prague, JS III 419/3; fol. 239r-241.
- Whitwell J. Clinical and neuroimaging features of the progressive supranuclear palsy-corticobasal degeneration continuum. *Curr Opin Neurol*. 2023;36(4):283-290.
- Williams D, Lees AJ, Wherrett J, Steele JC. J. Clifford Richardson and 50 years of progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2008;70:566-573.
- Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol*. 2009;8(3):270-9.
- Zavadil P. Bohemia Jesuitica in Indiis Occidentalibus. Latinská korespondence českých jezuitů z Ameriky, Filipín a Marian v českých a moravských archivech, kritická edice. Disertační práce, Univerzita Karlova, Praha 2011.
- Zimmerman HM. Progress report of work in the laboratory of pathology during May, 1945. Guam, US Naval Medical Research Unit No. 2, June 1. (unpublished navy memorandum, sealed “secret”). Washington, DC: Department of the Navy, 1945.

**Supplementary Files:****Supplementary File 1****Lytico – bodig clinical features (5:06)**

Videofilm, který natočil v roce 1994 John Steele; popisuje historické a genetické pozadí nemoci ALS/PDC na ostrově Guam, pojednává o epidemiologii a příčinách nemoci a za pomoci historických Mulderových a současných filmových záznamů dokumentuje typickou klinickou manifestaci nemoci.

**Supplementary File 2****Umatac on a Sunday Afternoon (10:14)**

Videofilm, který natočil v roce 1995 John Steele; popisuje historii a současnost Umatacu, vesnice s nejvyšší prevalencí a incidencí ALS/PDC na ostrově Guam.

**Supplementary File 3****Umatac Cemetery (2:58)**

Videofilm, který natočil v roce 1995 John Steele a dokumentuje výzkumnou návštěvu Olivera Sackse na ostrově; popis pobytu na ostrově Guam tvoří první část Sacksovy knihy „*The Island of Colorblind*“. Videofilm tvoří část videofilmu v Supplementary File 2.

**Supplementary File 4****Mr. Tito Muna**

Série 13 klinických videozáznamů, kterými John Steele v roce 2005 zachytil fenotyp a klinickou manifestaci ALS/PDC u „posledního pacienta“, tj. posledního pacienta, u kterého byl dokumentován rozvoj onemocnění od samého počátku; tento pacient

je ve filmu vyšetřován Johnem Steele po 5 letech průběhu guamského ALS/PDC s fenotypem ALS.

**Supplementary File 4.1. (0:46)****Supplementary File 4.2. (0:46)****Supplementary File 4.3. (0:33)****Supplementary File 4.4. (0:20)****Supplementary File 4.5. (0:37)****Supplementary File 4.6. (0:10)****Supplementary File 4.7. (0:17)****Supplementary File 4.8. (0:29)****Supplementary File 4.9. (0:45)****Supplementary File 4.10. (0:21)****Supplementary File 4.11. (0:19)****Supplementary File 4.12. (0:33)****Supplementary File 4.13. (0:48)****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

**ODBORNÝ 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](http://online.solen.cz)

ZLATÝ  
PARTNER**MERCK**

# Vzdělávejte se s Neurologií pro praxi



## Vzdělávací akce

- **37. český a slovenský neurologický sjezd, Ostrava**
  - 27.–29. 11. 2024, [www.csns2024.cz](http://www.csns2024.cz)
- **12. konference Neurologie pro praxi v Plzni**
  - 29.–30. 1. 2025, [www.neuplzen.cz](http://www.neuplzen.cz)
- **22. sympozium praktické neurologie, Brno**
  - 5.–6. 6. 2025
- **5. dny praktické neurologie, Ústí nad Labem**
  - 18.–19. 9. 2025
- **6. neuromuskulární forum, Kraskov**
  - 2.–3. 10. 2025
- **17. valašsko-lašské neurologické sympozium, Karolinka**
  - 7.–8. 11. 2025

## On-line kurzy na [www.online.solen.cz](http://www.online.solen.cz)

- **Úskalí klinické imunosupresivní léčby**
  - odborný garant MUDr. Stanislav Vohánka, 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
- **Našli jsme vzácného pacienta – hledejme dál**
  - odborný garant: doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.
  - aktivní do: 30. 4. 2025
  - počet kreditů: 2
- **Zaostřeno na syndrom Dravetové**
  - odborný garant: doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.
  - aktivní do: 30. 4. 2025

## Podcasty

- **Kdy mám zdravotní a sociální systém podává 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 fyzioterapeuta** – doc. MUDr. Ondřej Čakrt, Ph. D.
- **Co jsou závratě?** – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví** – JUDr. Šárka Špeciánová, 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
- **Symptomy u roztroušené sklerózy a možnosti jejich řešení** – doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., a kol.
  - Cena: 100 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](http://www.solen.cz) a získejte nejaktuálnější informace o možnostech vzdělávání.



# CHTĚJTE ŽIVOT ZPĚT

Bezprecedentní podíl pacientů  
bez záchvatů

**ONTOZRY**<sup>®</sup>  
cenobamát

**Mimořádně vysoký podíl pacientů s nekontrolovanými fokálními záchvaty léčených ONTOZRY<sup>®</sup> dosahuje bezzáchvatovosti<sup>1,2,3,4</sup>**

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼ Ontozry 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

**S:** Cenobamatum 12,5 mg v jedné tableti, cenobamatum 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg v jedné potahované tableti. **I:** Příkladná léčba fokálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých pacientů s epilepsi 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 zvážena alternativní léčba. Při podávání cenobamátu bylo pozorováno zkrácení intervalu QTcF závislého 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 ( $\geq 1/10$ ): somnolence, únava, sedace a hypersomie, závrať, vertigo, porucha rovnováhy, ataxie, porucha chůze a abnormální koordinace, bolest hlavy. Časté ( $\geq 1/100$  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 ( $\geq 1/1000$  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 fenytoinem nebo fenobarbitalem není nutná úprava dávky cenobamátu, na základě individuální odpovědi během titrace cenobamátu však může být nutné snížit dávku fenytoinu nebo fenobarbitalu. 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, kyselínou 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:** Nevyžaduje 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. Specchio N et al. Int J Mol Sci 2021; 22(17): 9339. 2. Krauss GL et al. Lancet Neurol. 2020;19(1):38–48 (incl. Supplementary Appendix). 3. Halford JJ, Edwards JC. Acta Neurol Scand. 2020 Aug;142(2):91–107. 4. Lattanzi S, et al. Drugs. 2022;82(2):199–218.





# Kesimpta®

## ofatumumab

### VYSOCE ÚČINNÁ TERAPIE (HET) RELAPS-REMITENTNÍ FORMY ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY<sup>1</sup>

✓ **Setrvalá účinnost a příznivá bezpečnost<sup>1,3</sup>**

✓ **Jednoduché dávkování (1x měsíčně)<sup>1</sup>**

✓ **Subkutánní podání (Sensoready pero)  
v domácím prostředí<sup>1\*</sup>**

✓ **Bez nutnosti hospitalizace,  
premedikace a monitorace při podání<sup>1</sup>**

\*První dávka má být podána pod vedením zdravotnického pracovníka.<sup>1</sup>



# 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, myalgie, zimnici, únavu, nauzeu, zvracení, 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 neprojevují 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 nálezů, 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 protilátky 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, \*nauzea, zvracení\*. **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:** 20.06.2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion 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 Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4  
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

CZ/FA-11230866/07/24

NOVARTIS | Reimagining Medicine