

Neurologie pro praxi

2024

6

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

HLAVNÍ TÉMA – VASKULÁRNÍ PROBLEMATIKA

Antikoagulační léčba u pacientů s fibrilací predsiení po překonání ischemické cévné mozkové příhody

Spontánní intracerebrální hemoragie – jaký má být management v roce 2024?

Tenektepláza v léčbě ischemické NCMP

Ischemické cévné mozkové příhody ve vertebrobazilárním povodí

Poruchy spánku a cévné mozkové příhody

Manažment pacienta s kognitivní poruchou po cévné mozkové příhodě

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Gepanty – nové molekuly v léčbě migrény

Ravulizumab v léčbě pacientů s AQP4-IgGpoz neuromyelitis optica a onemocněním jejího širšího spektra

Léčba chronické bolesti, atypické opioidy

Nadměrná spavost vyvolaná léky

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

Komunikační strategie pro neurology při rozhovoru s pacienty s roztroušenou sklerózou při zhoršení diagnózy



IS POSSIBLE*

* Možné je více

SPINRAZA™ POMÁHÁ PACIENTŮM DOSÁHNOUT VÍCE v porovnání s kontrolní skupinou a přirozeným průběhem onemocnění.^{1, 2, **}

** Přípravek SPINRAZA™ prokázal v randomizovaných kontrolovaných studiích klinicky a statisticky významné zlepšení motorických funkcí v porovnání s kontrolní skupinou.¹ V podpůrných studiích a studiích z reálné klinické praxe se presymptomatické děti i dospělí pacienti významně zlepšili v porovnání s přirozeným průběhem onemocnění. Jednotlivé výsledky se mohou lišit v závislosti na závažnosti onemocnění a délce léčby.^{1, 2}

 **SPINRAZA™**
(nusinersen) 12 mg solution for injection

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU SPINRAZA

Název přípravku: Spinraza 12 mg injekční roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje sodnou sůl nusinersenu odpovídající 12 mg nusinersenu. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek Spinraza je indikován k léčbě spinální svalové atrofie vázané na dlouhé raménko 5. chromozomu. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu přípravkem Spinraza má zahájit pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou spinální svalové atrofie. Doporučená dávka je 12 mg (5 ml) při jednom podání. Léčba přípravkem Spinraza má být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy 4 nasyovacími dávkami ve dnech 0, 14, 28 a 63. Udržovací dávka má být potom podávána jednou za 4 měsíce. Přípravek Spinraza je určen k intratekálnímu podání pomocí lumbální punkce. Léčbu má podávat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s prováděním lumbální punkce. Přípravek Spinraza se podává prostřednictvím intratekální bolusové injekce po dobu 1 až 3 minut za použití spinální anestetické jehly. Injekce se nesmí podat do míst na kůži, která vykazují známky infekce či zánětu. Doporučuje se, aby se před podáním přípravku Spinraza odebral takový objem cerebrospinálního moku, který odpovídá objemu přípravku Spinraza, který má být aplikován. Při podání přípravku Spinraza může být zapotřebí sedace. Při přípravě roztoku přípravku Spinraza k intratekálnímu podání se musí použít aseptický postup. Pokud dojde ke zpoždění nebo vynechání nasyovací nebo udržovací dávky, má být přípravek Spinraza podáván podle schématu uvedeném v tabulce 1 v části 4.2 SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Lumbální punkce:** V souvislosti s provedením lumbální punkce existuje riziko výskytu nežádoucích účinků (např. arachnoiditida, bolest hlavy, bolest zad, zvracení). Možné obtíže mohou nastat u velmi mladých pacientů a u pacientů se skoliózou. Pro usnadnění provedení intratekálního podání přípravku Spinraza lze podle uvážení lékaře zvážit použití ultrazvuku nebo jiných zobrazovacích technik. V případě podezření na arachnoiditidu je třeba provést vyšetření pomocí magnetické rezonance za účelem potvrzení arachnoiditidy a rozsahu zánětu. Po potvrzení arachnoiditidy lze místo vpichu použít až po vyloučení lokálního zánětu. **Trombocytopenie a koagulační abnormality:** Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byly pozorovány koagulační abnormality a trombocytopenie včetně akutní těžké trombocytopenie. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se před podáním přípravku Spinraza provést laboratorní vyšetření trombocytů a koagulace. **Renální toxicita:** Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byla pozorována renální toxicita. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se provést vyšetření bílkovin v moči. Při přetrvávající zvýšené hladině bílkovin v moči se mají zvážit další vyšetření. **Hydrocefalus:** V období po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených nusinersenem hlášeny případy komunikujícího hydrocefalu bez souvislosti s meningitidou nebo krvácením. Některým pacientům byla implantována ventrikuloperitoneální drenáž (shunt). Přínosy a rizika léčby nusinersenem u pacientů s ventrikuloperitoneální drenáží nejsou v současnosti známy a pokračování v léčbě po tomto zákroku je nutné pečlivě zvážit. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. *In vitro* studie naznačily, že nusinersen není induktorem ani inhibítozem metabolismu zprostředkovaného CYP450. *In vitro* studie naznačují, že pravděpodobnost interakcí s nusinersenem kvůli kompetici o vazbu na plazmatické bílkoviny nebo kompetici s transportéry či kvůli inhibici transportérů je nízká. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání nusinersenu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se nusinersen/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání nusinersenu. Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních účincích na fertilitu u člověka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nusinersen nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy, bolest zad, zvracení. Není známo: meningitida, hypersenzitivita, aseptická meningitida, arachnoiditida. **Předávkování:** V případě předávkování je třeba poskytnout podpůrnou lékařskou péči, včetně konzultace se zdravotnickým pracovníkem a důkladného vyšetření klinického stavu pacienta. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 5ml injekční lahvička. Jedna injekční lahvička v krabičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Biogen Netherlands B.V., 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemsko. **Reg. číslo:** EU/1/17/1188/001. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP). **Datum revize textu:** 05/2024.

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



Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, Praha 4, 140 00
tel.: +420 255 706 200, www.biogen.com.cz
Biogen-209938, srpen 2024

Reference: 1. SPC Spinraza, datum revize textu 05/2024. 2. Coratti G, et al. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:430.
SMA = spinální svalová atrofie.
Obrázky jsou inspirovány podobou skutečných lidí žijících se spinální svalovou atrofií a slouží pouze pro ilustraci.

Poděkování za spolupráci

*Rádi bychom v tomto předvánočním čase vyjádřili poděkování všem,
kteří se podílejí na vzniku časopisu Neurologie pro praxi.*

*Děkujeme členům redakční rady za četné nápady, podněty, připomínky a doporučení,
díky kterým se může časopis neustále rozvíjet.*

Děkujeme autorům, kteří mezi množstvím dalších povinností našli čas a energii na napsání článků.

A – last but not least – děkujeme i recenzentům, díky nimž si časopis drží odbornou kvalitu.

A děkujeme i vám – čtenářům – pro vás to děláme a díky vám nás tato práce baví.

redakce časopisu Neurologie pro praxi.

V redakci časopisu
Neurologie pro praxi
jsme pro vás
v roce 2024 připravili:

Ať se naše cesty spojí i v roce následujícím...



SLOVO ÚVODEM

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

HLAVNÍ TÉMA – VASKULÁRNÍ PROBLEMATIKA

- 425** doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO
Vaskulární problematika
- 427** MUDr. Lucia Babálová, PhD., prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO, doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO
Antikoagulační léčba u pacientů s fibrilací předstiení po překonání ischemické cévně mozgové příhody
- 434** prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN, MUDr. Martin Šrámek
Spontánní intracerebrální hemoragie – jaký má být management v roce 2024?
- 441** doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO
Tenektepláza v léčbě ischemické NCMP
- 446** MUDr. Miroslav Mako, PhD.
Ischemické cévně mozgové příhody ve vertebrobazilárním povodí
- 450** doc. MUDr. Pavel Šiarník, PhD., MUDr. Michal Poddaný, prof. MUDr. Branislav Kollár, PhD.
Poruchy spánku a cévně mozgové příhody
- 455** MUDr. Dominik Koreň, PhD., Mgr. Miriam Slavkovská, PhD., prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, PhD., FESO, FEAN
Manažment pacienta s kognitívnou poruchou po cévně mozgové příhode

» **NEUROLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 25, 2024, ČÍSLO 6**

TIRÁŽ

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

Redakční rada: prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP, doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD., prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., MUDr. Pavel Rössner, Ph.D., prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., 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. Štěpánka Brušáková, Ph.D., MBA, MUDr. Miloslav Dvorák, PhD., doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN, prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., prof. MUDr. Jana Haberlová, Ph.D., doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D., prof. MUDr. Peter Kukumberg, PhD., prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D., MUDr. Ján Necpál, MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D., doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D., prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D., prof. MUDr. Jan Roth, CSc., doc. MUDr. Štefan Sivák, PhD., prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD., doc. MUDr. Pavel Šiarník, Ph.D., prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD., doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., MUDr. Marta Vachová, 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, Lucie Šilberská

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

Citační zkratka: Neurol. praxi.

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

Časopis je excerpován do:
EBSCO, Bibliographia Medica Českoslovača.

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

Předplatné šesti čísel časopisu včetně supplementu na rok 2025.

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

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

SR: tištěná 36€, elektronická 24€.

Objednávky na www.solen.sk →
predplatne@solen.sk
nebo (00421) 252 632 409.



25 SOLEN
let s vámi



Pro dospělé pacienty s vysoce aktivní relabující remitující roztroušenou sklerózou*2

* Konkrétní skupiny pacientů a popis terapeutických indikací naleznete v SPC v části 4.1 Terapeutické indikace a ve zkrácené informaci o přípravku uvedené níže.

Reference: 1. ALONSO TORRES, Ana Maria, et al. Cost-analysis of subcutaneous vs intravenous administration of natalizumab sclerosis in Spain. Poster presented at EAN, June 25-28.2022, Vienna, Austria, EPO-393. 2. SPC Tysabri, poslední revize textu 09/2024.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU TYSABRI

Název přípravku: Tysabri 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 150 mg natalizumabu. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Tysabri je indikován v monoterapii jako onemocnění modifikující léčba u dospělých s vysoce aktivní relabující remitující roztroušenou sklerózou (RRRS) u následujících skupin pacientů: pacienti s vysoce aktivním onemocněním navzdory úplnému a adekvátnímu léčebnému cyklu s alespoň jednou onemocnění modifikující léčbou (DMT) (výjimky a informace o vymyvacích obdobích (wash-out periodách) jsou uvedeny v bodech 4.4 a 5.1 SPC) nebo pacienti s rychle se vyvíjející těžkou RRRS, definovanou 2 nebo více relapsy v jednom roce a s 1 nebo více gadoliníem kontrastněnými ložisky na magnetické rezonanci (MR) mozku nebo významným zvýšením počtu T2 ložisek ve srovnání s předchozím nedávno provedeným MR. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu má zahajovat a nepřetržitě sledovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění na pracovištích se snadným přístupem k MR. Pacienti, kteří jsou léčeni tímto léčivým přípravkem, musí obdržet kartu pacienta a musí být informováni o rizicích tohoto léčivého přípravku. Po 2 letech léčby musí být pacienti znovu informováni o rizicích, především o zvýšeném riziku progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a spolu se svými pečovateli musí být poučeni o časných příznacích PML. Přípravek má podávat zdravotnický pracovník výhradně pomocí subkutánní (s.c.) injekce. Přípravek není určen k podání formou intravenózní (iv.) infuze. Doporučená dávka pro subkutánní podání je 300 mg jednou za 4 týdny. Vzhledem k tomu, že jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 150 mg natalizumabu, pacienti je třeba podat dvě předplněné injekční stříkačky. Druhá injekce má být podána do 30 minut po první injekci. Subkutánní injekce se mají podávat do stehna, břícha nebo zadní strany horní části paže. Druhou injekci je třeba podat více než 3 cm od místa aplikace první injekce. V případě prvních šesti dávek natalizumabu je třeba u pacientů dosud neléčených natalizumabem během podávání injekcí a 1 hodinu po aplikaci sledovat známky a příznaky reakcí na injekci, včetně hypersenzitivity. U pacientů, kteří jsou v současné době léčeni natalizumabem a kterým bylo podáno již nejméně 6 dávek, nezávisle na způsobu podání natalizumabu použitého pro prvních 6 dávek, lze u následných subkutánních injekcí, pokud se u pacientů neobjeví žádné reakce na injekci/infuzi, dle klinického úsudku jednorázovou dobu sledování po dávce zkrátit nebo zcela vyloučit. U pacientů, kteří dříve dobře snášeli alespoň 6 dávek natalizumabu, u nichž se nevyklyly hypersenzitivní reakce, lze zvážit podávání injekcí natalizumabu zdravotnickým pracovníkem mimo klinické pracoviště (např. doma). Rozhodnutí o tom, že pacienti budou podávány injekce mimo klinické pracoviště, má být učiněno po vyhodnocení a doporučení odbornými lékaři. Zdravotnickí pracovníci mají pozorně sledovat časně známky před zahájením léčby nebo u pacientů léčených přípravkem Tysabri, u kterých je stav protilátek neznámý. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku PML. Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí (OI) včetně pacientů s narušenou imunitou (včetně pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nebo těch, u nichž došlo k narušení imunity předchozími terapiemi). Kombinace s jinými DMT. Známá aktivní maligní onemocnění s výjimkou pacientů s bazocelulárním karcinómem kůže. **Zvláštní upozornění:** PML: Použití tohoto léčivého přípravku bývá spojováno se zvýšeným rizikem PML, oportunní infekcí vyvolanou JC virem, která může být fatální nebo vést k těžké invaliditě. Odborný lékař musí spolu s pacientem individuálně posoudit výhody a rizika léčby přípravkem Tysabri. Pacienti musí být po celou dobu léčby sledováni v pravidelných intervalech a mají být spolu se svými pečovateli poučeni o časných příznacích PML. JC virus rovněž způsobuje neuronopatii granulárních buněk (GCN). Příznaky JCV GCN jsou podobné příznakům PML (tj. cerebelární syndrom). Se zvýšeným rizikem PML jsou spojeny následující rizikové faktory: přítomnost protilátek proti JC viru; trvání léčby, zvláště trvá-li déle než 2 roky; užívání imunosupresiv před podáním přípravku Tysabri. U pacientů, kteří mají všechny tři rizikové faktory pro vznik PML, je riziko vzniku PML významně vyšší. U pacientů testovaných pozitivně na protilátky proti viru JC prodloužený interval dávkování přípravku natalizumabu (průměrný interval dávkování je přibližně 6 týdnů) naznačuje spojení s nižším rizikem PML ve srovnání se schváleným dávkováním. Pokud je interval dávkování prodloužený, je nutná opatrnost, protože účinnost prodlouženého intervalu dávkování nebyla stanovena a související poměr přínosů a rizik není v současnosti známý. Snížení rizika vzniku PML je založeno na údajích získaných při intravenózním způsobu podávání. **Testování protilátek proti viru JC:** Serologické testování protilátek proti viru JC se doporučuje před zahájením léčby nebo u pacientů léčených přípravkem Tysabri, u kterých je stav protilátek neznámý. Pacienti s negativním nálezem protilátek proti viru JC mohou být přesto vystaveni riziku vzniku PML. Doporučuje se opakované testování pacientů s negativním nálezem protilátek proti viru JC každých 6 měsíců. U pacientů s nízkou hodnotou indexu, kteří v minulosti nebyli léčení imunosupresiv, se doporučuje opakované vyšetření každých 6 měsíců po dosažení 2 let léčby. Použití plazmaferézy/výměny plazmy (PLEX) nebo intravenózního imunoglobulinu (IVIg) může ovlivnit výsledek interpretace testu na protilátky proti viru JC u pacientů. Pacienti nemají být testováni na protilátky proti viru JC do 2 týdnů po PLEX, ani do 6 měsíců po podání IVIg. **Screening PML pomocí MR:** Před zahájením léčby tímto přípravkem musí být k dispozici jako reference současně MR (obvykle ne starší jak 3 měsíce) a toto vyšetření se musí opakovaně provádět alespoň jednou za rok. U pacientů se zvýšeným rizikem PML je třeba zvážit častější MR vyšetření za použití zkráceného protokolu (např. každých 3 až 6 měsíců). To zahrnuje pacienty, kteří mají všechny 3 rizikové faktory vzniku PML nebo kteří v minulosti léčení imunosupresiv, ale mají vysoký index protilátek proti viru JC a jsou léčení tímto přípravkem déle než 2 roky. Riziko vzniku PML u pacientů léčených přípravkem Tysabri po dobu delší než 2 roky při hodnotě indexu $\leq 0,9$ je nízké a značně se zvyšuje při hodnotách indexu vyšších než 1,5. Není známo, zda u pacientů převedených z DMT s imunosupresivním účinkem na léčbu přípravkem Tysabri existuje zvýšené riziko PML, proto mají být tyto pacienti častěji sledováni. Byly hlášeny případy asymptomatické PML na základě MR a pozitivního nálezu JCV DNA v mozkomíšním moku. Při podezření na PML nebo JCV GCN se musí dále podávání přípravku přerušit, dokud nebude PML vyloučena. PML byla hlášena po ukončení léčby tímto přípravkem u pacientů, u nichž nebyly zjištěny nálezy, které by na PML v době ukončení léčby upozorňovaly. Pacienti a lékaři mají po ukončení léčby pokračovat ve stejném protokolu monitorování a nadále pozorně sledovat výskyt jakýchkoliv nových znaků a příznaků, které mohou naznačovat PML, ještě přibližně po dobu dalších 6 měsíců. Jestliže se u pacienta vyvine PML, musí být podávání natalizumabu trvale ukončeno. V retrospektivní analýze u pacientů léčených natalizumabem nebyl mezi pacienty, kterým byla provedena PLEX, a pacienty, kterým provedena nebyla, pozorován žádný rozdíl ve 2letém přežití od stanovení diagnózy PML. **PML a IRIS (imunorestituční zánětlivý syndrom):** IRIS se vyskytuje téměř u všech pacientů s PML léčených přípravkem Tysabri po jeho vysazení nebo eliminaci z oběhu. **Infekce včetně jiných OI:** Při podávání tohoto léčivého přípravku byly hlášeny jiné oportunní infekce, zvláště u pacientů s Crohnovou nemocí, u nichž došlo k narušení imunity nebo u nichž existovala významná komorbida. Léčba tímto přípravkem zvyšuje riziko rozvoje encefalitidy a meningitidy způsobené virem herpes simplex a varicella zoster. V případě, že se u pacienta vyskytne herpetická encefalitida či meningitida, je třeba podávání tohoto léčivého přípravku ukončit a zahájit vhodnou léčbu. U pacientů léčených přípravkem Tysabri byla pozorována akutní retinální nekróza (ARN), která může vést ke ztrátě zraku. Jestliže je klinicky diagnostikována ARN, je u těchto pacientů nutné zvážit ukončení léčby tímto léčivým přípravkem. Při podezření na OI je třeba podávání přípravku Tysabri pozastavit do doby, dokud nebude možné takovou infekci vyloučit. Jestliže se u pacienta vyvine OI, musí být podávání přípravku Tysabri trvale ukončeno. **Odborné poradenství:** Lékaři se musí obeznamenat s informacemi pro lékaře a Pokyny k léčbě. Lékaři musí s pacientem prodiskutovat výhody a rizika léčby natalizumabem a předat mu kartu pacienta. Lékař a pacient musí podepsat Formulář o zahájení léčby, pokračování v léčbě a o ukončení léčby. Pacienti musí být poučeni, že v případě výskytu jakékoliv infekce, musí svého lékaře informovat, že jsou léčeni přípravkem Tysabri. Zdravotnickí pracovníci, kteří podávají subkutánní injekci natalizumabu mimo klinické pracoviště (outside a clinical setting, OCS), např. doma, musí pro každého pacienta před každým podáním vplnit kontrolní seznam pro podání přípravku Tysabri mimo klinické pracoviště (OCS). **Hypersenzitivita:** S podáváním tohoto přípravku byly spojovány hypersenzitivní reakce včetně závažných systémových reakcí v případě intravenózního podávání. Pacienti, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, musí být trvale vyloučeni z léčby. **Souběžná léčba imunosupresiv:** Souběžné používání přípravku Tysabri s jinými imunosupresivními a antineoplastickými terapiemi je kontraindikováno. **Předchozí léčba imunosupresivními nebo imunomodulačními terapiemi:** Při převádění pacientů z jiné DMT na tento léčivý přípravek je nutné zohlednit poloač a mechanismus účinku této další terapie, aby se předložilo adekvátnímu imunitnímu účinku a zároveň se minimalizovalo riziko reaktivace onemocnění. Před zahájením léčby přípravkem Tysabri se doporučuje vyšetřit úplný krevní obraz (včetně lymfocytů). Zahájení léčby přípravkem Tysabri po alemtuzumabu se nedoporučuje, pokud u konkrétního pacienta přínosy zcela jasně nepřeváží nad riziky. **Imunogenita:** Zhoršení choroby nebo příhody spojené s infuzí mohou signalizovat vývoj protilátek proti natalizumabu. Perzistentní protilátky Tysabri s podstatným poklesem účinnosti natalizumabu a zvýšeným výskytem hypersenzitivních reakcí. **Jaterní příhody:** Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky poškození jater. V případě závažného poškození jater je třeba podávání tohoto léčivého přípravku ukončit. **Trombocytopenie:** Při podávání natalizumabu byla hlášena trombocytopenie včetně imunitní trombocytopenické purpury (ITP). Pacienti je nutné poučit, že pokud se u nich vyskytnou jakékoliv známky neobvyklého nebo děletrvajícího krvácení, petechie nebo spontánně vznikajících podlitlin, musí to okamžitě nahlásit svému lékaři. V případě zjištění trombocytopenie je nutné zvážit ukončení léčby natalizumabem. **Ukončení léčby přípravkem Tysabri:** Natalizumab zůstává v krvi a má farmakodynamické účinky přibližně po dobu 12 týdnů od poslední dávky. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Natalizumab je kontraindikován v kombinaci s jinými DMT. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Jestliže žena v průběhu podávání tohoto léčivého přípravku otehotní, je třeba zvážit ukončení léčby. Při hodnocení přínosů a rizik použití tohoto léčivého přípravku v průběhu těhotenství je třeba brát v úvahu klinický stav pacientky a možný návrat aktivity onemocnění po přerušení léčby tímto léčivým přípravkem. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy trombocytopenie a anemie u kojenců narozených ženám, kterým byl v průběhu těhotenství podáván natalizumab. U těchto novorozenců se doporučuje sledovat počet trombocytů, hladinu hemoglobinu a hematokrit. Tento přípravek se má v těhotenství používat pouze v případě, je-li to zjevně nutné. Natalizumab se vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení má být během léčby natalizumabem přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Tysabri má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání natalizumabu se mohou objevit závratě. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnostní profil pozorovaný při subkutánním podání natalizumabu byl konzistentní se známým bezpečnostním profilem natalizumabu podávaného intravenózně. **Velmi časté:** infekce močových cest, nasofaryngitida, reakce související s infuzí, bolest hlavy, závrat, nauzea, artralgie, únav. **Časté:** herpetická infekce, hypersenzitivita, anemie, zvýšená hladina jaterních enzymů, přítomnost specifických protilátek proti léku, dyspnoe, zvracení, pyrexie, zimnice, reakce v místě infuze, reakce v místě injekce, svědění, vyrážka, kopřivka, zrudnutí. **Méně časté:** PML, anafylaktická reakce, imunorestituční zánětlivý syndrom, trombocytopenie, imunitní trombocytopenická purpura (ITP), ezofagitida, edém obličej. **Vzácné:** oftalmický herpes, hemolytická anemie, jaterní červené krvinky, hyperbilirubinémie, angioedém. **Není známo:** herpetická meningoencefalitida, neuronopatie granulárních buněk způsobená JC virem, nekrotizující herpetická retinopatie, poškození jater. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s RS léčených natalizumabem hlášeny závažné, život ohrožující a někdy i smrtelné případy encefalitidy a meningitidy a případy JCV GCN. PML byla hlášena u pediatrických pacientů léčených natalizumabem po uvedení přípravku na trh. **Předávkování:** Maximální množství natalizumabu, které je možné bezpečně podat, nebylo stanoveno. Pro případ předávkování natalizumabem není známé žádné antidotum. Léčba spočívá v ukončení podávání léčivého přípravku a podpůrné léčbě dle potřeby. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční stříkačky v krabici, aby byly chráněny před světlem. **Balení:** 2 předplněné 1ml injekční stříkačky v krabici. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Biogen Netherlands B.V., 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemsko. **Reg. číslo:** EU/1/06/346/002. **Způsob úhrady a výdej:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP). **Datum revize textu:** 09/2024.

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

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 466** MUDr. Petra Migařová
Gepanty – nové molekuly v léčbě migrény
- 470** MUDr. Petra Nytrová, Ph.D., MUDr. Ingrid Menkyová, Ph.D.
Ravulizumab v léčbě pacientů s AQP4-IgG^{poz} neuromyelitis optica a onemocněním jejího širšího spektra
- 478** MUDr. Marek Hakl, Ph.D.
Léčba chronické bolesti, atypické opioidy
- 482** MUDr. Kateřina Seltenreichová, Ph.D.
Nadměrná spavost vyvolaná léky

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

- 486** PhDr. Eva Růžičková
Komunikační strategie pro neurology při rozhovoru s pacienty s roztroušenou sklerózou při zhoršení diagnózy



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[®].*

▼ 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 (děti 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 monoaminoxidázy 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 kojení dětí nelze vyloučit. Nebyly zaznamenány žádné účinky fenfluraminu na lidskou fertilitu při klinických dávkách až 104 mg/den. **Nežádoucí účinky: Syndrom Dravetové: Velmi časté:** 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.

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 492** MUDr. Mgr. Matouš Rous
Ponesimod jako vhodný preparát vyšší účinnosti pro léčbu roztroušené sklerózy

NEKROLOG

- 496** prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D., FESO, doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.
Kaddiš za Pavla Traubnera (1941–2024)

INFORMACE

- 497** prof. MUDr. Ing. Petr Hlušík, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D., MUDr. David Krýsl, Ph.D.
Zpráva z podzimního setkání epileptologů a klinických neurofyziologů



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

Vaskulárna problematika

doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO – editor hlavného tématu

Neurologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Vážený čitateľ, vážená čitateľka, aktuálne číslo je venované problematike cerebrovaskulárnych ochorení, ktoré naďalej predstavujú jeden zo základných pilierov neurológie. Výber tém bol motivovaný jednak novinkami v liečebných postupoch a jednak témami, ktorým sa zvykneme venovať okrajovo, no napriek tomu predstavujú dôležitú súčasť problematiky.

Článok Babálovej a spol. vás prevedie súčasnými názormi a postupmi liečby anti-koagulanciami u pacientov, ktorí prekonali ischemickú cievnú mozgovú príhodu. Dvojica autorov Herzig a Šrámek vás oboznámi s aktualitami v manažmente spontánneho intracerebrálneho krvácania. Nové trendy sa týkajú predovšetkým indikácií invazívnych zákrokov, obzvlášť miniinvazívnych operácií.

Začiatkom roka sa na slovenskom ako aj českom trhu stáva dostupnou tenektepláza.

Toto liečivo má výrazný potenciál nahradiť v súčasnosti bežne používanú alteplázu. Téma sa venuje Nosál, ktorý prináša prehľad aktuálnych poznatkov o tomto liečive.

Infarkty vo vertebrobasilárnom povodí, obzvlášť oklúzia arteria basilaris, sú vážnou príčinou invalidizácie pacientov a nemenej závažnou príčinou mortality. Súčasné liečebné postupy vám, milí čitateľa, vo svojom prehľadovom článku prináša MUDr. Mako.

Téme, ktorej sa, žiaľ, zvykne venovať menšia pozornosť, než si zaslúži – vzťahu porúch spánku a cievnych mozgových príhod – sa venuje Šiarnik a kolektív. Upozorňujú, že vzťah porúch spánku a CMP je obojstranný. Hoci sú poruchy spánku častou komorbiditou CMP, niektoré z nich sú ich príčinou. Najlepšie je preskúmaný vzťah spánkového apnoe. Pravdepodobne ďalším nezávislým rizikovým

faktorom CMP sú periodické pohyby končatín počas spánku. Autori však upozorňujú na potrebu skúmania takéhoto vzťahu aj pri ďalších poruchách spánku.

Jedným z častých, no pomerne často prehliadaných následkov cievnych mozgových príhod je kognitívny deficit. Koreň s kolektívom autorov prinášajú aktuálny prehľad o diagnostike, predikcii a terapii kognitívneho deficitu po cievnej mozgovej príhode.

Vzhľadom na to, že číslo vychádza v čase vianočnom, dovoľujem si záverom všetkým čitateľom a čitateľkám zaželať pokojné prežitie sviatkov. Dúfam v zastúpení všetkých autorov, že aj toto číslo prispeje k vašej vianočnej pohode.

doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO
vladimir.nosal@uniba.sk



Inspired by patients.
Driven by science.



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

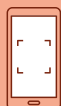
REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 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
- **20% sleva** pro předplatitele časopisu vydavatelství Solen na rok 2025

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



SOLEN MEDICAL EDUCATION

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

odborný garant prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.

- Parkinsonova nemoc, PD+, parkinsonismus – 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 Vyhnálková, 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 garanti – 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 (NMSOD) – MUDr. Hana Kašparová
- 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 garanti prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA, MUDr. Jiří Polívka, CSc.

- Témata sdělení budou doplněná

14.30 Předpokládaný závěr konference

Antikoagulačná liečba u pacientov s fibriláciou predsiení po prekonaní ischemickej cievnej mozgovej príhody

MUDr. Lucia Babálová, PhD., prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO, doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO
Neurologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Dôsledný prístup lekára k antikoagulačnej liečbe je zásadným faktorom ovplyvňujúcim úspešnosť primárnej a sekundárnej prevencie ischemickej cievnej mozgovej príhody. V klinickej praxi neurológ rieši otázku antikoagulačnej liečby predovšetkým u pacientov s cievnu mozgovou príhodou, či už došlo k jej vzniku na liečbe antikoagulanciami, alebo vznikla u pacienta bez antikoagulačnej terapie, no diagnostický proces odhalil etiologický faktor vyžadujúci takýto typ liečby. Obzvlášť náročné je rozhodovanie o načasovaní antikoagulačnej liečby po príhode. Dôležitý je aj výber konkrétneho preparátu, jeho dávkovanie a zváženie individuálnych rizikových faktorov.

Kľúčové slová: ischemická cievna mozgová príhoda, warfarín, apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran.

Anticoagulation therapy in patients with AF atrial fibrillation after ischemic stroke

A consistent approach to anticoagulant therapy is a crucial factor influencing the success of primary and secondary prevention of ischaemic stroke. In clinical practice, neurologists deal with anticoagulant treatment mainly in patients who have experienced a stroke, whether it occurred during anticoagulant therapy or in those without such treatment but an etiological factor requiring anticoagulation was identified during the diagnostic process. Deciding on the timing of anticoagulant therapy after stroke is particularly challenging. Equally important is the choice of a drug, its dosage, and consideration of individual risk factors.

Key words: ischaemic stroke, warfarin, apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran.

Úvod

Antikoagulanciá sú liečivá používané na prevenciu, liečbu a redukciu rizika rekurencie trombembolizmu a prevenciu ischemickej cievnej mozgovej príhody (iCMP) a systémového embolizmu u pacientov s fibriláciou predsiení. Do tejto skupiny liečiv patria antagonisty vitamínu K (warfarín), priame perorálne antikoagulanciá (napr. apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran), nefrakcionovaný heparín a nízkomolekulové heparíny (napr. nadroparín, enoxaparín, dalteparín, fondaparín). Priame perorálne antikoagulanciá sú liekom voľby u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou

predsiení alebo flutterom predsiení a iCMP alebo tranzitórnym ischemickým atakom (TIA) bez ohľadu na to, či ide o paroxyzmálnu, perzistentnú alebo permanentnú formu fibrilácie predsiení. Liečba warfarínom sa odporúča len u pacientov s valvulárnou fibriláciou predsiení (prítomná je stredne ťažká až ťažká mitrálna stenóza) a s mechanickou náhradou chlopne (Kleindorfer et al., 2021).

Začiatok liečby

Načasovanie začiatku antikoagulačnej liečby u pacientov s akútnou iCMP je veľmi dôležité. Príliš skorý začiatok liečby predsta-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

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

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr.: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):427-432

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.067>

Článok prijat redakci: 27. 6. 2024

Článok prijat k publikaci: 4. 10. 2024

MUDr. Lucia Babálová, PhD.

l.babalova.13@gmail.com

vuje riziko symptomatickej intracerebrálnej hemorágie, na druhej strane však neskorý začiatok zvyšuje riziko rekurencie iCMP. V odporúčaní publikovaných Európskou asociáciou pre srdcový rytmus (European Heart Rhythm Association, EHRA) v roku 2013 sa uvádza pravidlo 1-3-6-12. Toto pravidlo určuje deň začiatku antikoagulačnej liečby u pacientov s akútnou iCMP v závislosti od jej závažnosti. U pacientov s TIA sa odporúča začať s liečbou po prvom dni, u pacientov s ľahkou iCMP po 3 dňoch, so stredne ťažkou iCMP po 6 dňoch a u pacientov s veľkými ischemickými léziami najskôr po 12 dňoch (Heidbuchel et al., 2013). Nové odporúčania z roku 2017 definovali pravidlo začiatku antikoagulačnej liečby jasnejšie (Tab. 1) (Heidbuchel et al., 2017).

Podľa amerických odporúčaní AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) z roku 2021 by sa u pacientov s fibriláciou predsiení a nízkym rizikom hemoragickej konverzie ischemického ložiska malo začať s antikoagulačnou liečbou 2. až 14. deň od vzniku iCMP. U pacientov s vysokým rizikom hemoragickej konverzie ischemického ložiska sa odporúča s perorálnou antikoagulačnou liečbou počkať 14 dní od vzniku iCMP (Kleindorfer et al., 2021).

Výsledky randomizovanej štúdie ELAN (Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation), v ktorej bol porovnávaný efekt skorého a oneskoreného nastavenia na antikoagulačnú liečbu priamymi orálnymi

Tab. 1. Pravidlo 1-3-6-12 dní – začiatok podávania antikoagulačnej liečby po akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhode (upravené podľa Heidbuchel et al., 2017)

Deň začiatku liečby po vzniku príhody	Ischemická cievna mozgová príhoda
1. deň	TIA
3. deň	ľahká iCMP ■ NIHSS < 8 b
6. deň	stredne ťažká iCMP ■ NIHSS 8–16 b ■ vylúčiť hemoragickú transformáciu ložiska zobrazením mozgu (CT/MR) na 6. deň od vzniku
12. deň	ťažká iCMP ■ NIHSS > 16 b ■ vylúčiť hemoragickú transformáciu ložiska zobrazením mozgu (CT/MR) na 6. deň od vzniku

iCMP – ischemická cievna mozgová príhoda; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; TIA – tranzitórny ischemický atak

antikoagulantami (direct oral anticoagulants, DOAK) u pacientov s iCMP, boli publikované v roku 2023. Štúdia nepreukázala vyššie riziko symptomatického intracerebrálneho krvácania v skupine skorej antikoagulačnej liečby v porovnaní s neskorším začiatkom liečby. Rekurencia iCMP, i keď nesignifikantne, bola však ľahko vyššia v skupine nastavenej na liečbu neskôr, čo poukazuje na možný benefit včasného začatia antikoagulačnej liečby (Fischer et al., 2023). Podobné sú aj výsledky štúdie TIMING (Timing of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke with Atrial Fibrillation), kde porovnávali efekt začatia antikoagulačnej liečby DOAK do 4 dní od vzniku s oneskoreným nastavením na liečbu (5–10 dní od vzniku) (Oldgren et al., 2022).

Premostujúca liečba

Jedným z možných postupov pri nastavení antikoagulačnej liečby u pacientov s ischemickou CMP a fibriláciou predsiení je tzv. bridging therapy (premostujúca terapia). Tento prístup spočíva v podávaní nízkomolekulového heparínu (low-molecular-weight heparin, LMWH) pred začiatkom liečby warfarínom alebo DOAK. Multicentrická observačná štúdia ESTREM, ktorej výsledky boli publikované v roku 2023, porovnávala efekt premostujúcej a nepremostujúcej liečby u pacientov s mechanickou náhradou chlopne užívajúcich warfarín, u ktorých došlo k vzniku iCMP. Výsledky preukázali, že u pacientov na premostujúcej liečbe boli signifikantne vyššie zastúpené extrakraniálne hemoragické komplikácie (túto skutočnosť autori nedokázali vysvetliť) a hranične vyššie riziko ischemických komplikácií. Štúdia má však mnoho limitácií. Hlavnou je, že štúdia nebola randomizovaná, čo znamená, že zdravotníci sami rozhodovali o terapeutickom postupe. V skupine s pre-

mostujúcou liečbou bolo signifikantne vyššie zastúpenie ťažkých iCMP (vyššie NIHSS, veľké ischemické lézie mozgu). Z toho vyplýva, že pri rizikových pacientoch zdravotníci preferovali nízkomolekulový heparín pred pokračovaním v liečbe warfarínom (Paciaroni et al., 2023). Podľa analýzy pacientov zaradených do štúdie RAF (Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation) a RAF-NOAC (Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants) majú pacienti na premostujúcej liečbe nízkomolekulovým heparínom vyššie riziko skorej recidívy ischemickej cievnej príhody aj hemoragických komplikácií (Altavilla et al., 2019). Opäť ide o zhodnotenie pacientov nastavených na ľubovoľnú liečbu zdravotníkmi. V roku 2023 bola publikovaná štúdia porovnávajúca efekt skorej liečby heparínmi (LMWH/nefrakcionovaný heparín podaný do 72 hodín) s nastavením na liečbu DOAK (4–14 dní od vzniku) u pacientov s ischemickou CMP po absolvovaní akútneho endovaskulárneho výkonu v prednej cirkulácii. V skupine pacientov liečených heparínom do 72 hodín bol zaznamenaný významne lepší funkčný stav po 90 dňoch, hodnotený ako mRS (modified Rankin Scale) ≤ 2 body (58,2 % vs. 45,7 %) a nižšia mortalita (5 % vs. 17,2 %), bez zvýšeného rizika symptomatického intracerebrálneho krvácania či zvýšeného rizika rekurencie ischemickej CMP (Xu et al., 2023). Randomizovaná kontrolovaná štúdia, ktorá sa zaoberá touto problematikou, však neexistuje. Podľa veľkých metaanalýz porovnávajúcich efekt liečby a riziko hemoragických komplikácií u pacientov liečených LMWH a DOAK s nádorovým ochorením a trombembolizmom je liečba DOAK efektívnejšia, avšak je prítomné

Tab. 2. Absorpcia a metabolizmus priamych perorálnych antikoagulantov (upravené podľa Steffel et al., 2021)

Parametre	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Biologická dostupnosť	3–7 %	50 %	62 %	100 % s jedlom
Klírens ne-renálny/renálny	20 %/80 %	73 %/27 %	50 %/50 %	65 %/35 %
Väzba na plazmatické bielkoviny	35 %	87 %	55 %	95 %
Dialyzovateľnosť	50–60 %	14 %	NA	NA
Absorpcia s jedlom	bez efektu	bez efektu	+ 6–22 %	+ 39 % viac
Absorpcia s antagonistami H2 receptorov/PPI	12 % až 30 % (nie klinicky relevantné)	bez efektu	bez efektu	bez efektu

NA – nie sú k dispozícii dáta; PPI – inhibitory protónovej pumpy

aj signifikantne vyššie riziko krvácajúcich komplikácií (Rossel et al., 2019; Moik et al., 2020). Javí sa teda racionálne neponechať pacienta s fibriláciou predsiení a ischemickou CMP po zvládnutí hyperakútneho štádia iCMP bez antitrombotickej liečby. Voľba konkrétneho preparátu by mala byť prísne individualizovaná.

Výber konkrétneho liečiva

U pacientov s valvulárnou fibriláciou predsiení je liekom voľby warfarín, ako je už spomenuté v úvode. Pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení sú liekom voľby priame perorálne antikoagulanty, ktorých máme k dispozícii niekoľko. DOAK nemajú zďaleka také široké spektrum interakcií s potravou a inými liečivami, ako má warfarín, avšak pre výber najvhodnejšieho preparátu je vhodné minimálne poznať ich farmakokinetiku.

V tabuľke 2 sú uvedené vybrané farmakokinetické parametre DOAK. Za zdôraznenie stojí spôsob eliminácie, vplyv jedla na absorpciu a forma, v akej sa lieky vyrábajú. Dabigatran sa až z 80 % vylučuje renálne, zatiaľ čo vylučovanie rivaroxabanu a apixabanu je prevažne hepatálne. Rivaroxaban je potrebné užívať s jedlom, pretože sa tým významne zvyšuje jeho biologická dostupnosť (až o 39%), ostatné DOAK potrava výrazne neovplyvňuje. Apixaban, rivaroxaban aj edoxaban sa vyrábajú vo forme tabliet, a teda ich rozdrvenie nemá vplyv na biologickú dostupnosť. Dabigatran je však vyrábaný vo forme kapsúl, ktoré sa nesmú pred užitím otvoriť, pretože dochádza k významnému zníženiu jeho biologickej dostupnosti. Dabigatran teda nie je vhodný na podávanie cez nazogastrickú sondu či perkutánnu gastrotómiu (Steffel et al., 2021).

Z hľadiska liekových interakcií sú významné liečivá ovplyvňujúce P-glykoproteínový (P-gp) transportér a cytochróm P-450. Inhibítory P-gp transportéra zvyšujú plazmatickú koncentráciu DOAK. U pacientov s fibriláciou predsiení sú to liečivá ako verapamil, dronedarón, amiodarón a ranolazín. Cytochróm P-450 sa podieľa predovšetkým na hepatálnej eliminácii. Pozor treba dávať pri súčasnom užívaní antibiotík (klaritromycín, erytromycín, rifampicín), inhibítorov HIV (human immunodeficiency virus) proteáz, antitykotík (intra-konazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol), niektorých tyrozínkinázových inhibítorov,

imunomodulancií (cyklosporín, takrolimus) a protizáchvatových liekov (karbamazepín, fenytoín, kyselina valproová). Z bylín je vhodný ľubovník bodkovaný (Steffel et al., 2021).

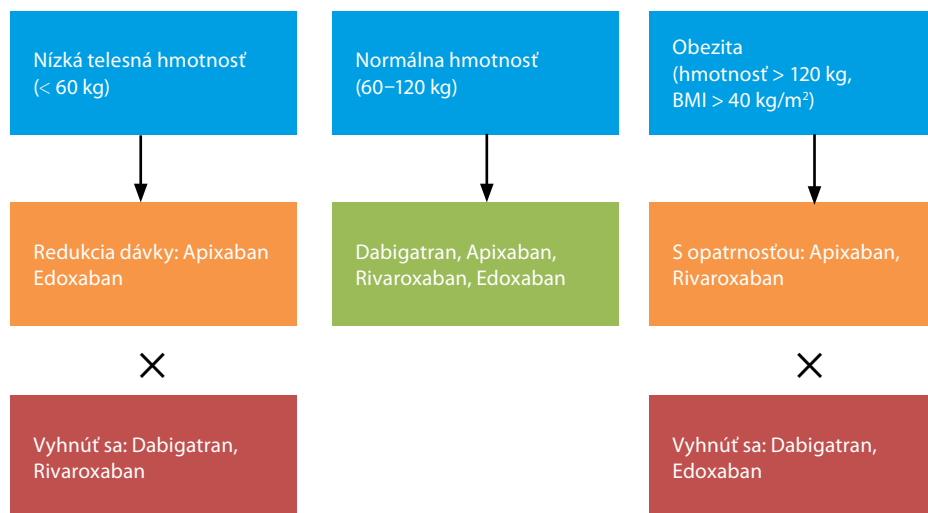
Zvýšenú pozornosť je nevyhnutné venovať pacientom s renálnym a hepatálnym poškodením. Pri ťažkom obličkovom poškodení (klírens kreatinínu 15–29 ml/min) bolo schválené užívanie apixabanu, rivaroxabanu a edoxabanu v redukovanej dávke. Efektivita a bezpečnosť užívania DOAK u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min nie je jednoznačná. Podľa výsledkov dostupných štúdií bola koncentrácia v krvi pri redukovanej dávke adekvátna, avšak boli pozorované početnejšie krvácajúce aj tromboembolické komplikácie. U pacientov s ochorením pečene je potrebný individuálny prístup, so zhodnotením aktuálneho klinického stavu (hepatálne a koagulačné parametre, koncentrácia albumínu, prítomnosť encefalopatie, ascitu a rizík krvácania), najmenej vhodný pre túto skupinu pacientov je rivaroxaban (Steffel et al., 2021).

Ďalším dôležitým faktorom je extrémna hmotnosť pacienta. Štandardizované dávky DOAK môžu viesť k nedostatočným plazmatickým koncentráciám u obéznych pacientov a naopak k príliš vysokým u kachektických pacientov. Analýza štúdií viedla k odporúčaniam, že liečba DOAK je bezpečná u pacientov do 120 kg a BMI (body mass index) ≤ 40 kg/m², zatiaľ čo u pacientov s hmotnosťou nad 120 kg sa štandardizované dávky neodporúčajú. Porovnanie bezpečnosti a účinnosti DOAK

s warfarínom preukázalo podobné výsledky, najčastejšie bol hodnotený apixaban s rivaroxabanom. Pri dabigatrane bol zaznamenaný vyšší výskyt trombóz a nižší výskyt krvácajúcich komplikácií. O edoxabane nie je pre túto skupinu pacientov k dispozícii dostatok informácií. Vo všeobecnosti sa u obéznych pacientov (hmotnosť > 120 kg, BMI > 40 kg/m²) neodporúča podávanie dabigatranu a edoxabanu a preferuje liečba apixabanom a rivaroxabanom. Na druhej strane máme pacientov s hmotnosťou pod 60 kg, u ktorých je esenciálne zhodnotiť renálne funkcie. Pri apixabane a edoxabane je odporúčaná redukcia dávky vzhľadom na známe zvýšenie plazmatickej koncentrácie. Koncentrácia dabigatranu sa v tejto skupine pacientov rovnako výrazne zvyšuje, takže pre jeho dominantne renálne vylučovanie sa podávanie neodporúča. O rivaroxabane je známe, že jeho plazmatická koncentrácia sa tiež zvyšuje, ale jednoznačné odporúčania neexistujú (Chen, Stecker et Warden, 2020). Graf 1 uvádza optimálny výber preparátu v závislosti od hmotnosti.

Fluktuujúcu koncentráciu DOAK je možné vysvetliť aj z hľadiska farmakogenetiky, najlepšie zdokumentované sú varianty génov *CES1* a *ABCB1*. *CES1* je gén kódujúci enzým hepatálna karboxyesteráza, ktorý katalyzuje konverziu dabigatranu na jeho aktívnu formu. Jeden z jeho jednonukleotidových polymorfizmov je asociovaný s mierne nižšou, tzv. trough (minimálnou účinnou) koncentráciou dabigatranu a spojený s nižším rizikom krvácania, pričom vyššie riziko tromboembolických komplikácií sa

Graf 1. Výber priameho perorálneho antikoagulantu v závislosti od hmotnosti (upravené podľa Chen, Stecker et Warden, 2020)



nepozorovalo. Pri jednom z jeho ďalších polymorfizmov bola zaznamenaná nižšia úroveň oboch, aj tzv. peak (najvyššej) koncentrácie, aj trough koncentrácie dabigatranu, bez klinického efektu. Ďalší z génov *ABCB1* kóduje P-glykoproteín (ATP (adenozíntrifosfát) dependentný transportér). Pri dvoch z jeho variantov bol pozorovaný vplyv na zvýšenie koncentrácie dabigatranu, pri jednom z nich aj so zvýšením rizika krvácania. Boli zaznamenané aj dva jednonukleotidové polymorfizmy *ABCB1* asociované so zvýšenou plazmatickou koncentráciou rivaroxabanu a zvýšeným rizikom krvácania. Jeden *ABCB1* variant bol asociovaný s vyššou koncentráciou apixabanu, bez klinického korelátu. V súvislosti s apixabanom sa skúmajú aj gény kódujúce sulfotransferázy (*SULT1A1*, *SULT1A2*), ktoré vedú k deaktivácii jeho aktívnej formy, zatiaľ však bez jednoznačných záverov svedčiacich o ovplyvnení plazmatickej koncentrácie. Pri edoxabane nie je známy polymorfizmus ovplyvňujúci jeho plazmatickú koncentráciu, čo je však najskôr podmienené minimom dostupných údajov. Celkovo sa dá konštatovať, že sú potrebné rozsiahlejšie štúdie, aby bolo možné zhodnotiť efekt farmakogenetiky DOAK (Kanuri et Kreutz, 2019).

Monitorovanie koncentrácií priamych perorálnych antikoagulantov

V klinickej praxi sa však nestretávame len s pacientom s ischemickou CMP, u ktorého sme fibriláciu predsiení zachytili a potrebujeme zvoliť adekvátnu terapiu. V poslednom období je intenzívne diskutovaná téma ischemických CMP, ku vzniku ktorých dochádza práve u pacientov s fibriláciou predsiení, ktorí už perorálnu antikoagulačnú liečbu užívajú. Po zvládnutí akútneho stavu pacienta je otáznym ďalším postupom sekundárnej prevencie. Pri valvulárnej fibrilácii predsiení a mechanickej náhrade chlopne je rozhodnutie o liečbe jednoznačné, pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení nám však vyvstáva viacero otázok. Išlo o zlyhanie antikoagulačnej liečby? Je vhodné ponechať pacientovi tú istú liečbu, pri ktorej došlo k vzniku príhody? Vieme jednoznačne určiť etiológiu cievnej mozgovej príhody? Užíva pacient lieky pravidelne a predpísaným spôsobom?

Rutinné monitorovanie koncentrácií DOAK sa na rozdiel od monitorovania účinnosti war-

farínu neodporúča, v tejto indikácii je však na zváženie. Informácia o aktuálnej koncentrácii DOAK v plazme pacientov v čase vzniku cievnej mozgovej príhody nám môže pomôcť ozrejmiť mechanizmus vzniku príhody. K dispozícii sú štandardné koagulačné testy, ako aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, protrombínový čas a trombínový čas, ktoré môžu, ale aj nemusia byť predĺžené u pacienta užívajúceho DOAK. Vhodnejšie sú špecifické testy, napríklad dilučný trombínový čas, ekarínový zrážací čas, ekarínová chromogénna metóda, chromogénne anti-Xa testy či kvapalinová chromatografia s hmotnostnou spektrometriou v tandemovom zapojení. V našej univerzitnej nemocnici prebiehala štúdia zameraná na túto skupinu pacientov. Výsledky boli publikované v roku 2022. Koncentrácia DOAK u pacientov s ischemickou CMP bola signifikantne nižšia než v kontrolnej skupine (u pacientov užívajúcich DOAK, u ktorých k vzniku CMP nedošlo) (Nosál et al., 2022). U pacientov s epilepsiou a protizáchvatovou liečbou je vzhľadom na liekové interakcie kontrola plazmatických koncentrácií DOAK taktiež na zváženie (Steffel et al., 2021).

Podľa výsledkov retrospektívnej analýzy porovnávajúcej efekt zámene DOAK a ponechania liečby rovnakým DOAK po prekonaní iCMP nevedla výmena za iný preparát k redukcii rizika recidív ischemickej CMP. Pozorovalo sa hranične vyššie riziko intrakraniálneho krvácania (Lin et al., 2024). Výsledky ďalšej štúdie priniesli podobné zistenie, pričom výmena pôvodného DOAK za iný bola dokonca spojená s vyšším rizikom recidívy ischemickej CMP (Ip et al., 2023). Zmena DOAK za warfarín viedla k zvýšeniu rizika rekurencie cerebrovaskulárnych a kardiovaskulárnych komplikácií (Ip et al., 2023; Hsieh et al., 2023). Pridanie protidoštičkovej liečby do terapie nevedlo k zníženiu rizika recidívy ischemickej príhody (Ip et al., 2023; Polymeris et al., 2022). Podľa recentne publikovanej štúdie zameranej na pacientov s fibriláciou predsiení a ischemickou CMP, s priemernou dĺžkou trvania sledovania 2,9 roka, malo 663 z 8119 pacientov (8,1 %) recidívu ischemickej CMP. Z toho 80,4 % užívalo v čase recidívy ischemickej CMP perorálnu antikoagulačnú liečbu. Kumulatívna ročná incidencia rekurentnej ischemickej CMP bola 4,3 % ročne (Hindsholm

et al., 2024). Analýza pacientov s fibriláciou predsiení a ischemickou CMP prospektívneho multicentrického registra z Južnej Kórey a Japonska s periódou kontrol 3 mesiace, 1 rok a 2 roky (medián sledovania 365 dní) znamenala kumulatívnu incidenciu rekurentnej ischemickej CMP u pacientov s fibriláciou predsiení 5,3 % v skupine, ktorá užívala perorálnu antikoagulačnú už pred prvou iCMP, a 2,9 % v skupine bez antikoagulačnej liečby pred prvou iCMP (nešpecifikuje však, na akej liečbe boli pacienti v čase recidívy CMP, uvádza, že väčšina užívala warfarín). Medián hodnoty INR u pacientov s recidívou ischemickej mozgovej príhody na liečbe warfarínom bol 1,57. Autori predpokladajú, že na výsledku sa podieľa predovšetkým neadekvátna adhérenca k liečbe (Tanaka et al., 2020).

V súčasnosti neexistujú randomizované štúdie, z ktorých by bolo možné vyvodiť jednoznačné závery. Dôležitá je dôkladná anamnéza (adherencia k liečbe), a ak je možné, tak stanovenie plazmatickej koncentrácie DOAK v čase vzniku iCMP, zhodnotenie možných farmakokinetických interakcií a kompenzácia všeobecných vaskulárnych rizikových faktorov, keďže u pacienta so známou fibriláciou predsiení nemusí ísť o kardioembolickú etiológiu príhody.

Rizikové skupiny

Vyšší vek, riziko pádu či cerebrálna amyloidová angiopatia (CAA) sú často považované za faktory kontraindikujúce liečbu perorálnymi antikoagulantami.

Positívny efekt v prevencii ischemickej CMP bol preukázaný aj u pacientov vo vyššom veku (> 75 rokov) pri porovnaní DOAK a warfarínu. Významne nižšie riziko intracerebrálneho krvácania bolo zaznamenané pri všetkých DOAK v porovnaní s warfarínom. Ukázal sa aj významný vplyv veku na zvýšené riziko závažného extracerebrálneho krvácania pri liečbe dabigatranom. Tento jav nebol dokázaný pri liečbe apixabanom, rivaroxabanom a edoxabanom.

CAA je ochorenie malých tepien asociované so zvýšeným rizikom ischemických aj hemoragických cievnych mozgových príhod, ktorého zastúpenie v populácii sa vekom zvyšuje. Typický je nález povrchovej kortikálnej hemosiderózy a cerebrálnych mikrokrvácaní pri MR (magnetic resonance) zobrazení moz-

Tab. 3. Príklady na hodnotenie rizika pádov (upravené podľa Steffel et al., 2021)

(A) Vysoké riziko pádov prítomnosť jedného alebo viacerých z nasledujúcich faktorov				
<ul style="list-style-type: none"> ■ Anamnéza pádov ■ Slabosť dolných končatín ■ Poruchy rovnováhy ■ Kognitívne poruchy ■ Ortostatická hypotenzia ■ Užívanie psychotropných liekov ■ Ťažká artritída ■ Závraty 				
(B) Hodnotenie pravdepodobnosti pádov 1 bod za každé „áno“				
■ Predchádzajúce pády	áno/nie			
■ Lieky	áno/nie			
■ > 4				
■ psychotropné lieky				
■ Nízka zraková ostrosť	áno/nie			
■ Znížená citlivosť	áno/nie			
■ Near tandem stand test* 10 s	áno/nie			
■ Alternate step test* 10 s	áno/nie			
■ Sit to stand test* 12 s	áno/nie			
Skóre	0–1	2–3	4–5	6+
Ročná pravdepodobnosť pádu	7%	13%	27%	49%

**Near tandem stand test* – pacient sa postaví tak, aby mal jednu nohu pred druhou (zvoľí si sám), medzi nohami bude v laterálnom aj predozadnom smere 2,5 cm, stojí so zatvorenými očami.
 **Alternate step test* – pacient nastupuje na schodík (stoliček) striedavo celým chodidlom bez držania.
 **Sit to stand test* – pacient vstáva zo stoličky do staja bez pomoci horných končatín.

gu. Neexistujú jednoznačné terapeutické postupy, pretože ochorenie samotné výrazne zvyšuje riziko intracerebrálneho krvácania. Odporúča sa dôsledné a individuálne zväzovanie rizika krvácania a trombembolizmu pred začiatkom liečby. Možnosťou je aj endovaskulárny uzáver uška ľavej predsieni (Klijn et al., 2019; Fusco et al., 2024; Merella et al., 2023). Izolovaný nález mikrokrvácaní by však nemal byť faktor, ktorý priamo kontraindikuje anti-koagulačnú liečbu (Steffel et al., 2021).

Riziko pádu sa s vekom zvyšuje, pričom obavy z intrakraniálneho krvácania sú často považované za kontraindikáciu anti-koagulačnej liečby. Veľké štúdie zamerané

na liečbu apixabanom (ARISTOTLE Trial – Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) a rivaroxabanom (ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis – Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) analyzovali aj podskupinu pacientov s rizikom pádov. V tejto podskupine bolo zachytené vyššie zastúpenie fraktúr, závažných život ohrozujúcich krvácaní vrátane intrakraniálnych a úmrtí. Edoxaban bol v porovnaní s warfarínom asociovaný s nižším rizikom závažných krvácaní, pričom riziko pri užívaní apixabanu a warfarínu bolo porovnateľné (Steffel et al., 2016; Rao et al., 2018). Metaanalýza z roku 2022 hodnotiaca rizikovosť pacientov s fibriláciou predsieni, perorálnou antikoagulačnou liečbou a pádmi konštatovala, že pacienti s pádmi majú vyššie riziko ischemickej CMP, systémového embolizmu, závažných krvácaní vrátane intracerebrálnych a mortality ako pacienti na antikoagulačnej liečbe bez pádov. Antikoagulovaní pacienti s pádmi boli v hranične významne vyššom riziku závažných krvácaní v porovnaní so skupinou bez antikoagulačnej liečby a pádmi. Nebol však signifikantný rozdiel v incidencii trombembolických komplikácií, intracerebrálneho krvácania či mortality. DOAK sú spojené s nižším rizikom závažných krvácaní vrátane intracerebrálnych v porovnaní s warfarínom (Sarathy et Cruces, 2022). Podľa odporúčaní EHRA by pád nemal byť kontraindikáciou liečby DOAK. Odporúča sa realizácia opatrení na elimináciu rizika krvácania (napr. vysadenie protidoštičkovej liečby) a rizika pádov (Steffel et al., 2021). Tabuľka 3 uvádza možnosti zhodnotenia rizika pádu u pacienta. V zásade tak možno konštatovať, že dnes nie sú k dispozícii adekvátne dáta, na základe ktorých by bol zrejmy terapeutický postup v rizikových skupinách pacientov.

Antidotum

V kritických prípadoch poznáme látky schopné zvrátiť efekt perorálnej antikoagu-

lačnej liečby. Pri predávkovaní warfarínom je dobre známe použitie vitamínu K, prípadne podanie čerstvej zmrazenej plazmy. Aj pre DOAK sú už v súčasnosti k dispozícii špecifické antidotá. Prvé z nich je idarucizumab, špecifické antidotum viažuce sa na dabigatran, druhým je adnexanet alfa, špecifické antidotum schopné počas podávania neutralizovať inhibitory antiXa, konkrétne apixaban a rivaroxaban. Antidotá sa podávajú intravenózne. Indikáciou na podanie tejto terapie sú pri warfaríne závažné život ohrozujúce krvácania, ako aj akútne či plánované chirurgické výkony. Pri idarucizumabe sú indikáciou neodkladné chirurgické a urgentné operácie, závažné život ohrozujúce krvácania. Je určený aj pre pacientov s akútnou ischemickou CMP indikovaných na podanie trombolytickej liečby pred jej podaním. Indikáciou na podanie adnexanet alfa je závažné život ohrozujúce alebo nekontrolované krvácanie.

Záver

Rozhodnutie o výbere správnej liečby a jej načasovanie u pacientov s fibriláciou predsieni po prekonaní ischemickej cievnnej mozgovej príhody sa môže na prvý pohľad zdať jednoduché, v skutočnosti je ale potrebné zváženie mnohých faktorov, ktoré môžu pre pacienta predstavovať riziko. Dôležité je začať s liečbou, čím skôr je to možné, aby sme znížili riziko recidívy ischemickej CMP a systémového embolizmu. Nielen pri liečbe warfarínom, ale aj pri liečbe DOAK je potrebné zvážiť niektoré farmakokinetické špecifiká. V určitých situáciách je nevyhnutné podávanie redukovanej dávky, aby sme znížili riziko krvácajúcich komplikácií. Redukovať dávku bez jednoznačnej indikácie však nie je vhodné, pretože tým zvyšujeme riziko recidívy ischemickej príhody. Na to, ako postupovať v mnohých klinických situáciách, s ktorými sa v klinickej praxi stretávame, nemáme dostatok informácií z klinických štúdií, preto je pri voľbe liečebného postupu esenciálny individuálny prístup.

LITERATÚRA

1. Altavilla R, Caso V, Bandini F, et al. Anticoagulation After Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2019;50(8):2093-2100.
2. Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(13):e017559.
3. Fischer U, Koga M, Strbian D, et al. Early versus Later An-

ticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023;388(26):2411-2421.

4. Fusco L, Palamà Z, Scarà A, et al. Management of cerebral amyloid angiopathy and atrial fibrillation: We are still far from precision medicine. *World J Cardiol*. 2024;16(5):231-239.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients

with non-valvular atrial fibrillation: executive summary†. *Eur Heart J*. 2013;34(27):2094-2106.

6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2017;38(27):2137-2149.

HLAVNÍ TÉMA

ANTIKOAGULAČNÁ LIEČBA U PACIENTOV S FIBRILÁCIOU PREDSENÍ PO PREKONANÍ ISCHEMICKEJ CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODY

7. Hindsholm MF, García Rodríguez LA, Brandes A, et al. Recurrent Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation While Receiving Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol.* 2024;81(8):805-813. doi:10.1001/jamaneurol.2024.1892.
8. Hsieh MT, Liu CH, Lin SH, et al. Recurrent Ischemic Stroke and Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation With Ischemic Stroke Despite Direct Oral Anticoagulants. *Stroke.* 2023;54(4):e145-e146.
9. Ip YMB, Lau KK, Ko H, et al. Association of Alternative Anticoagulation Strategies and Outcomes in Patients With Ischemic Stroke While Taking a Direct Oral Anticoagulant. *Neurology.* 2023;101(4):e358-e369.
10. Kanuri SH, Kreutz RP. Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants. *J Pers Med.* 2019;9(1):7.
11. 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(7).
12. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019;4(3):198-223.
13. Lin S, Liao Y, Tang S, Lin CC, Wang C. Changing or Retaining Direct Oral Anticoagulant After Ischemic Stroke Despite Direct Oral Anticoagulant Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(3):e032454.
14. Merella P, Casu G, Chessa P, Atzori E, Bandino S, Deiana G. When Atrial Fibrillation Meets Cerebral Amyloid Angiopathy: Current Evidence and Strategies. *J Clin Med.* 2023;12(24):7704.
15. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(4):550-561.
16. Nosál V, Petrovičová A, Škorňová I, et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients at the time of embolic stroke: a pilot prospective multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(4):557-564.
17. Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, et al. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation.* 2022;146(14):1056-1066.
18. Paciaroni M, Caso V, Romoli M, et al. Anticoagulation in acute ischemic stroke patients with mechanical heart valves: To bridge or not with heparin. The ESTREM study. *Eur Stroke J.* Published online July 15, 2023.
19. Polymeris AA, Meinel TR, Oehler H, et al. Aetiology, secondary prevention strategies and outcomes of ischaemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(6):588-598.
20. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2018;131(3):269-275.e2.
21. Rossel A, Robert-Ebadi H, Combescure C, et al. Anticoagulant therapy for acute venous thrombo-embolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLOS ONE.* 2019;14(3):e0213940.
22. Sarathy PP, Cruces F. 658 THE RISK OF ANTICOAGULATION IN ELDERLY FALLERS WITH ATRIAL FIBRILLATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Age Ageing.* 2022;51(Supplement_1):afac036.658.
23. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Eur.* 2021;23(10):1612-1676.
24. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(11):1169-1178.
25. Tanaka K, Koga M, Lee KJ, et al. Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke Patients With Prior Anticoagulation Have Higher Risk for Recurrent Stroke. *Stroke.* 2020;51(4):1150-1157. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027275.
26. Xu Y, Liu C, Li W, et al. Efficacy and safety of early anticoagulation after endovascular treatment in patients with atrial fibrillation. *Stroke Vasc Neurol.* 2023;8(5):405-412.

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.

ODBORNÝ 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

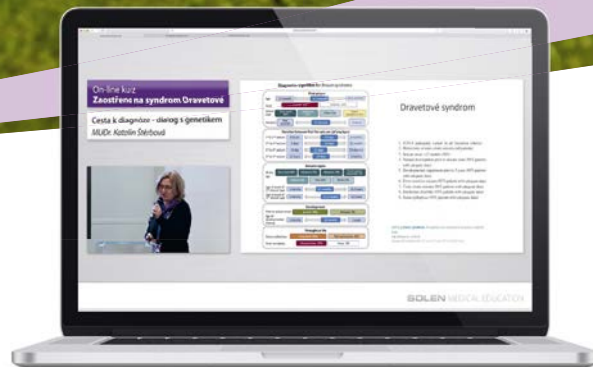
dostupný na
online.solen.cz



ZLATÝ
PARTNER



Inspired by patients.
Driven by science.



V doporučených
postupech pro
léčbu demenci¹⁻⁴

Tebokan®

- **Demence**
ve stadiích mírné kognitivní poruchy,
lehké a středně těžké demence²
- **Vertigo a tinnitus**
cévního a involučního původu



1x denně

Tebokan 120 mg, potahované tablety: zkrácená informace o přípravku.

Složení: 1 potahovaná tableta obsahuje: 120 mg Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum (EGb 761) 35 - 67:1. **Indikace:** Syndrom demence (primární degenerativní demence Alzheimerova typu, vaskulární demence, smíšené formy demence), jejímž hlavními symptomy jsou: poruchy paměti, poruchy koncentrace, depresivní nálada, vertigo, tinitus, bolesti hlavy. Okluzivní choroba periferních tepen ve stadiu II dle Fontaineho škály. Vertigo a tinitus cévního nebo involučního charakteru. **Dávkování a způsob podání:** Syndromy demence: 1 – 2 potahované tablety denně, minimální doba léčby by měla být nejméně 8 týdnů, po tříměsíční terapii je třeba posoudit prospěšnost pokračování v léčbě. Okluzivní choroba periferních tepen: 1 potahovanou tabletu denně, minimálně po dobu 6 týdnů. Vertigo a tinitus: 1 potahovanou tabletu denně, léčba delší než 6 – 8 týdnů nepřináší další terapeutický prospěch. Užívání tablet je nezávislé na jídle. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podávání přípravku Tebokan 120 mg se nedoporučuje dětem a dospívajícím do 18 let. Protože extrakty z Ginkgo biloba nejsou dostatečně prověřené v případech depresivní nálady a bolesti hlavy, které se nevyskytují v souvislosti se syndromem demence, může být Tebokan 120 mg užíván při těchto symptomech pouze pokud vezmeme v úvahu všechna potřebná bezpečnostní opatření. Jednotlivá hlášení naznačují možnost, že přípravky s obsahem Ginkgo biloba by mohly zvýšit sklon ke krvácení. Klinické studie neposkytují žádné důkazy o interferenci s krevní srážlivostí. Nicméně u pacientů s hemoragickou diatézou nebo pacientů užívajících antikoagulační léčbu je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Nelze vyloučit, že použití přípravků s Ginkgo biloba podporuje výskyt záchvatů u pacientů s epilepsií. Příčinná souvislost mezi těmito výsledky a užíváním přípravku nebyla prokázána. Přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **Interakce:** Žádné klinicky relevantní interakce nejsou dosud známy. V placebem kontrolované dvojité slepé studii, která byla provedena s 50 osobami s denní dávkou 240 mg speciálního extraktu EGb 761 v kombinaci s 500 mg kyseliny acetylsalicylové nebyl prokázán žádný účinek na koagulační parametry (včetně PTT, Quick testu a doby krvácení). **Nežádoucí účinky:** Z jednotlivých hlášení: bolesti hlavy, krvácení z jednotlivých orgánů, mírné gastrointestinální potíže, kožní alergické reakce (zčervenání, otok, svědění). **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevyžaduje. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Str. 4, D-76227 Karlsruhe, Německo. **Datum první registrace:** 30.4.2014. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Lék je též k dispozici v lékárnách bez receptu.

1) <https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/2024/10/Alzheimerova-nemoc-a-jine-kognitivni-poruchy.pdf>

2) <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/demence-100017>

3) <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/speciální-psychiatrie/demence>

4) Ralf Ihl, Lutz Frölich, Bengt Winblad, Lon Schneider, Alistair Burns, Hans-Jürgen Möller & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias (2011) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias, The World Journal of Biological Psychiatry, 12:1, 2-32, DOI: 10.3109/15622975.2010.538083

Spontánní intracerebrální hemoragie – jaký má být management v roce 2024?

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN^{1,2}, MUDr. Martin Šrámek, Ph.D.^{3,4}

¹Neurologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

²Neurologická klinika, Komplexní cerebrovaskulární centrum, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Neurologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

⁴Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Spontánní intracerebrální hemoragie (SICH) jsou spojeny s řadou rizikových faktorů, které můžeme rozdělit na faktory ovlivnitelné a neovlivnitelné. Jejich nejvýznamnějším rizikovým faktorem je arteriální hypertenze. Péče o pacienty se SICH musí být komplexní a multidisciplinární. V akutní fázi se stává imperativem snaha o co nejrychlejší korekci arteriální hypertenze a zvrácení účinku antikoagulační terapie. Do budoucna lze recentně očekávat dosažení lepšího výsledného klinického stavu u vybraných pacientů se supratentoriální (především lobární) SICH operovaných do 24 h s využitím minimálně invazivní parafascikulární chirurgie.

Klíčová slova: spontánní intracerebrální hemoragie, rizikové faktory, arteriální hypertenze, antikoagulační terapie, minimálně invazivní parafascikulární chirurgie.

Spontaneous intracerebral hemorrhage – what should the management be in 2024?

Spontaneous intracerebral hemorrhages (SICH) are associated with a number of risk factors, which can be divided into controllable and uncontrollable factors. Their most important risk factor is arterial hypertension. The care for patients with SICH must be complex and multidisciplinary. In the acute phase, it becomes imperative to try to correct arterial hypertension and reverse the effect of anticoagulant therapy as quickly as possible. In the future, a better clinical outcome can recently be expected in selected patients with supratentorial (mainly lobar) SICH operated on within 24 h using minimally invasive parafascicular surgery.

Key words: spontaneous intracerebral hemorrhage, risk factors, arterial hypertension, anticoagulation therapy, minimally invasive parafascicular surgery.

Spontánní intracerebrální hemoragie (SICH), někdy označované z patologického pohledu nesprávně jako parenchymová krvácení, patří spolu se subarachnoidálním a intraventrikulárním krvácením (intraventricular hemorrhage; IVH) mezi hemoragické ikty, přičemž samotné ICH reprezentující asi 10–15 % všech cévních mozkových příhod (CMP). Asi 40–55 % představují hemoragie putaminální, 10–30 % talamické, 14–47 % hemoragie v dalších lobárních lokalizacích a kolem 10 % hemoragie infratentoriální (do

mozečku a mozkového kmene) (Herzig et al., 2003).

CMP jsou obecně spojeny s řadou rizikových faktorů (RF), které můžeme rozdělit na faktory ovlivnitelné a neovlivnitelné. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem SICH je **arteriální hypertenze**. Další rizikové faktory hemoragických iktů představují vyšší věk, mužské pohlaví, genetická predispozice včetně etnického původu, diabetes mellitus, dyslipidemie, obezita, nadměrná konzumace alkoholu, kouření, konzumace drog nebo hormonální

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

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

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Poděkování:

R.H. byl podpořen Univerzitou Karlovou (program Cooperatio, vědní oblast NEUR) a Ministerstvem zdravotnictví České republiky (grant č. RVO-FNHH 00179906).

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):434-439

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.080>

Článek přijat redakcí: 11. 7. 2024

Článek přijat k publikaci: 3. 12. 2024

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN
herzig.roman@seznam.cz

antikoncepce. U spontánních hemoragických iktů mohou hrát významnou roli dále cévní abnormality (vakovitá aneuryzmata, arteriovenózní malformace, kavernózní a venózní angiomy, mykotická aneuryzmata, ...), vaskulopatie (amyloidní angiopatie, arteriitidy a další vzácnější angiopatie), hemoragické diatézy (krevní dyskrázické/koagulační poruchy včetně komplikací selhání jiných orgánů, vedoucích k rozvoji sekundární hemoragické diatézy a také v důsledku otrav – např. hadími jedy, nebo z iatrogenní příčiny – antikoagulační, fibrinolytická terapie) či krvácení do předem přítomných lézí (nádory primární i metastázy, granulomy, meningoencefalitidy, absces, ischemický iktus s hemoragickou transformací) (Herzig et al., 2003).

Nejnovější doporučení managementu SICH pocházejí z roku 2022 a vydaly je společně American Heart Association (AHA) a American Stroke Association (ASA) (Greenberg et al., 2022). Obecně lze říci, že podobně jako při podezření na jakýkoliv iktus by měli pacient/rodinní příslušníci/okolní osoby co nejrychleji přivolat Zdravotnickou záchranou službu (ZZS). Je přitom doporučeno používání systému hodnocení iktu poskytovateli první pomocí včetně ZZS. Personál ZZS by měl přijímající nemocnici předat přednemocniční oznámení, že pacient s podezřením na iktus je na cestě, tak aby příslušné prostředky nemocnice mohly být mobilizovány před příjezdem pacienta. Měly by být vyvinuty regionální systémy péče o iktus a také by měly být vyvinuty paradigmatu a protokoly triáže, aby bylo zajištěno, že pacienti se známým iktem nebo s podezřením na něj jsou rychle identifikováni a hodnoceni pomocí validovaného a standardizovaného nástroje pro screening iktu (Powers et al., 2019). Věstníky Ministerstva zdravotnictví ČR číslo 2/2010, 8/2010, 10/2012, 4/2015, 11/2015, 12/2020 a 10/2021 definují péči o pacienty s cerebrovaskulárním onemocněním v České republice (ČR) včetně triáže pacientů s iktem, požadavků na technické a věcné vybavení a na personální zabezpečení zdravotnických zařízení a sledování indikátorů kvality (Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2010a; Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2010b; Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2012; Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2015a; Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2015b; Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2020;

Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2021). Pacienti se SICH, by měli být podle triáže v ČR transportováni většinou do nejbližšího spádového Komplexního cerebrovaskulárního centra, eventuálně nejbližšího spádového Iktového centra.

Dle zmíněných doporučení AHA/ASA z roku 2022 by v případě podezření na iktus měla být po příjezdu do nemocnice provedena **radiologická diagnostika** pomocí výpočetní tomografie (CT) nebo magnetické rezonance (MR). U pacientů se SICH může být k identifikaci pacientů s rizikem následné expanze hematomu vhodné provedení CT angiografie (CTA). U pacientů se SICH a/nebo IVH může být užitečné opakování CT během prvních 24 h po vzniku příznaků k posouzení expanze hematomu. U pacientů se SICH a/nebo IVH a s nízkou hodnotou Glasgow Coma Scale (GCS) nebo zhoršením neurologického deficitu může být užitečné opakování CT k posouzení expanze hematomu, rozvoje hydrocefalu, otoku mozku nebo herniace. U pacientů s lobární SICH ve věku < 70 let, SICH v hloubce hemisfér nebo v zadní jámě ve věku < 45 let nebo ve věku 45–70 let bez anamnézy arteriální hypertenze je doporučena akutní CTA a zvažování venografie nebo CT venografie (CTV) k vyloučení makrovaskulárních příčin a při negativním nálezu na CTA ± CTV a MR/MR angiografii (MRA) je k vyloučení makrovaskulární příčiny doporučena digitální subtrakční angiografie (DSA). U pacientů se spontánní IVH a bez ICH je doporučena DSA k vyloučení makrovaskulární příčiny. DSA by měla být co nejdříve provedena také u pacientů se SICH a nálezem na CTA nebo MRA naznačujícím makrovaskulární příčinu. U pacientů se SICH s negativním nálezem na CTA/CTV je pak vhodné provést MR a MRA ke zjištění nemakrovaskulární příčiny ICH (např. cerebrální amyloidová angiopatie, hluboká perforující vaskulopatie, kavernózní malformace nebo malignita). U pacientů se SICH, kteří při přijetí podstoupí CT nebo MR, mohou být CTA (plus zvažování CTV) nebo MRA (plus zvažování MR venografie) provedené akutně užitečné k vyloučení makrovaskulárních příčin nebo cerebrální venózní trombózy. U pacientů se SICH a negativním nálezem na DSA a bez jasné mikrovaskulární diagnózy nebo jiné definované strukturální léze může být vhodné provést opakovanou DSA za 3 až

Obr. 1. Nativní CT mozku. Black hole sign, hypodenzní oblasti v jinak hyperdenzním hematomu



Obr. 2. Nativní CT mozku. Blend sign, dvě oblasti hematomu s viditelně odlišnou denzitou



6 měsíců po vzniku ICH k identifikaci dříve nezobrazené cévní léze (Greenberg et al., 2022).

Na nativní CT mozku můžeme detekovat prediktory časného růstu objemu hematomu a tedy zhoršení klinického stavu. Jedním z nich jsou „black hole sign“, které odpovídají hypodenzním regionům v jinak hyperdenzním hematomu, nejsou spojeny s okolní mozkovou tkání a liší se nejméně o 28 Hounsfieldových jednotek (HU) od svého okolí. Jejich tvar může být kulatý, oválný i nepravidelný (Obr. 1) (Li et al., 2016). Dalším takovým nepříznivým prediktorem jsou „blend sign“, kdy v rámci jednoho hematomu vidíme již pouhým okem dvě komponenty s odlišnou denzitou, při přesném přeměření je rozdíl více než 18 HU (Obr. 2) (Lei et al., 2018).

Jak již bylo zmíněno výše, tak nejvýznamnějším rizikovým faktorem SICH je **arteriální hypertenze**. Proto je snížení tlaku krve (TK) hlavním imperativem konzervativní terapie již v akutní fázi mozkového krvácení.

Důležitým cílem v léčbě ICH je zabránit progresi objemu hematomu – jeho zvětšení je totiž spojeno s časným zhoršením neurologického stavu, špatným výsledným klinickým stavem a zvýšeným rizikem mortality. Podle doporučení AHA/ASA z roku 2022 může být pro zlepšení funkčních výsledků u pacientů se SICH vyžadujících akutní snížení TK prospěšná pečlivá titrace, která zajistí kontinuální plynulou a trvalou kontrolu TK a zabrání špičkám a velké variabilitě systolického TK (TK_{syst}). U pacientů, u nichž se zvažuje akutní snížení TK, může být zahájení léčby do 2 h od vzniku ICH a dosažení cílové hodnoty do 1 h prospěšné pro snížení rizika expanze hematomu a zlepšení funkčního výsledku. U pacientů s lehkou až středně závažnou SICH s TK_{syst} 150–220 mm Hg je akutní snížení TK_{syst} na cílovou hodnotu 140 mm Hg s cílem udržet ji v rozmezí 130–150 mm Hg bezpečné a může mít smysl pro zlepšení funkčních výsledků, ale akutní snížení TK_{syst} na hodnotu < 130 mm Hg je potenciálně škodlivé (Greenberg et al., 2022). Tato doporučení vycházejí z výsledků studií INTERACT2 (Anderson et al., 2013) a ATACH-2 (Qureshi et al., 2016).

Recentně byly publikovány výsledky studie INTERACT3, ve které byl v aktivně léčené skupině pacientů kladen důraz na rychlé snížení TK_{syst} na hodnotu < 140 mm Hg do 1 h od přijetí. Soubor opatření v péči o pacienty byl širší, kromě rychlého snížení TK do něj patřila časná korekce zvýšené hodnoty INR do 1,5 h od přijetí, dále udržování euglykemie (v rozmezí 6,1–7,8 mmol/l) a normotermie (< 37,5 °C), a to po dobu sedmi dnů. Takový komplexní přístup vedl ke statisticky významnému snížení počtu pacientů s nepříznivým výsledným klinickým stavem (Ma et al., 2023).

Studie INTERACT4 šla ještě dále a v rámci aktivní větve byl pacientům s příznaky CMP snižován zvýšený TK již v rámci přednemocniční péče během transportu sanitním vozem a tedy bez znalosti, zda se jedná o ischemii či krvácení. Ve skupině s následně diagnostikovanou SICH vedl tento přístup ke snížení počtu pacientů s nepříznivým výsledným klinickým stavem. Tento pozitivní efekt byl však zcela vyrovnán skupinou s následně prokázanou ischemickou CMP, ve které naopak došlo ke zvýšení počtu pacientů s nepříznivým výsledným klinickým stavem (Li et al., 2024). Do budoucna je možným

řešením vybavení sanitních vozů CT přístrojem, který umožní velmi časně odlišení ischemické a krvácivé CMP.

Při snižování TK u našich pacientů se SICH používáme v akutní fázi výhradně intravenózní přípravky, a to ihned po stanovení diagnózy na CT. Nutné je rychle dosáhnout účinné dávky, nejlépe tedy lineárním dávkovačem za častých kontrol TK. Patrně nejrozšířenějším přípravkem je urapidil, který je možno kombinovat s enalapilem či labetalolem. Standardně používáme ředění 50 mg urapidilu do 50 ml fyziologického roztoku v injektomatu, po úvodním bolusu 10 mg pokračujeme v podávání rychlostí 5 ml/h, kterou upravíme dle hodnot TK v reakci na léčbu. Maximální rychlost je 20 ml/h, při nadále nedostatečném snížení TK přidáváme do terapie druhý přípravek, nejčastěji enalapril v bolusech (1 amp pomalu i. v. a 6–8 h). Alternativou může být již zmíněný labetalol, případně Isolet v injektomatu. Cílem je snížení TK během jedné hodiny, proto navyšování dávky urapidilu a případné přidání druhého přípravku musí proběhnout v rychlém sledu – zvyšování dávky o 5 ml/h každých 5–10 min, přidání dalšího léčiva při dosažení maximální rychlosti podávání urapidilu. V úvodu terapie měříme TK a 5 min, později při dobré odpovědi na terapii v delším intervalu i vzhledem k diskomfortu, který měření TK manžetou pacientovi přináší.

V případě rozvoje SICH u pacientů na **antikoagulační terapii** je indikováno okamžité ukončení antikoagulační terapie a dále snaha o co nejrychlejší zvrácení účinku antikoagulační terapie. V případě užívání *antagonistů vitamínu K* je indikováno podání 4faktorového koncentrátu protrombinového komplexu (prothrombin complex concentrate; PCC), a to v dávce 10–20 IU/kg při hodnotě international normalized ratio (INR) 1,3–1,9 a v dávce 25–50 IU/kg v případě hodnoty INR $\geq 2,0$; následně je pak v obou případech indikováno intravenózní podání 5–10 mg vitamínu K. U pacientů užívajících *přímá antikoagulantia* (DOAK), tedy dabigatran nebo přímé inhibitory faktoru Xa (xabany), je indikováno podání aktivního uhlí, pokud byla poslední dávka DOAK užitá před méně než 2 h (potenciálně účinné však může být až do 8 h od užití poslední dávky DOAK). U pacientů na dabigatranu je indikováno podání idarucizumabu (5 g i. v. – 2

injekční lahvičky po 2,5 g/50 ml) a v případě jeho nedostupnosti je možno užít PCC a/nebo dialýzu. U pacientů užívajících xabany je indikováno podání andexanetu alfa a v případě jeho nedostupnosti je možno opět použít PCC (Greenberg et al., 2022). Bezpečnost a účinnost andexanetu alfa u pacientů s akutním intrakraniálním krvácením léčených inhibitory faktoru Xa byly hodnoceny ve studii ANNEXa-1. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku > 18 let, do 6 h od rozvoje symptomů ICH a do 15 h od poslední dávky apixabanu, rivaroxabanu nebo edoxabanu. V této studii bylo u pacientů léčených andexanetem alfa oproti běžné medikamentózní terapii statisticky signifikantně vyšší dosažení hemostatické účinnosti (67,0 vs. 53,1 %; $p=0,003$), a to především v parametru dosažení progresse velikosti hematomu o $\leq 35\%$ (76,7 vs. 64,6 %). Dosažení výsledného klinického stavu po 30 dnech s hodnotou modifikované Rankinovy škály (mRS) 0–3 nebylo statisticky signifikantně odlišné – 28,0 vs. 30,9 %. U pacientů léčených andexanetem alfa byl oproti běžné medikamentózní terapii zaznamenán statisticky signifikantně vyšší výskyt ≥ 1 trombotické příhody (10,3 vs. 5,6 %; $p=0,048$), a to především ischemického iktu (6,5 vs. 1,5 %). Mortalita se v obou skupinách nelišila (27,8 vs. 25,5 %) (Connolly et al., 2024). Andexanet alfa je určen ke zvrácení antikoagulačního účinku u pacientů užívajících xabany s život ohrožujícím nebo nekontrolovaným krvácením (LP Ondexxya, citováno 2024). Mezi život ohrožující krvácení patří i intrakraniální hemoragie. Vzhledem k vyšší ceně andexanetu alfa, jeho výše uvedené účinnosti limitované především na omezení progresse velikosti hematomu, ale nikoliv dosažení lepšího 30denního výsledného klinického stavu nebo redukce mortality, a vyššímu výskytu trombembolických příhod, je jeho podání indikováno především u pacientů se SICH, kteří jsou kandidáty neurochirurgické intervence. U pacientů léčených *nefrakcionovaným* nebo *nízkomolekulárním heparinem* je indikováno podání protamin sulfátu, i když v případě nízkomolekulárního heparinu je jeho účinnost omezená. Dávka i. v. protamin sulfátu nemá překročit 50 mg/10 min vzhledem k riziku arteriální hypotenze

a bronchokonstrikce; preferováno je opakované podávání nižších dávek (Greenberg et al., 2022). V ideálním případě se má dávka stanovit na základě výsledků koagulačních testů – 10 mg protamin-sulfátu neutralizuje přibližně 1 400 IU heparinu. Protože má heparin při i. v. podání relativně krátký poločas (30 min–2 h), má být dávka protamin sulfátu upravena podle doby, která uplynula od ukončení i. v. podávání heparinu; dávka protamin sulfátu stanovená podle podaného množství heparinu má být snížena, pokud od ukončení i. v. aplikace heparinu uplynulo více než 15 min (LP Protamine sulfate LEO Pharma, citováno 2024).

U pacientů se SICH léčených **acetylsalicylovou kyselinou**, kteří vyžadují urgentní neurochirurgickou operaci, lze zvážit transfuzi trombocytů ke snížení pooperačního krvácení a mortality. U těch, u kterých není plánován urgentní chirurgický zákrok, jsou však transfuze trombocytů potenciálně škodlivé a neměly by být podávány. Efekt transfuze trombocytů k reverzi účinku acetylsalicylové kyseliny byl navíc potvrzen pouze před kraniotomií a evakuací hematomu a není známa její účinnost v případě zevní komorové drenáže nebo minimálně invazivní chirurgie. V případě dalších protidestičkových preparátů nelze žádnou terapii k reverzi jejich účinku doporučit, protože buď nebyla zkoumána nebo nebyla potvrzena (Greenberg et al., 2022).

Obecná péče je u pacientů se SICH stejná jako u ischemických iktů a zahrnuje využití standardizovaných protokolů, screening dysfagie, kontinuální monitoraci EKG 24–72 h od přijetí a laboratorní a rentgenové vyšetření při přijetí a v průběhu hospitalizace k vyloučení infekce. U nechodících pacientů se SICH se k **profylaxi hluboké žilní trombózy** (HŽT) a embolie plicní (EP) doporučuje intermitentní pneumatická komprese, zahájená v den stanovení diagnózy, a ke snížení rizika EP může být užitečná profylaxe nízkou dávkou nefrakcionovaného nebo nízkomolekulárního heparinu zahájená 24–48 h od vzniku ICH (k optimalizaci přínosu prevence trombózy vzhledem k riziku expanze hematomu). U pacientů s akutní SICH a proximální HŽT nebo EP lze zvážit odložení léčby nefrakcionovaným nebo nízkomolekulárním heparinem o 1–2 týdny po vzniku ICH. U pacientů s akutní SICH

a proximální HŽT, kteří ještě nejsou kandidáti na antikoagulační léčbu, je vhodné dočasné použití kaválního filtru do doby, než bude možné zahájit antikoagulační léčbu (Greenberg et al., 2022).

Antiepileptika jsou doporučena u pacientů se SICH s poruchou vědomí a potvrzenými záchvaty na EEG (ke snížení morbidity) nebo s klinickými záchvaty (ke zlepšení funkčních výsledků a zabránění poškození mozku v důsledku prolongovaných opakovaných záchvatů). U pacientů se SICH a nevysvětlitelným abnormálním nebo kolísavým mentálním stavem nebo podezřením na záchvaty je vhodné provést kontinuální monitorování EEG (≥ 24 h) k diagnostice záchvatů a epileptiformních výbojů (Greenberg et al., 2022).

Další část doporučení je věnována **intrakraniálnímu tlaku** (intracranial pressure; ICP) u pacientů se SICH. U pacientů s tímto typem krvácení nebo s IVH a hydrocefalem, který přispívá ke snížení úrovně vědomí, by měla být provedena *komorová drenáž* ke snížení mortality. U pacientů se středně těžkou až těžkou SICH nebo IVH se snížením úrovně vědomí lze zvážit monitorování a léčbu ICP s cílem snížit mortalitu a zlepšit výsledky. U pacientů se SICH lze zvážit bolusovou hyperosmolární léčbu k zajištění přechodného snížení ICP (Greenberg et al., 2022).

K prognózování vývoje stavu u pacientů se SICH je možné použít ICH skóre (Tab. 1).

Prognóza pacientů vyjádřená 30denní mortalitou se dramaticky zhoršuje se stoupajícím ICH skóre. Pro pacienty s ICH skóre 0 je to 0 %, pro ICH skóre 1 je 13 %, pro ICH skóre 2 je 26 % a dále stoupá na 72 % pro ICH 3, 97 % pro ICH 4 a 100 % pro ICH 5 (Hemphill et al., 2001). Je nutné mít na paměti, že ICH skóre je primárně klinická stupnice sloužící ke standardizaci hodnocení pacientů se SICH a nemělo by být používáno jako hlavní prognostický nástroj.

K vývoji dojde nepochybně v oblasti indikace **neurochirurgické intervence** u pacientů se SICH. Od roku 2022 platí následující doporučení. U pacientů se supratentoriální ICH, kteří jsou v kómatu, mají velké hematomy s významným středočárovým posunem nebo mají zvýšený ICP refrakterní na léčbu, lze ke snížení mortality zvážit *dekompresivní kraniektomii* s evakuací hematomu nebo bez ní. U pacientů se supratentoriální ICH, jejichž stav se zhoršuje, lze zvážit

Tab. 1. ICH skóre (Hemphill JC, 3rd, et al., 2001)

		ICH skóre
Glasgow Coma Scale	13–15	0
	5–12	1
	3–4	2
Objem intracerebrálního hematomu ≥ 30 ml		1
Intraventriculární krvácení		1
Infratentoriální původ krvácení		1
Věk ≥ 80 let		1

kraniotomii za účelem evakuace hematomu jako život zachraňující opatření. U pacientů s cerebelární ICH, kteří se neurologicky zhoršují, mají kompresi mozkového kmene a/nebo hydrocefalus z komorové obstrukce nebo mají cerebelární ICH o objemu ≥ 15 ml, se doporučuje ke snížení mortality okamžitá chirurgická odstranění hematomu se zevní komorovou drenáží nebo bez ní (Greenberg et al., 2022). Ve studii Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage – STICH I z roku 2005 byla porovnáována časná (provedená do 24 h) kraniotomie s evakuací akutního supratentoriálního SICH oproti medikamentózní terapii. Dobrý 6měsíční výsledný klinický stav byl dosažen u 26,1 % pacientů léčených chirurgicky vs. 23,8 % pacientů s medikamentózní terapií. V této studii byl navrhován přínos chirurgické terapie u povrchně uložených krvácení, celkově ale nebyl zjištěn signifikantní přínos chirurgické intervence u primárního outcome (Mendelow et al., 2005). Na tuto studii navázala studie Early Surgery versus Initial Conservative Treatment in Patients with Spontaneous Supratentorial Lobar Intracerebral Haematomas – STICH II z roku 2013, ve které byla porovnáována časná (provedená do 12 h) kraniotomie s evakuací akutního povrchně uloženého supratentoriálního SICH bez IVH oproti medikamentózní terapii. V této studii byl dobrý 6měsíční výsledný klinický stav dosažen u 41,4 % pacientů léčených chirurgicky vs. 37,8 % pacientů s medikamentózní terapií a opět tedy nebyl zjištěn signifikantní přínos chirurgické intervence u primárního outcome (Mendelow et al., 2013). Další neurochirurgickou léčebnou metodou zavedenou u pacientů se SICH se stala *minimálně invazivní chirurgická evakuace* ICH – tato metoda s využitím endoskopické nebo stereotaktické aspirace s použitím trombololytika nebo bez něj může být užitečná u pacientů se supratentoriální SICH o objemu > 20 až 30 ml s hodnotou GCS 5–12 ke snížení mortality ve srovnání s konzervativní terapií a místo konvenční kraniotomie ke zlepšení funkčních výsledků

Tab. 2. Sekundární prevence u pacientů se SICH. (Greenberg et al., 2022)

Kontrola tlaku krve	v dlouhodobé léčbě snížení TK _{syst} na 130 mm Hg a TK _{diast} na 80 mm Hg k zabránění recidivě ICH vyhnout se konzumaci velkého množství alkoholu ke snížení rizika arteriální hypertenze a rizika recidivy ICH
Antikoagulační terapie	včasné obnovení k prevenci tromboembolických komplikací u pacientů se stavy s vysokým rizikem tromboembolických příhod (např. s mechanickou chlopň nebo s dlouhodobou levokomorovou srdeční podporou) zvážít obnovení k prevenci tromboembolických příhod a snížení celkové mortality u pacientů s nevalvulární FS na základě zvážení přínosu a rizika za 7 až 8 týdnů po ICH
Protidestičková léčba	obnovení může být rozumné z hlediska prevence ischemických příhod na základě zvážení přínosu a rizika
Uzavření ouška levé síně	zvážít u pacientů s FS, kteří nejsou vhodní k antikoagulaci – ke snížení rizika tromboembolických příhod
Nesteroidní protizánětlivé léky	potenciálně škodlivé pravidelné dlouhodobé užívání z důvodu zvýšeného rizika vzniku ICH
Úprava životního stylu	změna životního stylu, včetně tréninku pod dohledem a poradenství ke zlepšení funkčního zotavení

FS – fibrilace síní; ICH – intracerebrální hemoragie; TK_{diast} – diastolický tlak krve; TK_{syst} – systolický tlak krve

(Greenberg et al., 2022). Ve studii Minimally Invasive Surgery Plus rt-PA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation – MISTIE III z roku 2019 byla porovnávána časná (provedená do 24 h) evakuace akutního supratentoriálního SICH o objemu ≥ 30 ml s využitím minimálně invazivní chirurgie metodou stereotaktické aspirace plus irigace alteplázou oproti medikamentózní terapii. Dobrý roční výsledný klinický stav, definovaný jako hodnota mRS 0–3, byl dosažen u 45 % pacientů léčených chirurgicky a u 41 % s medikamentózní terapií. Na základě výsledků této studie byl navrhován přínos chirurgické terapie při reziduálním objemu hematomu do 15 ml, celkově ale v této studii opět nebyl zjištěn signifikantní přínos chirurgické intervence u primárního outcome (Hanley et al., 2019). První skutečně pozitivní neurochirurgickou studií v této oblasti se tak stala studie Efficacy and Safety of Early Minimally Invasive Removal of Intracerebral Hemorrhage – ENRICH, jejíž výsledky byly publikovány recentně. V této studii

byla porovnávána časná (provedená do 24 h) chirurgická evakuace akutního supratentoriálního SICH (lobárního nebo v předních bazálních gangliích) s využitím minimálně invazivní parafascikulární chirurgie (minimally invasive parafascicular surgery; MIPS) oproti standardní medikamentózní terapii. Vstupní kritéria pro zařazení pacientů byla věk 18–80 let, objem ICH 30–80 ml, hodnota GCS 5–14 bodů, hodnota na škále National Institutes of Health Stroke Scale > 5 bodů, hodnota mRS před SICH 0–1 a zahájení intervence do 24 h (preferenčně do 8 h). Vylučovací kritéria byla sekundární příčina SICH na zobrazení cév (např. aneuryzma, arteriovenózní malformace), IVH s objemem > 50 % postranních komor, primární talamická nebo infratentoriální SICH, klinické známky herniace, antikoagulační terapie bez rychlé normalizace koagulace, nekorigovaná koagulopatie/porucha srážlivosti a pacienti bez přiměřeného očekávání uzdravení, se zavedením postupů „do not resuscitate“/komfortních opatření nebo

s očekávanou délkou života méně než 6 měsíců. U pacientů s neurochirurgickou intervencí oproti samotné medikamentózní terapii bylo signifikantně lepší vážené skóre disability po 180 dnech, a to především v podskupině pacientů s lobární hemoragií. Signifikantní benefit MIPS byl však přítomen i při zahrnutí krvácení v předních bazálních gangliích – celkově dosáhlo po 180 dnech dobrého výsledného klinického stavu, definovaného hodnotou mRS 0–3, 50,3 % operovaných pacientů oproti 41,0 % pacientů se standardní medikamentózní terapií. U operovaných pacientů byla také statisticky signifikantně nižší 30denní mortalita, a to 9,3 % vs. 18,0 % (Pradilla et al., 2024).

V oblasti sekundární prevence platí, že u pacientů se SICH, u nichž může riziko recidivy ICH usnadnit prognózu nebo rozhodování o léčbě, je vhodné do rozhodování zahrnout následující rizikové faktory recidivy ICH: lobární lokalizace původní ICH, vyšší věk, přítomnost, počet a lobární lokalizace mikrokrvácení na MR, přítomnost diseminované kortikální superficiální siderózy na MR, špatně kontrolovaná arteriální hypertenze, asijská nebo černošská rasa a přítomnost alel apolipoproteinu E $\epsilon 2$ nebo $\epsilon 4$. Opatření doporučená v sekundární prevenci u pacientů se SICH jsou uvedena v tabulce 2 (Greenberg et al., 2022).

Závěrem lze konstatovat, že péče o pacienty se SICH musí být komplexní. V akutní fázi se stává imperativem snaha o co nejrychlejší korekci arteriální hypertenze a zvrácení účinku antikoagulační terapie a do budoucna lze recentně očekávat dosažení lepšího výsledného klinického stavu u pacientů se supratentoriální (především lobární) SICH o objemu 30 až 80 ml, operovaných do 24 h s využitím MIPS.

LITERATURA

- Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al.; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368:2355–2365. doi: 10.1056/NEJMoa1214609.
- Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al.; ANNEXA-1 Investigators. Andexanet for factor Xa inhibitor-associated acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1745–1755. doi: 10.1056/NEJMoa2313040.
- Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al.; American Heart Association/American Stroke Association. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53(7):e282–e361. doi: 10.1161/STR.0000000000000407.
- Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, et al.; MISTIE III Investigators. Efficacy and safety of minimally invasive surgery

with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3rd trial. *Lancet*. 2019;393(10175):1021–1032. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30195-3.

- Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(4):891–897. doi: 10.1161/01.str.32.4.891. PMID: 11283388.
- Herzig R, Vlachová I, Urbánek K, et al. Výskyt ovlivnitelných rizikových faktorů spontánních intracerebrálních a subarachnoidálních hemoragií v regionu Olomouce. Prospektivní studie 1998–2000. Část I.: Metabolické rizikové faktory. *Čes a slov Neurol Neurochir*. 2003;66(99(1)):50–59.
- Li G, Lin Y, Yang J, et al.; INTERACT4 investigators; INTERACT4 Investigators. Intensive Ambulance-Delivered Blood-Pressure Reduction in Hyperacute Stroke. *N Engl J Med*.

2024;390(20):1862–1872. doi: 10.1056/NEJMoa2314741. Epub 2024 May 16. PMID: 38752650.

- Li Q, Zhang G, Xiong X, et al. Black hole sign: novel imaging marker that predicts hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2016;47(7):1777–1781. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013186.
- Lei C, Geng J, Chen C, Chang X. Accuracy of the blend sign on computed tomography as a predictor of hematoma growth after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(6):1705–1710. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.032.
- LP Ondexxya. [Cit. 25.6.2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_cs.pdf.
- LP Protamine sulfát LEO Pharma. [Cit. 26.11.2024]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#leciva/0250292.

12. Ma L, Hu X, Song L, et al.; INTERACT3 Investigators. The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10395):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00806-1.

13. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al.; STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9457):387-397. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17826-X.

14. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al.; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised

trial. *Lancet*. 2013;382(9890):397-408. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60986-1.

15. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al.; ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network. Intensive blood pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375:1033-1043. doi: 10.1056/NEJMoa1603460.

16. 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 health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.

17. Pradilla G, Ratcliff JJ, Hall AJ, et al.; ENRICH Trial Investigators. Trial of early minimally invasive removal of intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2024;390(14):1277-1289. doi: 10.1056/NEJMoa2308440.

18. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 2/2010. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2010.

19. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 8/2010. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2010.

20. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 10/2012. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2012.

21. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 4/2015. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2015.

22. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 11/2015. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2015.

23. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 12/2020. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2020.

24. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 10/2021. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2021.

ON-LINE KURZ

Našli jsme vzácného pacienta – hledejme dál



OBSAH KURZU

- ▶ **Úvod do lyzosomálních střádavých 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

ZLATÝ
PARTNER

sanofi



Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

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

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

Spustili jsme
podcasty
**Hovory
o medicíně**



Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**



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

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

Řekli o nás...

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

www.solen.cz



 **SOLEN**
let s vámi

Tenektepláza v liečbe ischemickej NCMP

doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO

Neurologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Ischemické náhle cievne mozgové príhody (iNCMP) sú časté a vážne ochorenia. Včasné obnovenie mozgovej perfúzie je kľúčové pre zlepšenie stavu pacientov a zníženie ekonomických dopadov. Tri desaťročia bola liečba alteplázou, často kombinovaná s endovaskulárnou liečbou, jediným etablovaným postupom. Tenektepláza, novšia generácia fibrinolytickej liečby, je podľa odporúčaní ESO z roku 2023 vhodnou alternatívou k altepláze, najmä ak sa liečba začne do 4,5 hodiny od vzniku príhody. Tenektepláza má v porovnaní s alteplázou vyššiu špecificitu pre fibrín, nižšiu väzbu na PAI-1 a dlhší plazmatický polčas, čo umožňuje jednorazové bolusové podanie. Klinické štúdie preukázali, že tenektepláza 0,25 mg/kg je rovnako účinná a bezpečná ako altepláza, dosahuje priaznivejšie výsledky v rekanalizácii a klinickom zlepšení bez zvýšeného rizika krvácania. Metaanalýzy ukázali, že tenektepláza zlepšuje rekanalizáciu a klinické výsledky pri nižšom riziku krvácania. Tenektepláza je vhodnou alternatívou pre liečbu iNCMP, najmä do 4,5 hodiny od vzniku príznakov. Výhodou je jednoduché jednorazové podanie, ktoré uľahčuje nemocničný manažment a zlepšuje logistiku transportu do špecializovaných centier.

Kľúčová slova: trombolýza, ischemická CMP, tenektepláza, altepláza, reperfúzia, trombektómia.

Tenecteplase in ischemic stroke treatment

Ischemic stroke is a common and serious condition. Timely restoration of cerebral perfusion is crucial for improving patient outcomes and reducing economic impacts. For three decades, alteplase has been the only established pharmacological treatment, often combined with endovascular therapy. Tenecteplase, a newer generation of fibrinolytic therapy, is recommended by the ESO 2023 guidelines as a suitable alternative to alteplase, particularly if treatment is initiated within 4.5 hours of symptom onset. Tenecteplase offers higher fibrin specificity, lower binding to PAI-1, and a longer plasma half-life compared to alteplase, allowing for single bolus administration. Clinical studies have shown that tenecteplase 0.25 mg/kg achieves better recanalization and clinical improvement without increased risk of bleeding. It is equally effective and safe as alteplase, with meta-analyses indicating improved recanalization and clinical outcomes at a lower risk of bleeding. Tenecteplase is a suitable alternative for treating iNCMP, especially within 4.5 hours of symptom onset. Its single bolus administration simplifies hospital management and improves the logistics of transporting patients to specialized centers.

Key words: thrombolysis, ischemic stroke, tenecteplase, alteplase, reperfusion, thrombectomy.

Ischemické náhle cievne mozgové príhody (iNCMP) patria medzi časté ochorenia s vážnymi následkami pre pacientov, ich rodiny, ako aj celú spoločnosť. Včasné obnovenie

mzgovej perfúzie je kľúčovým prvkom manažmentu iNCMP a má preukázaný potenciál zlepšiť výsledný stav pacientov, čím zároveň znižuje následky a nepriaznivý ekonomický

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

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

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):441-444

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.066>

Článok prijat redakci: 10. 7. 2024

Článok prijat k publikaci: 3. 10. 2024

doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO

vladimir.nosal@uniba.sk

dopad. Vnútrožilová liečba alteplázou bola tri desaťročia jediným dobre etablovaným farmakologickým reperfúznym postupom pri liečbe iNCMP. U pacientov s potvrdenou oklúziou veľkej či stredne veľkej mozgovej tepny sa farmakologická liečba často kombinuje s endovaskulárnou liečbou. Pacienti primárnych centier, u ktorých bola indikovaná takáto kombinovaná liečba, boli po začatí liečby alteplázou transportovaní do centier pre endovaskulárnu liečbu, pričom vnútrožilová liečba sa často podávala aj počas transportu. Takýto manažment so sebou niesol riziká komplikácií spojených s trombolýzou.

Tenektepláza predstavuje novšiu generáciu fibrinolytickej liečby, ktorá je podľa posledných odporúčaní Európskej organizácie pre cievne mozgové príhody (ESO) z roku 2023 vhodnou alternatívou k altepláze. Tieto odporúčania platia pre pacientov s ischemickou mozgovou príhodou (iNCMP) vrátane tých s uzáverom veľkej mozgovej tepny, ak sa liečba začne do 4,5 hodiny od vzniku príhody. Podobné odporúčania boli vydané aj v Národnej klinickej smernici pre liečbu mŕtvice v Spojenom kráľovstve a Írsku. V reálnych podmienkach sa mnoho centier preorientovalo z alteplázy na off-label použitie tenekteplázy na základe údajov z klinických štúdií a odporúčaní z rôznych usmernení. Tenektepláza ponúka výhodu jednoduchšieho a efektívnejšieho podania vďaka dlhšiemu polčasu, čo môže znižovať riziko komplikácií spojených s trombolýzou. Táto zmena v prístupe k liečbe iNCMP môže viesť k lepším výsledkom pre pacientov a efektívnejšiemu využitiu zdravotníckych zdrojov.

Tenektepláza je modifikovaná forma ľudského tkanivového aktivátora plazminogénu (t-PA), ktorá sa viaže na fibrín a premieňa plazminogén na plazmín (Baruah et al., 2006). V porovnaní s alteplázou má tenektepláza 15-násobne vyššiu špecificitu pre fibrín, 80-násobne zníženú väzbu na inhibítora aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1) a 6-násobne dlhší plazmatický polčas (Tanswell, 2002).

Tenektepláza má v porovnaní s alteplázou trojitú mutáciu aminokyselín, ktoré sú exprimované v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (CHO) (Bivard, Lin et Parsons, 2013). Glykozylácia na mieste Asn117 je odstránená nahradením Asn117 glutamínom (N117Q) a no-

vá glykozylácia je vytvorená v tej istej doméne nahradením Thr103 asparagínom (T103N). Zmena glykozylácie výrazne zvyšuje väzbu na fibrín, čo ovplyvňuje sérový polčas. Sekvencia Lys296-His297-Arg298-Arg299 je nahradená štyrmi po sebe idúcimi alanínmi, čo zvyšuje odolnosť voči PAI-1 a zlepšuje špecifickosť k fibrínu. Tenektepláza má v porovnaní s alteplázou vyššiu fibrinolytickú účinnosť, pričom nebola hlásená žiadna imunogénna odpoveď. Tenektepláza má až 80-násobne vyššiu odolnosť voči PAI-1 (Ross, 1999) a 4-násobne nižší klírens, čo umožňuje podanie tenekteplázy vo forme jednorazového bolusu. Tenektepláza má tiež 14-násobne vyššiu špecificitu pre fibrín, čo celi účinnosť na novovzniknutý trombus, zároveň sa minimalizuje systémová aktivácia plazminogénu a menšie vyčerpanie fibrinogénu (Ouriel, 2002). Tieto vlastnosti poskytujú tenektepláze podanej vnútrožilovo v dávke 0,25 mg/kg (max. 25 mg) výhodu jednorazovej bolusovej injekcie s účinnosťou a bezpečnosťou porovnateľnou s alteplázou (De Windt, Doevendans et Chien, 2004). V roku 2005 sa uskutočnila pilotná štúdia na 88 pacientoch s ischemickou mozgovou príhodou (AIS) do 3 hodín od nástupu príznakov, ktorá skúmala bezpečnosť dávok tenekteplázy v rozsahu od 0,1 do 0,4 mg/kg, s hlavným cieľom zistiť výskyt symptomatického intrakraniálneho krvácania (sICH) (Haley et al., 2005). V ďalšej fáze IIB/III štúdie s 112 pacientmi sa zistilo, že dávka 0,4 mg/kg spôsobuje vysoký výskyt sICH, a nebolo možné určiť jasnú účinnosť dávok 0,1 mg/kg a 0,25 mg/kg (Haley et al., 2010). V roku 2012 austrálska štúdia Australian-TNK preukázala, že tenektepláza 0,25 mg/kg bola vhodnejšia ako 0,1 mg/kg a altepláza 0,9 mg/kg pre rekanalizáciu a 24-hodinové klinické zlepšenie bez zvýšeného rizika krvácania (Parsons et al., 2012). Štúdia ATTEST zistila podobné percento záchranu penumbry pri CT perfúznom zobrazovaní pri porovnaní dávky tenekteplázy 0,25 mg/kg a alteplázy 0,9 mg/kg podanej do 4,5 hodiny od nástupu príznakov (Huang et al., 2015).

Kombinovaná analýza týchto troch štúdií zistila, že dávka 0,25 mg/kg tenekteplázy mala najväčšiu pravdepodobnosť skorého neurologického zlepšenia a vynikajúceho funkčného výsledku po 3 mesiacoch, s nižšou pravdepodobnosťou ICH v porovnaní s alteplázou

(Huang et al., 2016). Výsledky kombinovanej analýzy štúdií ATTEST a Australian-TNK naznačili, že prínosy tenekteplázy môžu byť výraznejšie v podskupine pacientov s absolútnym objemom mismatchu > 15 ml, pomerom mismatchu > 1,8, bazálnym ischemickým jadrom < 70 ml a objemom závažnej hypoperfúzie < 100 ml. V tejto podskupine mali pacienti signifikantne výraznejšie skoré klinické zlepšenie a výborný výsledný klinický stav (mRS 0–1) v porovnaní s alteplázou (Bivard Huang, McElduff et al., 2017). Podobná kombinovaná analýza ukázala, že pacienti s oklúziou tepny mali signifikantne častejšiu kompletnú rekanalizáciu, markantnejšie klinické zlepšenie do 24 hodín od príhody a vyšší podiel mRS 0–1 po 90 dňoch od vzniku iNCMP. Riziko krvácania bolo pritom signifikantne nižšie a žiadny z pacientov nemal symptomatické intracerebrálne krvácanie (Bivard, Huang, Levi et al., 2017). Úspešne ukončené pilotné štúdie viedli k začatiu fázy 3 randomizovaných štúdií s tenekteplázou, ktoré ju porovnávali s alteplázou. Štúdia NOR-TEST (Logallo et al., 2017) zahŕňala 1100 pacientov v 13 jednotkách v Nórsku a skúmala tenekteplázu pri dávke 0,4 mg/kg oproti altepláze 0,9 mg/kg v terapeutickom okne 4,5 hodiny, resp. iNCMP po zbudení. NOR-TEST poukázal na podobný bezpečnostný profil tenekteplázy v porovnaní s alteplázou napriek zvýšenej dávke tenekteplázy. Tenektepláza nemala signifikantne lepší efekt na dosiahnutie vynikajúceho výsledného klinického stavu (mRS 0 – 1) než altepláza. Najnovšia štúdia NOR-TEST 2 (Kvistad et al., 2022) skúmala účinnosť a bezpečnosť tenekteplázy 0,4 mg/kg oproti altepláze podávanej do 4,5 hodiny od vzniku príhody alebo wake-up príhody u pacientov, ktorí mali DWI/FLAIR mismatch, a ukázala horšie výsledky z hľadiska výsledného klinického stavu, ako aj bezpečnosti tenekteplázy pri stredne ťažkej a ťažkej ischemickej mozgovej príhode. Teraz prebieha druhá časť skúšania s nižšou dávkou tenekteplázy (0,25 mg/kg).

Výsledky klinickej štúdie AcT (Menon et al., 2022) taktiež potvrdili noninferioritu tenekteplázy (0,25 mg/kg) oproti altepláze z pohľadu výborného výsledného klinického stavu (mRS 0–1) u pacientov do 4,5 hodín od vzniku iNCMP po 90 až 120 dňoch. Frekvencia intracerebrálnej hemorágie, ktorá vznikla do

24 hodín, a úmrtia do 3 mesiacov boli medzi oboma skupinami podobné. Účinky tenekteplázy boli skúmané aj v ázijskej populácii klinickou štúdiou TRACE (Li et al., 2022) a následnou TRACE-2 (Wang et al., 2023). Štúdie tiež preukázali noninferioritu tenekteplázy z hľadiska účinnosti, ako aj porovnateľnú bezpečnosť u pacientov s iNCMP do 4,5 hodín od vzniku príznakov, ktorí neboli vhodní na embolektómiu.

Štúdia ATTEST-2 (Muir et al., 2023) potvrdila noninferioritu tenekteplázy voči altepláze 90 dní od vzniku príhody, s podobným bezpečnostným profilom u pacientov liečených do 4,5 hodiny od vzniku príhody. Štúdia TWIST (Roaldsen et al., 2023) sledovala efekt tenekteplázy v porovnaní s placebom podávaným u pacientov s iNCMP do 4,5 hodiny od prebudenia po vylúčení intracerebrálneho krvácania a veľkého ischemického jadra na nekontrastnom CT vyšetrení. Štúdia nepreukázala benefit tenekteplázy v porovnaní s placebom. Je však potrebné skonštatovať, že štúdia nedosiahla zaradenie 600 pôvodne plánovaných pacientov, a tak nedosiahla dostatočnú štatistickú silu. Štúdia TIMELESS (Albers et al., 2024) sledovala pacientov, u ktorých sa podávala tenektepláza alebo placebo a ktorí podstúpili endovaskulárnu trombektómiu 4,5–24 hodín od vzniku príhody s uzáverom vnútornej karotídy alebo ACM1 či ACM2 a mali prítomný perfúzný mismatch. Výsledky neukázali signifikantný rozdiel medzi skupinami v zmysle šance dosiahnutia nižšieho mRS skóre v deň 90, no u pacientov s tenekteplázou bola dosiahnutá vyššia miera rekanalizácie v prvých 24 hodinách v porovnaní s placebom. Aktuálne prebiehajú aj ďalšie klinické štúdie skúšajúce efekt tenekteplázy v rozšírenom terapeutickom okne.

Effekt tenekteplázy u kandidátov na trombektómiu (pacienti s akútnym uzáverom

vnútornej karotídy, arteria cerebri media či arteria basilaris do 4,5 hodiny) sa porovnával s alteplázou v klinickej štúdiu EXTEND-IA TNK (Campbell et al., 2018). Výsledky ukázali, že tenektepláza signifikantne zvyšovala šancu úspešnej rekanalizácie (medián mRS 2 vs. 3; OR 1,7 [95 % CI 1,0–2,8]; P = 0,04).

Metaanalýza 5 randomizovaných klinických štúdií (TNK-S2B, Australian-TNK, ATTEST, NOR-TEST a EXTEND-IA TNK) (Burgos et Saver, 2019) zahŕňajúca 1 585 pacientov poukázala, že veľmi dobrý klinický výsledok (mRS 0–1) po 3 mesiacoch dosiahlo 57,9 % pacientov s tenekteplázou oproti 55,4 % s alteplázou. Neformálna metaanalýza s modelom náhodných efektov ukázala rozdiel rizika 4 % (95 % CI 1–8 %).

Ďalším skúmaným ukazovateľom, ktorý splnil hranicu noninferiority tenekteplázy, bola funkčná nezávislosť (mRS skóre 0–2). Miera symptomatického intracerebrálneho krvácania a úmrtnosti bola nízka a porovnateľná medzi tenekteplázou a alteplázou.

Iná publikovaná metaanalýza troch klinických štúdií (NOR-TEST, Act, TRACE-2) (Xiong et al., 2023) potvrdila noninferioritu – výborný klinický výsledok v deň 90 53 % TNK vs. 50,5 % ALT (0,03 [95 % CI 0,00–0,06]; I2 = 0 %), a bezpečnosť tenekteplázy v porovnaní s alteplázou – intracerebrálna hemorágia (0,00 [95 % CI 0,01–0,01]; I2 = 0 %) alebo smrť (0,01 [95 % CI 0,01–0,02]; I2 = 0 %). Metaanalýza zahŕňajúca klinické štúdie ATTEST, Australian-TNK a EXTEND-IA TNK (Katsanos et al., 2021) analyzovala pacientov s uzáverom veľkej mozgovovej tepny. Ide o prvú štúdiu, ktorej výsledky poukazujú na to, že pacienti liečení tenekteplázou majú 3-násobne vyššiu frekvenciu dosiahnutia úspešnej rekanalizácie (OR 3,05 [95 % CI 1,73–5,40]) a 2-násobne vyššiu šancu dosiahnutia dobrého klinického stavu (OR 2,06 [95 % CI 1,15–3,69]) v porovnaní s alteplázou, s porovnateľným bezpečnostným profilom.

Uzáver stredne veľkej tepny bol sekundárne analyzovaný z výsledkov klinickej štúdie Act (Bala et al., 2024). Výsledky opäť poukázali na to, že liečba tenekteplázou je porovnateľná z hľadiska účinnosti aj bezpečnosti. Jedna z posledných publikovaných metaanalýz konštatuje, že sa nenašiel zásadnejší rozdiel vo výbornom klinickom výsledku 3 mesiace po príhode (OR 1,10 [95 % CI 0,98–1,23; 95 % CI 0,5–5,2]), výskyt intrakraniálneho krvácania bol porovnateľný (OR 1,12; [95 % CI 0,79–1,59; 95 % CI 0,5–1,4]) a tenektepláza pravdepodobne znižuje mortalitu z ľubovoľnej príčiny (adjustované OR [aOR] 0,44 [95 % CI 0,30–0,64]) (Ma et al., 2024).

Podľa výsledkov in vitro aj ex vivo štúdií mala tenektepláza výraznejší protidoštičkový efekt v porovnaní s alteplázou (Serebruany et al., 2003). Na základe týchto údajov by sa dalo očakávať, že sa daná vlastnosť prejaví aj v klinických štúdiách. Avšak v klinických štúdiách sa tento benefit nepreukázal, čo naznačuje, že hoci tenektepláza môže mať v laboratórnych podmienkach lepšie antitrombotické vlastnosti, rozdiely sa nemusia vždy prejavíť v reálnom klinickom prostredí.

Záverom je možné skonštatovať, že tenektepláza predstavuje vhodnú alternatívu liečby akútnej iNCMP, najmä v terapeutickom okne 4,5 hodiny od vzniku ťažkostí. V porovnaní s alteplázou má výhodu jednorazového bolusového podania, bez nutnosti následnej hodinovej liečby. Tento fakt zásadným spôsobom zjednodušuje vnútronemocničný manažment iNCMP, skracuje door-to-needle time a zlepšuje logistiku sekundárneho transportu do komplexných cerebrovaskulárnych centier. Podanie tenekteplázy bude tiež potrebné inkorporovať do národných usmernení. Podľa dostupných informácií bude tenektepláza v Česku, ako aj na Slovensku dostupná najneskôr začiatkom roka 2025.

LITERATÚRA

- Albers GW, Juma M, Purdon B, et al. TIMELESS Investigators. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection. *New England Journal of Medicine*. 2024;390:701-711.
- Bala F, Singh N, Ignacio K, et al. Tenecteplase Versus Alteplase in Medium Vessel Occlusion Ischemic Stroke: A Secondary Analysis of the Alteplase Compared to Tenecteplase Randomized Trial. *J Stroke*. 2024 May;26(2):280-289.
- Baruah DB, Dash RN, Chaudhari MR, Kadam SS. Plasminogen activators: a comparison. *Vascular Pharmacology*. 2006;44:1-9.

- Bivard A, Huang X, Levi CR, et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: analysis of 2 trials. *Neurology*. 2017;89:62-67.
- Bivard A, Huang X, McElduff P, et al. Impact of computed tomography perfusion imaging on the response to tenecteplase in ischemic stroke: analysis of 2 randomized controlled trials. *Circulation*. 2017;135:440-448.
- Bivard A, Lin L, Parsons MW. Review of stroke thrombolytics. *Journal of Stroke*. 2013;15:90-98.
- Burgos AM, Saver JL. Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke: meta-analysis of

- 5 randomized trials. *Stroke*. 2019;50:2156-2162.

- Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:1573-1582.
- De Windt LJ, Doevendans PA, Chien KR. *Molecular Basis of Cardiovascular Disease* (2nd ed.). 2004. ISBN 9780721694283.
- Haley EC, Lyden PD, Johnston KC, Hemmen TM. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:607-612.
- Haley EC, Thompson JLP, Grotta JC, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of

HLAVNÍ TÉMA

TENEKTEPLÁŽA V LIEČBE ISCHEMICKEJ NCMP

a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010;41:707-711.

12. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomized, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurology*. 2015;14:368-376.

13. Huang X, MacIsaac R, Thompson JL, et al. Tenecteplase versus alteplase in stroke thrombolysis: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Stroke*. 2016;11:534-543.

14. Katsanos AH, Safouris A, Sarraj A, et al. Intravenous thrombolysis with tenecteplase in patients with large vessel occlusions: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2021;52:308-312.

15. Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomized, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurology*. 2022;21:511-519.

16. Li S, Pan Y, Wang Z, et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischemic stroke (TRACE): a multicenter, randomized, open label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study. *Stroke Vascular Neurology*. 2022;7:47-53.

17. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomized, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurology*. 2017;16:781-788.

18. Ma Y, Xiang H, Busse JW, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *J Neurol*. 2024;271:2309-2323.

19. Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischemic stroke in Canada (ACT): a pragmatic, multicenter, open-label, registry-linked, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400:161-169.

20. Muir GFK, Ford I, Wardlaw JM, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute stroke within 4.5 hours of onset: the second alteplase-tenecteplase trial evaluation for stroke thrombolysis (ATTEST-2). (2023).

21. Ouriel K. Safety and efficacy of various thrombolytic agents. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2002;3(Suppl 2):S17.

22. Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:1099-1107.

23. Roaldsen MB, Eltoft A, Wilsgaard T, et al. Safety and efficacy of tenecteplase in patients with wake-up stroke assessed by non-contrast CT (TWIST): a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Neurology*. 2023;22:117-126.

24. Ross AM. New plasminogen activators a clinical review. *Clinical Cardiology*. 1999;22:165-171.

25. Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, et al. Effect of tenecteplase versus alteplase on platelets during the first 3 hours of treatment for acute myocardial infarction: The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Agent (ASSENT-2) platelet substudy. *American Heart Journal*. 2003;145(4):636-642.

26. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clinical Pharmacokinetics*. 2002;41(15):1229-1245.

27. Wang Y, Li S, Pan Y, et al., TRACE-2 Investigators. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicenter, open-label, randomized controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2023;401:645-654.

28. Xiong Y, Wang L, Li G, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a meta-analysis of phase III randomized trials. *Stroke Vascular Neurology*. 2023;28:svn-2023-002396.

Už máte předplaceno?

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu na kongresy*
pořádané společností SOLEN

* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



5x Neurologie pro praxi ve vaší schránce

Tematická suplementa

Přístup do archivu časopisu on-line

Cena předplatného na rok 2025

1 980 Kč (5 čísel/rok)

Objednávejte

www.neurologiepropraxi.cz
predplatne@solen.cz



Objednejte si
ZDARMA náš
diagnostický set.



NĚKTERÉ VZÁCNÉ NEMOCI JSOU JIŽ LÉČITELNÉ.

Pojďte hledat s námi vzácnou diagnózu.

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

sanofi

Ischemické cievne mozgové príhody vo vertebrobasilárnom povodí

MUDr. Miroslav Mako, PhD.

Neurologická klinika FN Trnava a SZU, Trnava

Ischemické cievne mozgové príhody v zadnej cirkulácii predstavujú 20 % až 25 % všetkých ischemických mozgových príhod. Stanovenie diagnózy znamená výzvu najmä pri nešpecifickom a menej závažnom klinickom obraze. Môže byť ovplyvnené aj nízkou senzitivitou CT vyšetrenia v akútnej fáze mozgovej príhody. Nesprávna alebo oneskorená diagnostika ohrozuje pacientov vysokým rizikom skoršej recidívy a zhoršuje ich výsledný klinický stav. Všeobecné zásady liečby sú rovnaké ako u pacientov s postihnutím prednej mozgovej cirkulácie. Intravenózna trombolýza zlepšila prognózu pacientov bez zvýšeného rizika komplikácií. Endovaskulárna liečba oklúzie arteria basilaris znížila úmrtnosť a mieru invalidizácie pacientov, stále však prevažná časť pacientov prežíva s rôznou mierou invalidizácie alebo zomiera.

Kľúčová slova: ischemická mozgová príhoda, zadná cirkulácia, arteria basilaris, intravenózna trombolýza, endovaskulárna liečba.

Vertebrobasilar ischemic stroke

Ischemic strokes in the posterior circulation represent 20% to 25% of all ischemic strokes. Making the diagnosis could be difficult, especially with a non-specific and less serious clinical picture. Low sensitivity of CT examination in the acute phase of stroke can complicate diagnosis. Incorrect or delayed diagnosis puts patients at high risk of early recurrence and worsens their clinical condition. The general principles of treatment are the same as for patients with lesions of the anterior cerebral circulation. Intravenous thrombolysis improved the prognosis of patients without an increased risk of complications. Endovascular treatment of basilar artery occlusion has reduced patient mortality and disability rates, but most patients nonetheless either survive with varying degrees of disability or die.

Key words: ischemic stroke, posterior circulation, basilar artery, intravenous thrombolysis, endovascular treatment.

Ischemické cievne mozgové príhody (ICMP) v zadnej cirkulácii predstavujú 20–25 % všetkých ischemických príhod (Go, 2015). Zahrňajú pacientov s postihnutím v povodí arteriae vertebrales (VA), arteria basilaris (BA), arteriae cerebrales posteriores (PCA) a ich vetiev. Najťažšie príhody majú pacienti s oklúziou bazilárnej tepny (BAO), ktorí tvoria 1–10 % ICMP (Mattle et al., 2011). Diagnostika v akútnej fáze býva sťažená širokým spektrom často nešpecifických príznakov. Ďalšou výzvou je nízka senzitivita CT vyšetrenia v zad-

nej jame (Chalella et al., 2007). Klinický obraz často rýchlo postupuje, preto môže skoré rozpoznanie príznakov a adekvátna liečba zabrániť invalidite a znížiť úmrtnosť (Merwick et Werring, 2014).

Napriek tomu, že pacienti s ICMP v zadnej cirkulácii (posterior circulation stroke, PCS) majú menej závažný neurologický deficit, ich výsledný klinický stav po 3 mesiacoch je rovnaký ako u pacientov s postihnutím prednej cirkulácie (Zürcher et al., 2018). V prípade, že pacienti prídu do nemocnice po 4,5 hodiny

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

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

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):446-449

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.063>

Článok prijat redakci: 12. 7. 2024

Článok prijat k publikaci: 22. 9. 2024

MUDr. Miroslav Mako, PhD.

makomiroslav@yahoo.com

alebo nemajú známy čas nástupu príznakov, je ich prognóza dokonca horšia (Sommer et al., 2018). Mortalita na PCS je 3,6–18,6 % (Flossmann et Rothwell, 2003). Pacienti s ne-liečenou BAO majú mortalitu 85–95 % (Hacke et al., 1988).

Pacienti s PCS často predstavujú diagnostickú výzvu pre ich variabilné a mnohokrát nešpecifické klinické prejavy, čo je dôsledkom rozsahu zásobeného mozgového tkaniva, komplexnosti štruktúr a anatomickej variability (Hoyer et al., 2021). Spektrum klinických príznakov môže byť široké v závislosti od lokalizácie a rozsahu poškodenia, počnúc minimálnymi klinickými prejavmi až po hlbokú poruchu vedomia na úrovni kómy vedúcu k smrti pacienta. Symptómy môžu vzniknúť náhle, môžeme pozorovať fluktuujúci alebo progresívny priebeh, prípadne môžu byť prechodné. Až 50 % pacientov môže mať prechodné ischemické ataky alebo fluktuáciu príznakov počas niekoľkých dní až týždňov pred uzatvorením tepny. Toto je typické najmä pre artériosklerotický uzáver. Naproti tomu sú embolické udalosti náhle, bez prodrómov, s akútnym a často dramatickým klinickým obrazom (Demel et Broderick, 2015).

BAO môže mať podľa časového rozvoja príznakov najmenej tri klinické priebehy:

- náhly vznik závažných motorických a bulbárnych symptómov s poruchou vedomia,
- postupný alebo fluktuujúci priebeh, ktorý končí závažnými motorickými alebo bulbárnymi príznakmi, poruchou vedomia alebo ich kombináciou,
- prodromálne príznaky, ktoré predchádzajú monofázickú trombozu bazilárnej artérie (Reinemyer et al., 2020).

Podľa analýzy New England Medical Center Posterior Circulation Registry sú najčastejšími príznakmi PCS závraty (47 %), jednostranná slabosť končatín (41 %), porucha artikulácie (31 %), bolesť hlavy (28 %), nevoľnosť alebo vracanie (27 %) a rozmazané videnie (20 %). V klinickom obraze býva najčastejšie prítomná jednostranná slabosť končatín (38 %), ataxia chôdze (31 %), ataxia končatín (30 %), dyzartria (28 %), nystagmus (24 %) a Babinského príznak (24 %) (Searls et al., 2012).

Najväčším diagnostickým problémom sú nešpecifické príznaky, ako sú závraty, bolesti

hlavy, nevoľnosť alebo vracanie. Najmä pri miernej intenzite často nie sú interpretované ako príznaky PCS, čo môže viesť k oddialeniu správnej diagnózy a liečby (Sarraj et al., 2015).

Ďalším potenciálnym zdrojom neistoty sú zobrazovacie metódy v akútnej fáze PCS. Najčastejšie sa využíva CT vyšetrenie pre najlepšiu dostupnosť a krátke trvanie vyšetrenia. Na hodnotenie skorých ischemických zmien na nektrastnom CT vyšetrení mozgu podľa vzoru ASPECTS bolo v zadnej cirkulácii etablované pc-ASPECTS. Používa sa na predikciu funkčného výsledného stavu u pacientov s BAO. Ak nie sú prítomné žiadne skoré ischemické zmeny, je nález hodnotený plným skóre desať bodov. Ak sú ischemické zmeny prítomné, odrátava sa po jednom bode za oblasť talamu, okcipitálneho kortexu a mozčkových hemisfér a po dva body za zmeny v oblasti ponsu alebo medzmozgu (Puetz et al., 2008).

Medzi nevýhody CT vyšetrenia patrí najmä nízka senzitivita zobrazenia skorej ischémie infratentoriálne, časté artefakty z kostných štruktúr v okolí mozgového kmeňa a mozôčka a ionizujúce žiarenie. Pri podozrení na PCS a najmä BAO vždy, ak je to možné, využívame podrobné zobrazenie cievneho riečiska pomocou CT angiografie (CTA). Dokáže zobrazit' prípadný uzáver tepny, zhodnotit' cievne riečisko vrátane kolateralizácie a zobraziť potenciálny zdroj embolizácie. Ak pacient nemôže absolvovať CTA, je potrebné doplniť vyšetrenie arteriálneho systému pomocou ultrazvuku.

Ďalšou modalitou CT vyšetrenia je perfúzne CT, ktoré môže zvýšiť senzitivitu vyšetrenia. Jeho hlavnou úlohou je odlíšenie zachrániteľného tkaniva od nekrózy (Goyal et al., 2013). Napomáha v odlíšení PCS od iných ochorení, najmä v prípade ľahkých alebo nešpecifických príznakov, predovšetkým v diferenciálnej diagnostike vestibulárneho syndrómu.

Alternatívou k CT vyšetreniu je MR, ktorá má vyššiu citlivosť na zobrazenie ICMP, v akútnej fáze je však dostupnosť podstatne menšia. Ďalšími výhodami sú dostatočná schopnosť spoľahlivo identifikovať ischémii vrátane lokalizovanej infratentoriálne a tiež malé ischemické lézie. Dokáže odlíšiť akútne ischemické lézie od starších zmien, ischemické lézie od „stroke-mimics“, presne identifikuje objem

a lokalizáciu akútnej ischémie. Vyšetrenie trvá dlhšie, má viac kontraindikácií ako CT a je finančne náročnejšie (Nosál et al., 2006).

Liečebný postup u pacientov s PCS je rovnaký ako pri ICMP v prednej mozgovej cirkulácii. Všetci by mali byť liečení na špecializovanej jednotke. Pacienti indikovaní na rekanalizačnú liečbu, s nestabilnými alebo fluktuujúcimi neurologickými príznakmi, poruchou vedomia, hemodynamicky nestabilní alebo v prípade akútnej kardiálnej alebo respiračnej insuficiencie by mali byť umiestnení na intenzívnu jednotku. Dôležitá je stabilizácia vitálnych funkcií pacienta a zabezpečenie dostatočnej mozgovej perfúzie (Kaye et Brandstater, 2024).

Intravenózna trombolýza s rekombinantným tkanivovým aktivátorom plazminogénu (rt-PA) je bezpečnou a účinnou liečbou ICMP. Rozhodnutie o podaní IVT je často ovplyvnené posúdením závažnosti príznakov ICMP pomocou NIHSS, ktorá bola vyvinutá pre ICMP v prednej mozgovej cirkulácii a často neadekvátne hodnotí príznaky PCS. Neboli realizované randomizované klinické štúdie sledujúce efekt intravenózne trombolýzy (IVT) výhradne u pacientov s PCS. Na základe metaanalýzy dát z retrospektívnych štúdií a kazuistik sa predpokladá, že použitie rtPA je bezpečnejšie ako v prednej mozgovej cirkulácii, riziko hemoragických komplikácií je asi polovičné a výsledný klinický stav je podobný. U pacientov s ischémiiou v oblasti mozgového kmeňa, uzáverom VA (bez BAO alebo oklúzie PCA) sa zdá, že časové okno nie je tak dôležité ako v prednej mozgovej cirkulácii, a preto môže IVT priniesť benefit aj po 4,5 hodiny od vzniku príznakov (Keselman et al., 2020).

Účinnosť a bezpečnosť alteplázy pri BAO sledovalo niekoľko klinických štúdií a podobne ako pri použití endovaskulárnej liečby (EVL) bol dobrý výsledný klinický stav (mRS 0–2) u 21–53 %, resp. mRS 0–3 u 26–63 % liečených pacientov (Dorňák et al., 2019).

Intravenóza altepláza bola schopná rekanalizovať cievu v 52–78 % prípadoch. Hodnota je porovnateľná ako pri podaní intraarteriálnej trombolýzy (IAT), pri ktorej bola rekanalizácia dosiahnutá u 63–94 % pacientov (Dorňák et al., 2014). Podľa údajov z medzinárodného registra BASICS IAT nie je štatisticky signifikantne účinnejšia a bezpečnejšia ako IVT (Schonewille et al., 2009).

Podľa aktuálne platných odporúčaní pre liečbu ICMP je tenektepláza vhodnou alternatívou k altepláze v dávke 0,25 mg/kg. V špecifických prípadoch sa do 4,5 hodiny od známeho času vzniku príznakov preferuje použitie tenekteplázy v dávke 0,25 mg/kg pred alteplázou 0,9 mg/kg, a to konkrétne pri dokázanej oklúzii veľkej tepny (large vessel occlusion, LVO) pred EVL alebo pri manažmente pacienta pomocou mobilnej strokovej jednotky. Panel expertov považuje tenekteplázu za vhodnú alternatívu k altepláze u pacientov s neznámym časom vzniku príznakov pri dokázanej penumbre na perfúznom vyšetrení alebo pri rozdielnych objemoch ložiska na DWI a FLAIR váženiach. Neodporúča sa použitie tenekteplázy v prípade neznámeho času vzniku príznakov, indikované na základe nekontrastného CT vyšetrenia mozgu (Alamovitch et al., 2023).

Druhou možnosťou rekanalizačnej liečby LVO s dokázanou bezpečnosťou a účinnosťou v randomizovaných prospektívnych štúdiách je EVL. Pacienti s PCS majú nižšiu šancu na rekanalizáciu, s vyšším rizikom komplikácií, vyššou mortalitou a horším výsledným klinickým stavom v porovnaní s pacientmi s LVO v prednej cirkulácii (Alonso de Leciñana et al., 2017).

Štatisticky významný benefit EVL pri BAO bol zistený v metaanalýze 102 klinických štúdií. Porovnaním dát od 3252 pacientov autori zistili, že mechanická tromboektómia je v porovnaní s IAT a IVT účinnejšia (vyššia miera rekanalizácie a v porovnaní s IAT lepší výsledný klinický stav) a bezpečnejšia (nižšie riziko mortality a symptomatického intrakraniálneho krvácania) (Sheng et Tong, 2019).

Publikované boli výsledky štyroch randomizovaných prospektívnych multicentrických open-label klinických štúdií sledujúcich účinnosť EVL pri BAO. V štúdiu BEST bolo do dvoch ramien (EVL + BMT verus BMT) randomizovaných 131 pacientov v 28 čínskych centrách s BAO do 8 hodín od vzniku príznakov. Po 90 dňoch bol vyšší počet pacientov s mRS 0–3 liečených EVL (42 %, resp. 32 %), rozdiel nebol štatisticky významný (OR 1,74). Významný nebol ani rozdiel v mortalite (33,3 % verus 38,5 %, OR 0,80) a symptomatickom intrakraniálnom krvácaní (0 % verus 8 %). Štúdia musela byť predčasne ukončená pre pomalý nábor pacientov a vysokú mieru

presunu pacientov medzi ramenami. V sekundárnej analýze s cieľom posúdiť efekt presunu pacientov medzi ramenami sa zistilo, že pacienti liečení EVL mali významne častejšie lepší výsledný klinický stav (44 % verus 25 %, OR 2,90) (Liu et al., 2020).

Do ďalšej štúdie BASICS bolo zaradených 300 pacientov s BAO do 6 hodín od vzniku príznakov v 23 európskych a brazílskych centrách. Tiež nebol dokázaný štatisticky významný benefit EVL, mRS 0 – 3 po 90 dňoch malo 44,2 % liečených EVL, v kontrolnej skupine 37,7 %, (RR 1,18). Rovnako nebol významný rozdiel v mortalite po 90 dňoch (38,3 % verus 43,2 %, RR 0,9) a riziku symptomatickej intrakraniálnej hemorágie (ICH) (3,9 % verus 0,7 %, RR 5,6) (Langezaal et al., 2021).

V roku 2022 boli publikované ďalšie dve randomizované klinické štúdie, ktoré hodnotili účinnosť a bezpečnosť EVL. Prvou je ATTENTION, multicentrická prospektívna randomizovaná open-label klinická štúdia realizovaná v 36 centrách v Číne. Zaradení boli pacienti starší ako 18 rokov s NIHSS 10 a viac bodov, s ICMP zapríčinenou BAO, ktorá bola potvrdená angiografickým vyšetrením do 12 hodín od predpokladaného vzniku príznakov. Vylúčení boli pacienti s intrakraniálnym krvácaním, pc-ASPECTS menej ako 6 do veku 80 rokov a pc-ASPECTS menej ako 8 pri veku 80 a viac rokov, tiež pacienti mladší ako 80 rokov s premorbídnym mRS ≥ 3 a s premorbídnym mRS ≥ 1 v prípade, že mali 80 a viac rokov. Randomizovaných do 2 skupín bolo 342 pacientov bolo v pomere 2 : 1, aktívna skupina s 228 pacientmi bola liečená EVL, v kontrolnej skupine bolo 114 pacientov. Dobrý funkčný stav (mRS 0–3) po 3 mesiacoch dosiahlo 46 % pacientov v aktívnej skupine a 23 % v kontrolnej skupine ($p < 0,0001$). Mortalita bola 37 % v aktívnej skupine a 55 % v kontrolnej skupine, sICH bola prítomná u pacientov liečených EVL v 5 % a žiadny pacient bez EVL nemal sICH (Tao et al., 2022).

Štúdia BAOCHE je multicentrická randomizovaná kontrolovaná open-label klinická štúdia realizovaná v Číne. Inklúzne kritériá spĺňali pacienti vo veku 18 až 80 rokov s BAO alebo oklúziou intrakraniálneho úseku VA s NIHSS 6 a viac bodov, ktorí mohli byť liečení EVL medzi 6 a 24 hodinami od predpokladaného vzniku príznakov, s premorbídnym

mRS 0–1. Hlavné vylučovacie kritériá boli prítomnosť ICH na CT vyšetrení, pc-ASPECTS menej ako 6 a rozsiahly infarkt mozgového kmeňa na MR vyšetrení. Randomizovaných bolo 218 pacientov v pomere 1 : 1 do 2 skupín, aktívna skupina so 110 pacientmi bola liečená EVL, v kontrolnej skupine bolo 108 pacientov. Dobrý funkčný stav (mRS 0–3) po 3 mesiacoch dosiahlo 46 % pacientov v aktívnej skupine a 24 % v kontrolnej skupine ($p < 0,001$). Funkčnú nezávislosť (mRS 0–2) dosiahlo 39 % v aktívnej a 14 % v kontrolnej skupine. Mortalita bola 31 % v aktívnej skupine a 42 % v kontrolnej skupine, sICH bola prítomná u pacientov liečených EVL + BMT v 6 %, v skupine s BMT u 1 % pacientov (Jovin et al., 2022).

Na základe publikovaných výsledkov boli upravené odporúčania pre embolektómiu ICMP s LVO vytvorené Society of NeuroInterventional Surgery:

- u pacientov s akútnou BAO, ktorí spĺňajú kritériá zo štúdií BAOCHE alebo ATTENTION (NIHSS skóre ≥ 6 , pc-ASPECTS ≥ 6 , CTA s BAO, vek 18–89 rokov), je tromboektómia indikovaná do 12 hodín od posledného známeho stavu (trieda I, úroveň B – R),
- u pacientov s akútnou BAO: EVL je opodstatnená u pacientov 12 až 24 hodín odvtedy, ako boli naposledy videní bez príznakov, s NIHSS skóre ≥ 6 alebo pc-ASPECTS ≥ 6 (trieda IIa, úroveň B – R),
- u pacientov s akútnou BAO môže byť rozumné individuálne zvážiť EVL po viac ako 24 hodinách odvtedy, ako boli naposledy videní bez príznakov, s NIHSS skóre ≥ 6 alebo pc-ASPECTS ≥ 6 (trieda IIb, úroveň C – EO),
- vo veku < 18 rokov alebo > 89 rokov s akútnou BAO je rozumné individuálne zvážiť EVL (trieda IIb, úroveň C – EO) (Heit et al., 2024).

Neexistuje rozdiel v tom, ktorá technika EVL je použitá v prvej línii, použitie stentrievera a priamej aspirácie sa zdá byť bezpečné a účinné, miera rekanalizácie a výsledný funkčný stav sú podobné (Tao et al., 2022; Mako et al., 2024).

V metaanalýze 7 retrospektívnych observačných štúdií s 2374 pacientmi s izolovanou

oklúziou PCA bolo 867 pacientov liečených EVL. Výsledný funkčný stav bol porovnateľný v oboch skupinách, rozdiel v počte funkčne nezávislých pacientov nebol štatisticky signifikantný ($p=0,26$). Pacienti s EVL mali vyššie riziko sICH a mortality, rozdiely neboli signifikantné (Alkhirri et al., 2023).

Tieto výsledky boli potvrdené dátami z registra PLATO, v ktorom bol na základe multicentrických retrospektívnych dát porovnávaný efekt IVT a EVL+/-IVT u pacientov s oklúziou PCA. Výsledný funkčný stav nebol rozdielny v oboch skupinách. Po EVL bolo vyššie percento pacientov so skorým neurolo-

gickým zlepšením, táto liečba mala ale vyššie riziko symptomatickej intracerebrálnej hemorágie (sICH) a mortality (Ráty et al., 2024).

Izolovanej oklúzii VA sa nevenovali žiadne klinické štúdie, publikované boli iba kazuistiky pacientov najčastejšie s disekciou, ktorá embolizovala distálne do BA. Pacienti s izolovanou oklúziou VA majú väčšinou ľahší neurologický deficit, vo všeobecnosti sa EVL neodporúča pre vysoké riziko komplikácií, s potenciálnym rizikom zhoršenia klinického stavu.

PCS často predstavuje diagnostický problém, a to najmä v prípade, že sa prejavuje

nešpecifickými a ľahkými príznakmi. V akútnej fáze môže byť zvýraznený nízkou senzitivitou CT vyšetrenia. Nesprávne alebo oneskorené stanovenie diagnózy môže viesť k rýchlej progresii alebo skorej recidíve s horším výsledným funkčným stavom. Zásady všeobecnej liečby a použitie IVT sú podobné ako pri ICMP v prednej cirkulácii. Napriek narastajúcemu množstvu dát o rekanalizačnej liečbe LVO v zadnej mozgovej cirkulácii stále nepoznáme správny postup v špecifických situáciách, a to u pacientov s LVO a ľahkým neurologickým deficitom, po 24 hodinách od vzniku príznakov a pri oklúzii VA alebo PCA.

LITERATÚRA

- Alamowitch S, Turc G, Palaiodimou L, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2023;8(1):8-54. doi: 10.1177/23969873221150022.
- Alkhirri A, Alamri AF, Alharbi AR, et al. Endovascular therapy versus best medical management for isolated posterior cerebral artery occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J.* 2024;9(1):69-77. doi: 10.1177/23969873231201715.
- Alonso de Leciana M, Kawiorski MM, et al. Madrid Stroke Network. Mechanical thrombectomy for basilar artery thrombosis: a comparison of outcomes with anterior circulation occlusions. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(12):1173-1178. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012797.
- Demel SL, Broderick JP. Basilar Occlusion Syndromes: An Update. *Neurohospitalist.* 2015;5(3):142-50. doi: 10.1177/1941874415583847.
- Dornak T, Herzog R, Sanak D, et al. Management of acute basilar artery occlusion: should any treatment strategy prevail? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158(4):528-34. doi: 10.5507/bp.2013.075.
- Dornak T, Kral M, Sanak D, et al. Intravenous Thrombolysis in Posterior Circulation Stroke. *Front Neurol.* 2019;10:417. doi: 10.3389/fneur.2019.00417.
- Flossmann E, Rothwell PM. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain.* 2003;126(Pt 9):1940-54. doi: 10.1093/brain/awg197.
- Go S. Posterior Circulation Ischemic Stroke. *Mo Med.* 2015;112(3):192-6.
- Goyal M, Menon BK, Derdeyn CP. Perfusion imaging in acute ischemic stroke: let us improve the science before changing clinical practice. *Radiology.* 2013;266(1):16-21. doi: 10.1148/radiol.12112134.
- Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke.* 1988;19(10):1216-22. doi: 10.1161/01.str.19.10.1216.
- Heit JJ, Chaudhary N, Mascitelli JR, et al. SNIS Standards and Guidelines Committee; SNIS Board of Directors. Focused update to guidelines for endovascular therapy for emergent large vessel occlusion: basilar artery occlusion patients. *J Neurointerv Surg.* 2024;jnis-2024-021705. doi: 10.1136/jnis-2024-021705.
- Hoyer C, Szabo K. Pitfalls in the Diagnosis of Posterior Circulation Stroke in the Emergency Setting. *Front Neurol.* 2021;12:682827. doi: 10.3389/fneur.2021.682827.
- Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet.* 2007;369(9558):293-8. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60151-2.
- Jovin TG, Li C, Wu L, et al. BAOCHIE Investigators. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med.* 2022;387(15):1373-1384. doi: 10.1056/NEJMoa2207576.
- Kaye V, Brandstater ME. Vertebrobasilar stroke. 2024. [cit. 20.3.2024]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/323409-overview#a10>.
- Keselman B, Gdovinová Z, Jatuzis D, et al. Safety and Outcomes of Intravenous Thrombolysis in Posterior Versus Anterior Circulation Stroke: Results From the Safe Implementation of Treatments in Stroke Registry and Meta-Analysis. *Stroke.* 2020;51(3):876-882. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027071.
- Langezaal LCM, van der Hoeven EJR, Mont'Alverne FJA, et al. BASICS Study Group. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1910-1920. doi: 10.1056/NEJMoa2030297.
- Liu X, Dai Q, Ye R, et al. BEST Trial Investigators. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):115-122. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30395-3.
- Mako M, Krastev G, Nosal V, et al. Predictors of Outcome after Direct Aspiration of Basilar Artery Occlusion. *J Clin Med.* 2024;13(6):1576. doi: 10.3390/jcm13061576.
- Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, et al. Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):1002-14. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70229-0.
- Merwick A, Werring D. Posterior circulation ischaemic stroke. *BMJ.* 2014;348:g3175. doi: 10.1136/bmj.g3175.
- Nosal V, Sanak D, Herzog R, et al. Náhla cievná mozgová príhoda ischemická – súčasné zobrazovacie možnosti. *Cesk Slov Neurol N.* 2006;69/102(4):272-279.
- Puetz V, Sylaja P, Coutts SB, et al. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke.* 2008;39(9):2485-90. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.511162.
- Raty S, Nguyen TN, Nagel S, et al. Endovascular Thrombectomy Versus Intravenous Thrombolysis of Posterior Cerebral Artery Occlusion Stroke. *J Stroke.* 2024;26(2):290-299. doi: 10.5853/jos.2024.00458.
- Reinemeyer NE, Tadi P, Lui F. *Basilar Artery Thrombolysis.* 2023. [cit. 3.7.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532241/>.
- Sarraj A, Medrek S, Albright K, et al. Posterior circulation stroke is associated with prolonged door-to-needle time. *Int J Stroke.* 2015;10(5):672-8. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00952.x.
- Searls DE, Pazdera L, Korbel E, Vysata O, Caplan LR. Symptoms and signs of posterior circulation ischemia in the new England medical center posterior circulation registry. *Arch Neurol.* 2012;69(3):346-51. doi: 10.1001/archneurol.2011.2083.
- Sheng K, Tong M. Therapy for acute basilar artery occlusion: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res.* 2019;8:165. doi: 10.12688/f1000research.18042.1.
- Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, et al. BASICS study group. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol.* 2009;8(8):724-30. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70173-5.
- Sommer P, Posekany A, Serles W, et al. Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Is Functional Outcome Different in Posterior and Anterior Circulation Stroke? *Stroke.* 2018;49(11):2728-2732. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021785.
- Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, et al. ATTENTION Investigators. Trial of Endovascular Treatment of Acute Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med.* 2022;387(15):1361-1372. doi: 10.1056/NEJMoa2206317.
- Zurcher E, Richoz B, Faouzi M, et al. Differences in Ischemic Anterior and Posterior Circulation Strokes: A Clinical-Radiological and Outcome Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(3):710-718. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.016.

Poruchy spánku a cievne mozgové príhody

doc. MUDr. Pavel Šiarnik, PhD.¹, MUDr. Michal Poddaný², prof. MUDr. Branislav Kollár, PhD.¹

¹I. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice, Bratislava

²Neurologické oddelenie, Liptovská nemocnica s poliklinikou MUDr. Ivana Stodolu, Liptovský Mikuláš

Poruchy spánku predstavujú častú komorbiditu u pacientov s cievnu mozgovou príhodou (CMP). Vzájomné vzťahy medzi poruchami spánku a CMP sú komplexné a obojsmerné. Poruchy spánku môžu jednak predstavovať rizikový faktor vzniku CMP, na druhej strane môže lézia centrálného nervového systému navodiť narušenie spánku. Spánkové poruchy a ich liečba môžu vo výraznej miere modifikovať proces rekonvalescencie pacienta a ovplyvňovať aj riziko recidívy CMP. V nasledujúcom texte približujeme uvedenú problematiku. Pozornosť venujeme nielen detailne preskúmanému spánkovému apnoe, ale objasňujeme aj úlohu porúch hybnosti viazaných na spánok a insomnie. Interakcie CMP s hypersomniami, poruchami cirkadiánnej rytmicity a parasomniami budú musieť detailnejšie odhaliť až budúce prospektívne štúdie.

Kľúčová slova: cievna mozgová príhoda, spánkové poruchy dýchania, insomnie, hypersomnie, cirkadiánne poruchy spánku a bdenia, poruchy pohybu spojené so spánkom, parasomnie.

Sleep disorders and stroke

Sleep disorders represent a common comorbidity in patients with stroke. Their relationships are complex and bidirectional. Sleep disorders can act as a risk factor for the development of stroke. On the other hand, lesions in the central nervous system can lead to sleep disturbances. Sleep disorders and their treatment can significantly modify the recovery process of the patient and also affect the risk of stroke recurrence. In the following text, we present the mentioned topic. We focus not only on the well-studied sleep apnea but also explain the role of sleep-related movement disorders and insomnia. The interactions of stroke with hypersomnias, circadian rhythm disorders, and parasomnias will need to be more thoroughly investigated by future prospective studies.

Key words: stroke, sleep-related breathing disorders, insomnia disorders, central disorders of hypersomnolence, circadian rhythm sleep-wake disorders, sleep-related movement disorders, parasomnias.

Úvod

Cievne mozgové príhody (CMP) predstavujú celosvetovo druhú najčastejšiu príčinu mortality a jednu z najvýznamnejších príčin dlhodobého zneschopenia (Katan et Luft, 2018). Napriek veľkým pokrokom v oblasti akútnej liečby zostáva problematika prevencie CMP a minimalizácie jej klinických následkov aj naďalej veľkou výzvou pre súčasnú medicínu. Neustále pribúdajú dôkazy o tom, že

poruchy spánku môžu mať významný vplyv na riziko vzniku a rekurencie CMP, no môžu taktiež ovplyvňovať klinický stav pacientov po prekonaní CMP (Bassetti et al., 2020). Štúdie naznačujú, že počas spánku vzniká až 29,6% všetkých CMP a poukazujú taktiež na cirkadiánnu variabilitu vzniku CMP (Moradiya et Janjua, 2013). K vzniku ischemickej CMP najčastejšie dochádza v čase medzi štvrtou a ôsmou hodinou ráno. V prípade hemo-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

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

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Podakovanie:

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0022/23.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):450-453

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.057>

Článok prijat redakci: 25. 6. 2024

Článok prijat k publikaci: 28. 8. 2024

doc. MUDr. Pavel Šiarnik, PhD.

palo.siarnik@gmail.com

ragickej CMP ide o časové obdobie medzi ôsmou hodinou ráno a poľudním (Butt et al., 2009). Fyziologické zmeny kardiovaskulárneho a endokrinného systému súvisiace so spánkom a taktiež ich cirkadiánna variabilita môžu zohrávať kľúčovú úlohu v etiopatogéne CMP. Na tomto procese sa významnou mierou môžu podieľať cirkadiánne zmeny autonómneho nervového systému, systému renín-angiotenzín-aldosterón, krvného tlaku, agregácie trombocytov, fibrinolytických faktorov, lipidového profilu či viskozity krvi (Petrov et al., 2013; Pérez-Carbonell a Bashir, 2020). Riziko vzniku CMP a celkovej mortality môže byť ovplyvnené aj samotným trvaním spánku, pričom ako rizikové sa javia populácie s príliš krátkym (menej ako 4 hodiny), ale aj príliš dlhým (viac ako 9 hodín) trvaním spánku (Wang et al., 2022). Poruchy spánku sú u pacientov po prekonaní CMP veľmi časté, pričom nekvalitným spánkom trpí až 53 % z týchto pacientov (Luo et al., 2023).

Vzťahy medzi CMP a poruchami spánku sú komplexné a obojsmerné. Spánkové poruchy môžu jednak predstavovať rizikový faktor pre vznik CMP. Na druhej strane môže v dôsledku prekonania CMP dochádzať k vzniku porúch spánku „de novo“, prípadne k exacerbácii premorbídne prítomných spánkových porúch (Bassetti et al., 2015). Poruchy spánku môžu nepriaznivo vplyvať na klinický stav pacienta už počas akútnej fázy CMP. Vedú totiž sekundárne k prebúdzacím reakciám či narušeniu regulácie spánku a bdenia, ktoré následne spôsobujú zvýšenie aktivity sympatikového nervového systému, zvýraznenie oxidačného stresu a akcentáciu systémových zápalových zmien. V konečnom dôsledku tieto procesy nepriaznivo vplyvajú na vývoj mozgového infarktu. V subakútnej a chronickej fáze CMP môžu zase uvedené mechanizmy negatívne ovplyvňovať procesy neuroplasticity a tým nepriaznivo modifikovať priebeh rekonvalescencie (Arnardottir et al., 2009; Duss et al., 2016). Je vhodné doplniť, že poruchy spánku by sa mohli na vzniku cerebrovaskulárnych, ale aj neurodegeneratívnych ochorení podieľať zároveň ovplyvnením funkcie pomerne nedávno opísaného glymfatického systému (Toh et Siow, 2021; Chong et al., 2022).

Na potrebu cielenej pátrania po poruchách spánku u pacientov po CMP poukazu-

jú aj aktuálne klinické odporúčania. Zlepšenie cielenej diagnostiky a následnej liečby porúch spánku by totiž mohlo prispieť nielen k zníženiu rekurencie CMP, ale aj k zlepšeniu klinických výstupov týchto rizikových pacientov (Bassetti et al., 2020).

Tretia edícia Medzinárodnej klasifikácie porúch spánku (ICSD-3) definuje sedem hlavných kategórií týchto porúch: insomnie, spánkové poruchy dýchania, centrálné poruchy s hypersomnolenciou, cirkadiánne poruchy spánku a bdenia, poruchy pohybu spojené so spánkom, parasomnie a iné poruchy spánku (American Academy of Sleep Medicine, 2014). V kontexte CMP je najdetailnejšie preskúmaná úloha spánkového apnoe. V nasledujúcom texte však približujeme aj potenciálny význam vybraných porúch hybnosti viazaných na spánok a insomnie. Vzťahy medzi CMP a hypersomniami, poruchami cirkadiánnej rytmicity a parasomniami sú doposiaľ pomerne málo preskúmané a ich význam pre prevenciu CMP a rekonvalescenciu pacientov musia odhaliť a potvrdiť až nasledujúce prospektívne štúdie.

Poruchy dýchania počas spánku (spánkové apnoe)

Vzťahy spánkového apnoe (SA) a CMP boli detailne charakterizované na stránkach tohto časopisu v nedávanej minulosti (Šiarnik et Kollár, 2022). V aktuálnom článku preto rekapitulujeme len niektoré z kľúčových faktov. SA je charakterizované opakovanými epizódami kompletneho (apnoe) alebo čiastočného (hypopnoe) vymiznutia prietoku vzduchu v dýchacích cestách počas spánku (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Ochorenie patrí medzi jeden z najčastejšie prehladaných rizikových faktorov CMP, a to aj napriek skutočnosti, že jeho prevalencia v bežnej populácii dosahuje až okolo 20 % a riziko vzniku CMP u pacientov s neliečeným SA je približne dvojnásobne zvýšené (Baillieux et al., 2022; Šiarnik et Kollár, 2022). V patogenéze vzniku CMP u pacientov s diagnózou SA zohrávajú významnú úlohu okrem fragmentácie spánku aj intermitentná hypoxia, intermitentná hyperkapnia a fluktuácia intratorakálneho tlaku. SA môže viesť k vzniku CMP buď priamo, alebo nepriamo ovplyvnením ochorení, ktoré sú známymi rizikovými faktormi CMP (artériová hypertenzia, fibrilácia predsiení, diabetes

mellitus, dyslipidémia) (Šiarnik et Kollár, 2022). Prevalencia SA je u jedincov po CMP ešte výrazne vyššia ako v bežnej populácii a dosahuje takmer 70 %, pričom až 30 % pacientov s CMP trpí závažnou formou SA. Najčastejšou a klinicky najvýznamnejšou formou SA je u pacientov s CMP obštrukčné SA, centrálné SA je u týchto pacientov zriedkavejšie a jeho klinické dôsledky sú menej jednoznačné ako v prípade obštrukčného SA (Hasan et al., 2021).

„Zlatým štandardom“ v diagnostike SA je polysomnografické vyšetrenie v spánkovom laboratóriu, ktorého alternatívou môže byť polygrafické respiračné vyšetrenie. Odporúčanou a iniciálnou terapiou stredne závažného a závažného SA je liečba pozitívnym pretlakom vzduchu v dýchacích cestách (positive airway pressure, PAP) (Lau et al., 2019). Hoci bola preukázaná schopnosť PAP znižovať riziko vzniku CMP o 27 % v rámci primárnej prevencie, doposiaľ sa v metaanalýzach nepodarilo preukázať podobný efekt aj pri sekundárnej prevencii CMP. Daná skutočnosť môže vyplývať z nedostatočnej adhirencie pacientov k terapii. Dodatočné post-hoc analýzy totiž naznačujú významnú redukciu rizika recidívy CMP u jedincov, ktorí PAP používali dlhšie ako 4 hodiny za noc (Baillieux et al., 2022; Šiarnik et Kollár, 2022). K cielnému skríningu SA a jeho následnej liečbe u pacientov po CMP nabádajú aj aktuálne klinické odporúčania (Bassetti et al., 2020). Viaceré aktuálne prebiehajúce štúdie (Sleep SMART, RISE-UP, ASAP) by mohli pomôcť stanoviť optimálne diagnostické a terapeutické prístupy, ako aj vhodnú populáciu pacientov, ktorá by z cielenej liečby spánkového apnoe mohla najviac profitovať.

Poruchy pohybu spojené so spánkom (syndróm nepokojných nôh, periodické pohyby končatín počas spánku)

Syndróm nepokojných nôh (RLS) je klinická diagnóza, ktorá si vyžaduje splnenie štyroch základných kritérií. RLS je charakterizovaný nutkaním pohybovať nohami (dolnými končatinami), ktoré je zvyčajne spojené s „nepohodlnými“ (obťažujúcimi) a nepríjemnými pocitmi v nohách (dolných končatinách) (1). Tieto pocity sa začínajú alebo zhoršujú počas oddychu alebo nečinnosti (2). Naopak,

zmierňujú sa alebo vymiznú pri pohybe (3). Spomínané nepríjemné pocity sa zhoršujú typicky večer alebo v noci (4) a nie je ich možné vysvetliť iným zdravotným alebo behaviorálnym stavom (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Výskyt RLS v bežnej populácii dosahuje 5–14,3 % (Ohayon et al., 2012).

U prevažnej časti pacientov s RLS (až u 80 %) môžu byť súčasne prítomné periodické pohyby končatín počas spánku (PLMS), ktorých výskyt v bežnej populácii dosahuje 4,3–9,3 % (Montplaisir et al., 1997; Scofield et al., 2008). PLMS sú definované ako pohyby končatín zaznamenané počas polysomnografického vyšetrenia. Ide o repetitívne epizodické sekvencie aspoň štyroch svalových kontrakcií musculus tibialis anterior, pričom každá jednotlivá kontrakcia svalstva sa prejavuje vzostupom bazálnej amplitúdy o 8 μ V, má trvanie 0,5 až 10 sekúnd a interval medzi dvoma jednotlivými kontrakciami je dlhší ako 5 sekúnd, no kratší ako 90 sekúnd (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Dáta ohľadom výskytu RLS a PLMS u jedincov po CMP sú pomerne strohé a nejednoznačné. Výskyt RLS u jedincov s CMP dosahuje do 15 % a výskyt PLMS okolo 30 % (Manconi et al., 2018; Wang et al., 2022). U jedincov s PLMS metaanalýzy naznačujú asi o 27 % vyššie riziko vzniku CMP v porovnaní s kontrolnou populáciou bez PLMS (Lin et al., 2018). Hoci bolo metaanalýzou u jedincov s RLS preukázané vyššie riziko mortality, zvýšené riziko CMP sa u nich preukázať nepodarilo (Katsanos et al., 2018). Súčasné literárne údaje teda nepokazujú na zvýšené riziko vzniku CMP u pacientov s RLS. Naopak, PLMS by mohli predstavovať nezávislý rizikový faktor pre vznik CMP (Bassetti et al., 2020). V patogenéze vzniku CMP u týchto pacientov by pravdepodobne mohla zohrávať úlohu už spomínaná fragmentácia spánku, ktorá vedie k aktivácii sympatikového nervového systému, aktivácii osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky, s následnou zvýšenou produkciou prozápalových cytokínov a cirkulujúcich katecholamínov (Gottlieb et al., 2017).

Vo farmakoterapii RLS/PLMS sú v prvej línii používané agonisty dopamínu (pramipexol, ropinirol). Alternatívu predstavujú α 2 δ ligandy (gabapentín, pregabalín). U jedincov s deficitom železa je indikovaná jeho suplementácia a pri závažných formách RLS (prípadne pri

zlyhaní prvých línii liečby) je možná terapia opioidmi (kombinácia oxykodónu a naloxónu) (Garcia-Borreguero et al., 2016). V súčasnosti nie je k dispozícii dostatok relevantných „meta“ dát, ktoré by umožnili zhodnotenie vplyvu RLS/PLMS, prípadne ich liečby, na klinické výstupy pacientov po prekonaní CMP (Bassetti et al., 2020).

Insomnia

Insomnia je klasicky definovaná ako sťažené zaspávanie, udržanie spánku, predčasné prebúdzanie alebo nekvalitný spánok, a to aj napriek primeraným možnostiam na spánok. Uvedené ťažkosti by sa mali vyskytovať aspoň tri razy za týždeň počas obdobia ostatných troch mesiacov a mali by viesť k poruche „fungovania“ pacientov počas dňa (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Ako insomniu nie je možné klasifikovať ťažkosti s navodením a udržaním spánku, ktoré nie sú sprevádzané následnými dennými ťažkosťami (napr. únava, ospalosť, poruchy koncentrácie pozornosti, poruchy nálady). Ide o klinickú diagnózu, pri ktorej sa nevyžaduje objektivizácia fragmentácie spánku alebo skrátenia dĺžky trvania spánku. Polysomnografia by mala byť v jej diagnostike použitá iba v prípade, že existuje podozrenie na koincidenciu insomnie a iných porúch spánku (hlavne SA a PLMS) (Riemann et al., 2023). Výskyt insomnie v bežnej populácii dosahuje okolo 10 %. U pacientov po prekonaní CMP je ešte vyšší a môže postihovať až do 40 % týchto pacientov (Baylan et al., 2020; Riemann et al., 2023). Metaanalýzy naznačujú, že symptómy insomnie, s výnimkou skorého ranného prebúdzania, sú asociované aj so zvýšeným rizikom vzniku kardiovaskulárnych príhod. Riziko bolo v závislosti od konkrétneho kardiovaskulárneho problému zvýšené o 11–27 % (He et al., 2017). Štúdie, ktoré skúmajú vyslovene asociáciu insomnie s rizikom vzniku CMP, sú veľmi ojedinelé. Vychádzajú zväčša zo subjektívneho hodnotenia nespavosti, prípadne iba jej jednotlivých nočných symptómov. V súčasnosti nie je k dispozícii dostatok relevantných údajov, aby bolo možné tvrdiť, že insomnia zvyšuje riziko vzniku CMP (Bassetti et al., 2020). Literárne údaje však poukazujú na to, že u pacientov po prekonaní CMP je insomnia častejšie asociovaná s depre-

siou a horšími funkčnými výstupmi pacientov (Bassetti et al., 2020).

Kognitívne behaviorálna terapia (KBT) predstavuje prvú líniu liečby chronickej insomnie. K farmakoterapii by sa malo pristupovať v prípadoch, keď je KBT nedostatočne účinná, prípadne je nedostupná. Vo farmakoterapii sa používajú benzodiazepíny, agonisty benzodiazepínových receptorov a nízke dávky antidepresív so sedatívnym účinkom. Farmakoterapia týmito preparátmi by však mala byť len krátkodobá a jej trvanie by nemalo prekročiť štyri týždne. Aktuálne európske odporúčania pripúšťajú v indikovaných prípadoch aj podávanie antagonistov orexínového receptora či melatonínu s predĺženým uvoľňovaním (Baylan et al., 2020). Je potrebné dodať, že liečba insomnie benzodiazepínmi, prípadne agonistami benzodiazepínových receptorov, je spojená so zvýšeným rizikom kognitívneho deficitu, mortality a potenciálne aj rizikom vzniku CMP. Riziko je obzvlášť zvýšené pri vysokých dávkach a dlhodobom užívaní daných liekov (Bassetti et al., 2020). Efekt hypnotík na klinické výstupy pacientov po CMP je nejednoznačný. V akútnom štádiu CMP môžu prevažovať skôr ich nežiaduce účinky a v spojitosti s ich užívaním môže dochádzať aj k zvýrazneniu neurologického deficitu (Liu et al., 2016).

Ostatné poruchy spánku (centrálne poruchy s hypersomnolenciou, parasomnie, cirkadiánne poruchy spánku a bdenia)

Hypersomnie predstavujú ochorenia charakterizované zvýšenou spavosťou počas dňa a/alebo zvýšenou potrebou spánku. Parasomnie sa zase manifestujú abnormálnymi prejavmi, ktoré sa vyskytujú pri zaspávaní, v priebehu spánku alebo pri prebúdzacej reakcii zo spánku. Charakterizuje ich automatická pohybová aktivita v stave zmeneného vedomia, vnímania a úsudku. Poslednú kategóriu porúch spánku predstavujú poruchy cirkadiánneho rytmu spánku a bdenia. Je pre ne typický chronický alebo rekurentný vzorec poruchy rytmu spánku a bdenia. Primárne býva spôsobený alteráciou endogénneho cirkadiánneho časovacieho systému. Príčinou môže byť aj nesúlad medzi endogénnym cirkadiánnym

rytmom a režimom spánku a bdenia, ktorý si „vyžaduje“ okolie pacienta, respektíve jeho sociálne prostredie alebo jeho pracovný časový harmonogram (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Ide o pomerne heterogénnu skupinu porúch spánku, ktorej asociácia s CMP nebola doposiaľ v metaanalýzach detailnejšie opísaná. V literatúre však pribúdajú metaanalýzy, ktoré naznačujú, že riziko vzniku CMP môže byť zvýšené pri hypersomniách s predĺženým trvaním spánku, pri subjektívne udávaných ťažkostiach svedčiacich o poruche správania v REM spánku (RBD) alebo u jedincov pracujúcich na zmeny (Vyas et al., 2012; Gottlieb et al., 2019; Jin et al., 2024). Detailnejší opis danej problematiky presahuje rozsahové možnosti aktuálnej publikácie a zaslúži si pozornosť v budúcich prehľadových prácach.

LITERATÚRA

- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine. 2014: 383 s.
- Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, et al. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep*. 2009;32:447-470. doi: 410.1093/sleep/1032.1094.1447.
- Baillieux S, Dekkers M, Brill AK, et al. Sleep apnoea and ischaemic stroke: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol*. 2022;21:78-88. doi: 10.1016/S1474-4422(1021)00321-00325.
- Bassetti C L, Ferini-Strambi L, Brown S, et al. Neurology and psychiatry: waking up to opportunities of sleep: state of the art and clinical/research priorities for the next decade. *Eur J Neurol*. 2015;22:1337-1354. doi: 1310.1111/ene.12781.
- Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur J Neurol*. 2020;27:1117-1136. doi: 1110.1111/ene.14201.
- Baylan S, Griffiths S, Grant N, et al. Incidence and prevalence of post-stroke insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2020; 49: 101222.
- Butt MU, Zakaria M, Hussain HM. Circadian pattern of onset of ischaemic and haemorrhagic strokes, and their relation to sleep/wake cycle. *J Pak Med Assoc*. 2009;59:129-132.
- Duss SB, Seiler A, Schmidt MH, et al. The role of sleep in recovery following ischemic stroke: a review of human and animal data. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2016;2:94-105. doi: 10.1016/j.nbscr.2016.1011.1003.
- Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med*. 2016;21:1-11. doi: 10.1016/j.sleep.2016.1001.1017.
- Gottlieb DJ, Somers VK, Punjabi NM, Winkelmann JW. Restless legs syndrome and cardiovascular disease: a research roadmap. *Sleep Med*. 2017;31:10-17.
- Gottlieb E, Landau E, Baxter H, et al. The bidirectional impact of sleep and circadian rhythm dysfunction in human ischaemic stroke: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2019;45: 54-69.

Záver

Poruchy spánku predstavujú častú komorbiditu pacientov s CMP. Vzťahy medzi poruchami spánku a CMP sú obojsmerné a komplexné. Najviac pozornosti sa doposiaľ pri tejto problematike venovalo úlohe SA, ktoré je známym rizikovým faktorom vzniku CMP. Na jeho cielelnú diagnostiku a liečbu u pacientov s CMP upozorňujú už aj aktuálne klinické odporúčania. Limitované dáta však naznačujú zvýšené riziko vzniku CMP aj pri iných typoch porúch spánku. Ako nezávislý rizikový faktor sa javia PLMS. Na jednoznačné zhodnotenie úlohy insomnie, hypersomnie alebo porúch cirkadiálneho rytmu ale doposiaľ chýbajú relevantné dôkazy.

Z pohľadu budúcnosti sú potrebné rozsiahle štúdie, ktoré by mali pomôcť identifikovať

optimálne skríningové postupy pre konkrétne typy porúch spánku. Prospektívne štúdie by mali preskúmať aj vplyv terapie spánkových porúch na klinické výstupy pacientov po CMP. Aktuálne údaje naznačujú pozitívny účinok PAP terapie SA. Naopak, nepriaznivý efekt terapie benzodiazepínmi bol pozorovaný u pacientov v akútnom štádiu CMP trpiacich insomniou. Optimalizácia adekvátnej diagnostiky a následnej cielelny liečby by tak mohla vo výraznej miere prispieť k zlepšeniu manažmentu pacientov s CMP. Prínosom určite bude aj detailné preskúmanie patomechanizmov spájajúcich poruchy spánku so vznikom CMP. Ich pochopenie totiž môže napomôcť k ordinácii optimálnych terapeutických postupov a personalizácii komplexnej starostlivosti o pacienta.

- Hasan F, Gordon C, Wu D, et al. Dynamic Prevalence of Sleep Disorders Following Stroke or Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2021;52:655-663. doi: 610.1161/STROKEAHA.1120.029847.
- He Q, Zhang P, Li G, et al. The association between insomnia symptoms and risk of cardio-cerebral vascular events: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1071-1082.
- Chong PLH, Garic D, Shen MD, et al. Sleep, cerebrospinal fluid, and the glymphatic system: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2022;61:101572. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101572.
- Jin X, Yang Y, Zhou F, et al. Relationship between long-term shift work; night work; sleep deficiency and stroke: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2024;119:499-504. doi: 10.1016/j.sleep.2024.05.031.
- Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018;38:208-211. doi: 210.1055/s-0038-1649503.
- Katsanos AH, Kosmidou M, Konitsiotis S, et al. Restless legs syndrome and cerebrovascular/cardiovascular events: Systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;137:142-148. doi: 110.1111/ane.12848.
- Lau HL, Rundek T, Ramos AR. Sleep and Stroke: New Updates on Epidemiology, Pathophysiology, Assessment, and Treatment. *Curr Sleep Med Rep*. 2019;5:71-82. doi: 10.1007/s40675-40019-00142-40671.
- Lin TC, Zeng BY, Chen YW, et al. Cerebrovascular Accident Risk in a Population with Periodic Limb Movements of Sleep: A Preliminary Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2018;46:1-9. doi: 10.1159/000490065.
- Liu J, Wang L N, Ma X, Ji X. Gamma aminobutyric acid (GABA) receptor agonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:Cd009622.
- Luo Y, Yu G, Liu Y, Zhuge C, Zhu Y. Sleep quality after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102:e33777. doi: 33710.31097/MD.0000000000033777.
- Manconi M, Fanfulla F, Ferri R, et al. Periodic limb movements during sleep in stroke/TIA: Prevalence, course, and cardiovascular burden. *Neurology*. 2018;90:e1663-e1672. doi: 1610.1212/WNL.0000000000005471.
- Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs

- syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord*. 1997;12:61-65. doi: 10.1002/mds.870120111.
- Moradiya Y, Janjua N. Presentation and outcomes of „wake-up strokes“ in a large randomized stroke trial: analysis of data from the International Stroke Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:e286-292. doi: 210.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.1007.1016.
- Ohayon MM, O'hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev*. 2012;16:283-295. doi: 210.1016/j.smrv.2011.1005.1002.
- Petrov ME, Kim Y, Lauderdale D, et al. Longitudinal associations between objective sleep and lipids: the CARDIA study. *Sleep*. 2013;36:1587-1595. doi: 10.5665/sleep.3104.
- Pérez-Carbonell L, Bashir S. Narrative review of sleep and stroke. *J Thorac Dis*. 2020;12:S176-S190. doi: 110.21037/jtd-cus-2020-21002.
- Riemann D, Espie CA, Altena E, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res*. 2023;32:e14035.
- Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep*. 2008;31:1221-1227.
- Šiarnik P, Kollár B. Spánkové apnoe u pacientov s cerebrálnou ischémiou. *Neurol. praxi*. 2022;23(3):188-191. doi: 10.36290/neu.2022.006.
- Toh CH, Siow TY. Glymphatic Dysfunction in Patients With Ischemic Stroke. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:756249. doi: 10.3389/fnagi.2021.756249.
- Vyas MV, Garg AX, Iansavich AV, et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4800.
- Wang H, Sun J, Sun M, et al. Relationship of sleep duration with the risk of stroke incidence and stroke mortality: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Med*. 2022;90:267-278. doi: 10.1016/j.sleep.2021.1011.1001.
- Wang XX, Feng Y, Tan EK, et al. Stroke-related restless legs syndrome: epidemiology, clinical characteristics, and pathophysiology. *Sleep Med*. 2022;90:238-248. doi: 10.1016/j.sleep.2022.1002.1001.



22.

symposium praktické neurologie

5.–6. 6. 2025
BRNO

AKREDITACE

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

PREZIDENT AKCE

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

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 3. 2025: **2 000 Kč**
- od 1. 4. 2025: **2 400 Kč**
- při registraci na místě: **2 700 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

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



MÍSTO KONÁNÍ

Hotel International Brno
Husova 200/16, 602 00 Brno



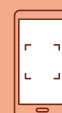
22. ročník Symposia praktické neurologie vás opět přivítá začátkem června v brněnském Hotelu International. Symposium má v kalendáři vzdělávacích akcí již své tradiční místo a o jeho skvělé úrovni svědčí i vysoký počet účastníků, kteří každoročně symposium navštíví.

Odborný program akce kopíruje hlavní témata časopisu Neurologie pro praxi z předešlého roku a nedílnou součástí čtvrtedního odpoledního programu, stejně jako v letech minulých, bude soutěžní blok kazuistik a blok věnovaný historii neurologie. Páteční program bude kromě odborných bloků přednášek doplněn o předání Ceny Arnolda Picka za rok 2024. Páteční program pak bude zakončen v odpoledních hodinách oblíbeným a vždy hojně navštíveným blokem kontroverzí.

Na setkání se těší celý tým společnosti Solen, s. r. o.

ODBORNÉ BLOKY

- Prionová onemocnění
- Markery demence
- Status epilepticus
- Neuropatologie
- Neurokardiologie
- Vaskulární problematika
- Kontroverze



Manažment pacienta s kognitívnou poruchou po cievnnej mozgovej príhode

MUDr. Dominik Koreň, PhD., Mgr. Miriam Slavkovská, PhD., prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, PhD., FESO, FEAN
Neurologická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Kognitívna porucha (KP) po ischemickej cievnnej mozgovej príhode (CMP) je častým fenoménom. U niektorých pacientov môže KP pretrvávať aj dlhý čas po prekonanej CMP, čo sa v anglickej literatúre označuje ako PCSI – post stroke cognitive impairment. Ide o osobitnú nosologickú jednotku, ktorú je potrebné začať diagnostikovať už počas hospitalizácie, no definitívnu diagnózu je možné vykonať až následne kontrolným vyšetrením kognitívnych funkcií s odstupom šesť mesiacov od CMP. Článok prináša aktuálny prehľad o diagnostike, predikcii a terapii PSCI ako osobitnej nosologickej jednotky.

Kľúčová slova: kognitívna porucha po cievnnej mozgovej príhode, cievnna mozgová príhoda, diagnostika, liečba.

Management of patient with post-stroke cognitive impairment

Cognitive impairment (CI) after stroke is a frequent phenomenon. In some patients, CI can persist for a long time after overcoming stroke, which is referred to in the English literature as PCSI – post stroke cognitive impairment. It is a special nosological entity that needs to be diagnosed already during hospitalization, but a definitive diagnosis can only be made subsequently by a control examination of cognitive functions six months after stroke. The following article provides an up-to-date overview of the diagnosis, prediction and therapy of PSCI as a special nosological unit.

Key words: post-stroke cognitive impairment, stroke, diagnostics, treatment.

Kognitívna porucha po cievnnej mozgovej príhode

Kognitívna porucha (KP) bez ohľadu na etiológiu je častým fenoménom starnúcej populácie a jej prevalencia sa zvyšuje s vekom (Pais et al., 2020). Všeobecne je definovaná ako klinicky významná porucha v oblasti kognitívnych domén, ako je pamäť, pozornosť, exekutívne funkcie, vizuálno-priestorové a konštrukčné schopnosti, jazyk a orientácia (Dhaka et al., 2022). Podľa závažnosti KP a jej dopadu na aktivity denného života pacienta rozlišujeme miernu KP (mild cognitive impairment, MCI) a demenciu. MCI predstavuje v spektre kognitívnych porúch prechodné klinické štádium medzi intaktnou kogníciou a demenciou (Petersen, 2016). Niekedy môže štádium MCI predchádzať štádiu pomenované

ako subjektívna kognitívna porucha (subjective cognitive impairment, SCI), čo označuje subjektívny pocit jedinca, ktorý si začal uvedomovať počínajúcu deterioráciu svojho kognitívneho výkonu, pričom psychometrické vyšetrenie kognitívnu poruchu nepreukáže. (Mendonça et al., 2016). MCI sa vyznačuje klinicky významnou poruchou kognitívnych funkcií, ktorá ešte neinterferuje s aktivitami denného života pacienta. Vyším štádiom KP je demencia, ktorá predstavuje natoľko závažnú poruchu kognitívnych funkcií, že už interferuje s bazálnymi a inštrumentálnymi aktivitami denného života pacienta a limituje tak jeho samostatnosť a sebestačnosť (Petersen, 2016; Arvanitakis, 2019). Podľa postihnutej kognitívnej domény je možné ďalej rozdeliť MCI na amnestický a neamnestický subtyp a podľa

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

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

Conflict of interest:

Autor a spoluautor článku deklarujú, že nemajú potenciálny konflikt záujmov.

Consent for publication:

Práca bola podporená projektom VEGA 1/0439/24.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):455-464

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.067>

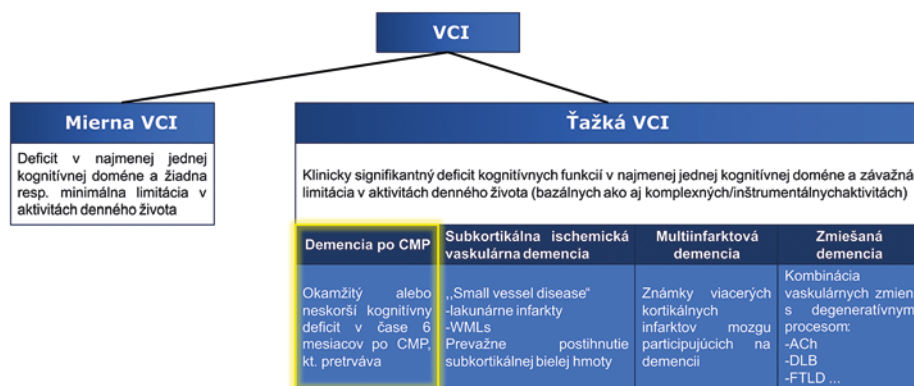
Článok prijat redakci: 11. 7. 2024

Článok prijat k publikaci: 16. 9. 2024

MUDr. Dominik Koreň, PhD.

dominik.koren@gmail.com

Obr. 1. Klasifikácia vaskulárnych kognitívnych porúch podľa *The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study (VICCS)* z roku 2016 (upravené podľa Barbay et al., 2108)



počtu porušených kognitívnych domén na jednodoménový a viacdoménový subtyp MCI (Petersen et al., 2016).

Terminológia vaskulárnych kognitívnych porúch prešla za posledných 50 rokov aj vďaka rozvoju zobrazovacích metód určitými zmenami. Vo všeobecnosti z hľadiska etiológie býva druhou najčastejšou príčinou KP (po Alzheimerovej chorobe) vaskulárne poškodenie mozgu. KP, ktorá vznikla v dôsledku vaskulárnej patológie, sa označuje ako vaskulárna kognitívna porucha (vascular cognitive impairment, VCI), ide o všeobecný súhrnný termín pre KP vznikajúce následkom rôznych druhov vaskulárnej patológie, akými sú mozgová ischémia (ischemická náhla cievna mozgová príhoda), mozgové krvácanie (intracerebrálna hemorágia, subarachnoidálne krvácanie), cerebrálna amyloidová angiopatia (mikrohemorágie) a iné (Skrobot et al., 2017; Arvanitakis, 2019; Iadecola et al., 2019). Klasifikácia VCI je znázornená na obrázku 1.

KP, ku ktorej dochádza v dôsledku CMP (ischemickej alebo hemoragickej), definuje osobitný opisný termín, a to kognitívna porucha po cievnej mozgovej príhode (post-stroke cognitive impairment, PSCI), a mala by sa považovať za osobitnú nozologickú jednotku, pričom označuje KP v štádiu MCI. Pokiaľ následkom CMP dôjde ku KP na úrovni demencie, stav sa označuje ako demencia po cievnej mozgovej príhode (post-stroke dementia, PSD). PSCI a PSD boli presne zdefinované ako KP vznikajúce v priamej kauzálnej súvislosti s CMP a naďalej perzistujúce aj v období aspoň šesť mesiacov od prekonanej CMP (Rost et al., 2022).

Epidemiológia PSCI

Celosvetové dáta z roku 2021 poukazujú na pokles incidencie ischemickej CMP aj mortality v dôsledku CMP, avšak nepriaznivým zistením je nárast incidencie ischemickej CMP u ľudí v produktívnom veku. Ide o pacientov vo veku 45–64 rokov, ktorí tvoria nezanedbateľných 24,7 % z celkového počtu pacientov po CMP (GBD, 2019; Stroke Collaborators, 2021). Podľa dostupných metaanalýz a prehľadových štúdií sa prevalencia KP mení, a to podľa toho, v akom štádiu po CMP sa realizuje kognitívne vyšetrenie. Jednotlivé časové štádiá po CMP boli podľa Stroke Roundtable Consortium rozdelené na hyperakútnu (prvých 24 hodín), akútnu (24 hodín až 7 dní po CMP), skorú subakútnu (8 dní až 3 mesiace po CMP), neskorú subakútnu (4–6 mesiacov po CMP) a chronickú fázu (viac ako 6 mesiacov po CMP) (Bernhardt et al., 2017).

Prevalencia KP v akútnej fáze sa pohybuje v rozmedzí od 59 % do 88 % (Nys et al., 2007; Salvadori et al., 2013; Li et al., 2020). Prevalencia KP v subakútnej fáze dosahuje úroveň 22 % až 89 % (Jokinen et al., 2006; Sachdev et al., 2006; Douiri et al., 2013; Sharma et al., 2020). U mladých dospelých (vek 18 – 49 rokov) sa prevalencia KP v subakútnej fáze udáva na úrovni 37 % (Schellekens et al., 2023).

KP zistenú v chronickom štádiu je už možné považovať za PSCI. Jej prevalencia sa v tejto fáze udáva v rozmedzí od 30 % do 53 % (Makin et al., 2013; Barbay et al., 2018; Sexton et al., 2019). Metaanalýza dát 13 štúdií Stroke and Cognition Consortium (STROKOG), ktorá použila uniformný protokol štúdie a zahŕňala dáta od 3520 pacientov po CMP, ukázala, že prevalencia PSCI po CMP dosahuje 44 % (Lo et al., 2019).

Patogenéza PSCI

Pri PSCI ide vždy o dôsledok akútneho poškodenia mozgu charakteru mozgovej ischémie (lakunárne infarkty, kortikálne a/alebo subkortikálne infarkty mozgu) alebo mozgovej hemorágie (intracerebrálne, subarachnoidálne, epidurálne alebo subdurálne krvácanie). V prípade ischemickej CMP sa z neuropatologických mechanizmov spočítatku uplatňujú okamžité procesy vznikajúce v dôsledku oklúzie ciev, ktoré zahŕňajú excitotoxicitu, oxidačný stres, dysfunkciu hematoencefalickej bariéry, zápal, bunkovú smrť a následne vazogénny edém mozgu (Kalaria et al., 2016; Rost et al., 2021). Akútne poškodenie mozgu na bunkovej úrovni sa spája s poruchou neurovaskulárnej jednotky, pričom dochádza k zániku viacerých typov buniek vrátane neurónov, gliových buniek a vaskulárnych buniek, čoho následkom je okrem iného aj dysregulácia prietoku krvi mozgom (Lo et Rosenberg, 2009; Sweeney et al., 2016). Rizikové faktory, patologické mechanizmy a ich dôsledky na štruktúru mozgu a klinický obraz sú zhrnuté na obrázku 2.

Kognitívne funkcie majú z hľadiska funkčnej anatómie vysoko difúzny charakter. Pre ich správnu funkciu je podstatné intaktné prepojenie jednotlivých mozgových oblastí vo forme funkčných neuronálnych sietí (Petersen et Sporns, 2015). Novodobý pohľad prezentuje patofyziológiu vzniku PSCI ako dysfunkciu už spomínaných sieťových neuronálnych systémov. Teóriu podporujú pozorovania, keď aj relatívne malá lézia mozgu (napr. lakunárna ischémia) môže z dôvodu poruchy strategického uzlového bodu neuronálnej siete navodiť dysfunkciu vo vzdialenejších lezióne intaktných oblastiach mozgu. Vzniká tak tzv. diskonekčný syndróm (Thiebaut et al., 2020). Pre rozvoj PSCI je dôležité práve obdobie nasledujúce po CMP. Vývoj stavu kognitívnych funkcií v tomto období závisí od kompenzačnej kapacity mozgu, a preto sú tieto kompenzačné mechanizmy jedným z nových terapeutických cieľov (Lim et al., 2021).

Diagnostika

Diagnostika PSCI je založená na štandardnom diagnostickom algoritme a má určité špecifiká. V nasledujúcom texte je na základe súčasných literárnych zdrojov opísaný

Obr. 2. Patologický mechanizmus a rizikové faktory vzniku kognitívnej poruchy po CMP (upravené podľa zdrojov Bayles et al., 2018; Evans et al., 2017; Friedman et al., 2022)



sedembodový diagnostický algoritmus na stanovenie čo najpresnejšej diagnózy PSCI pre potreby v klinickej praxi. Ako už vyplýva zo samotnej definície PSCI, túto nozologickú jednotku ešte nemožno určiť počas hospitalizácie pacienta po CMP (Rost et al., 2021). Diagnostika si vyžaduje dvojfázový manažment, ktorý sa začína ešte počas hospitalizácie a je založený na nižšie uvedených vyšetreniach s cieľom identifikovať pacientov so zvýšeným rizikom rozvoja kognitívnej poruchy. V druhej fáze je potrebné vykonať kontrolné vyšetrenie s odstupom šiestich mesiacov od CMP, vtedy je už možné stanoviť samotnú diagnózu PSCI a posúdiť tak zmeny kognitívnych funkcií, ku ktorým za dané obdobie u pacienta došlo (O'Sullivan et al., 2023).

Anamnéza

Anamnestické vyšetrenie sa v prípade diagnostiky PSCI zameriava na identifikáciu známych rizikových faktorov (RF) rozvoja vaskulárnej kognitívnej poruchy. K týmto faktorom patrí vyšší vek (nad 65 rokov), nízke vzdelanie, sedavý životný štýl a nízka fyzická aktivita, obezita, artériová hypertenzia (AH), diabetes mellitus (DM), hypercholesterolémia (Hchol), anamnéza predchádzajúcej CMP, ochorenie koronárnych artérií, fibrilácia predsiení (FP), ochorenie periférnych artérií, chronická renálna insuficiencia, nikotinizmus a depresia (Iadecola et al., 2019). Pravdepodobnosť, že zachytíme prítomnosť KP ešte počas hospitalizácie, t.j. v akútnej, resp. skorej subakútnej fáze po CMP, je u týchto pacientov vyššia. To však neznamená, že sa u nich musí s odstu-

pom času vyvinúť PSCI. Z hľadiska rozvoja samotnej PSCI patria k najsilnejším prediktorm RF ako DM a anamnéza predchádzajúcej CMP. Slabšími prediktormi sú AH, FP a nikotinizmus (Skrobot et al. 2017). Pacienti s anamnézou FP majú štyri- až päťnásobne vyššie riziko vzniku ischemickej CMP (Wolf et al., 1987). Samotná CMP zvyšuje riziko rozvoja KP (PSCI), pričom u pacientov po ischemickej CMP v dôsledku kardioembolizmu pri FP je toto riziko viac ako dvojnásobne vyššie v porovnaní s rizikom u pacientov s inou etiológiou CMP (Kwok et al., 2011).

Vyšetrenie kognitívnych funkcií

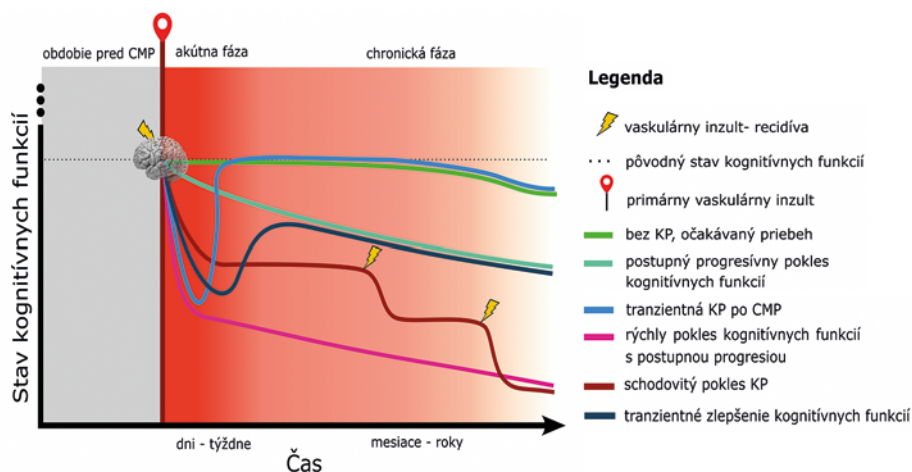
Kognitívne vyšetrenie by sa malo realizovať ako tzv. early-stage skrining KP, t.j. pátranie po prítomnosti KP už v akútnom štádiu po CMP (Demeyere, 2024). S týmto cieľom sa najčastejšie používa Montrealský kognitívny test – MoCA test (Montreal Cognitive Assessment), ktorý odborníci odporúčajú ako vhodný klinický nástroj skriningu KP u pacientov po CMP, pretože hodnotí všetky kognitívne domény, ktoré môžu byť v dôsledku vaskulárnych zmien mozgu postihnuté (Nasreddine et al., 2005; Chiti et Pantoni, 2014). Tento test má svoje limitácie (napr. pacienti s afáziou, nespokupujúci pacienti, nedostatočný konsenzus v rozdelení jednotlivých subtestov do kognitívnych domén), a preto by mal slúžiť iba ako skriningový nástroj na zachytávanie KP. Pre detailnejšiu psychologickú analýzu je potrebné realizovať podrobnejšie psychometrické vyšetrenie (napr. testy/úlohy špecifické pre testovanie jednotlivých kognitív-

ných domén alebo batérie testov, ako je napr. Uniform Cognitive Dataset, UCD), čo si však môže vyžadovať aj spoluprácu s klinickým psychológom (Beekly et al., 2007; Coen et al., 2016). Užitočnou informáciou pred testovaním pacienta je samotná lokalizácia akútneho poškodenia mozgu. Podľa poškodenej oblasti je možné predikovať, ktorá kognitívna doména by mohla byť u pacienta postihnutá. Lézie frontálneho laloka (prefrontálny kortex) môžu byť asociované s poruchou exekutívnych funkcií, lézie dominantnej hemisféry (frontálny a temporálny lalok) s poruchou domény jazyka a reči, lézie hipokampu a talamu s poruchou pamäte a pod. (Binder et al., 1997; Aggleton et al., 2022; Friedman et al., 2022, Kolibius et al., 2023).

Kognitívne vyšetrenie by mal vykonávať školený personál v tichom prostredí optimálne v doobedňajších hodinách medzi 11.00 a 12.00 hod., keď je kognitívny výkon človeka najvyšší (Vakil, 2012; Evans et al., 2017). Z praxe klinických psychológov sa ukazuje ako najvhodnejšie načasovať psychometrické vyšetrenie práve na koniec hospitalizácie, keď je pacient v štádiu rekonvalescencie a môže dosiahnuť čo najvyšší osobný kognitívny výkon. Ak v akútnom štádiu po CMP zistíme prítomnosť KP alebo naopak KP u pacienta v tomto období prítomná nie je, neznamená to, že pacient má, resp. nemá PSCI. Na definitívne stanovenie diagnózy PSCI je potrebné splnenie základného kritéria, ktorým je perzistencia KP aj v období nasledujúcom po CMP. Z uvedeného vyplýva, že je potrebné vykonať aj kontrolné vyšetrenie kognitívnych funkcií s odstupom niekoľkých mesiacov po CMP (optimálne šesť mesiacov) (Rost et al., 2021).

Z hľadiska načasovania kognitívneho vyšetrenia po CMP však neexistuje v súčasnosti jednotný konsenzus, ktorý by jasne určoval, kedy sa má vyšetrenie vykonávať. Observačné longitudinálne štúdie zamerané na kognitívny status pacientov po CMP z dlhodobého hľadiska priniesli údaje opisujúce trajektórie kognitívneho stavu týchto pacientov v následnom období po prekonaní CMP (O'Sullivan et al., 2023). Pozorovalo sa niekoľko druhov zmien kognitívneho stavu pacientov, napr. aj pacienti bez KP v akútnej/subakútnej fáze môžu v následnom období rozvinúť KP, ktorá je potom klasifikovaná ako PSCI. Preto je dôle-

Obr. 3. Trajektórie kognitívnej poruchy, t.j. zmeny kognitívneho stavu v nasledujúcom období po CMP (upravené podľa Bayles et al., 2018; GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021)



žitie kontrolné vyšetrenie kognitívnych funkcií s odstupom niekoľkých mesiacov u všetkých pacientov po CMP. Všetky pozorované zmeny kognitívnych funkcií v tomto období sú zhrnuté na obrázku.

Vyšetrenie možnej pre-existujúcej kognitívnej poruchy

Ak u pacienta po CMP zistíme prítomnosť KP, je vhodné sa zamyslieť nad otázkou, či táto KP vznikla práve v dôsledku akútneho ischemického poškodenia mozgu, alebo ide o pre-existujúcu kognitívnu poruchu (Lee et al., 2008). Pri zisťovaní preexistujúcej KP sú nápomocné anamnestické a heteroanamnestické vyšetrenia, z ktorých je možné použiť niektoré dotazníkové metodiky, ako napr. dotazník IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly), ktorý vyplnía blízka osoba pacienta (Jorm et al., 1991).

Vyšetrenie funkčného stavu pacienta

Funkčný stav u pacientov po CMP sa najčastejšie posudzuje formou klinického neurologického vyšetrenia a hodnotí pomocou modifikovanej Rankinovej škály (mRS), prípadne Bartelovej indexu, čo sa vykonáva ešte počas hospitalizácie (Mahoney et Barthel, 1965; van Swieten et al., 1988; Sulter et al., 1999).

Z hľadiska vyšetrenia funkčnosti pacienta v kontexte KP v následnom období (po prepustení pacienta) je dôležité hodnotenie sebestačnosti a samostatnosti pacienta v bazálnych a inštrumentálnych aktivitách denného života (Chaves et al., 2011). Vyšetrenie je vhodné realizovať počas kontroly pacienta

o niekoľko mesiacov po CMP. Na tento účel slúži jednoduchý štruktúrovaný rozhovor s pacientom alebo sa môžu využiť rôzne dotazníkové skórovacie nástroje štandardne používané aj pri iných formách KP a demencie, ako sú Bristolská škála aktivít denného života (Bristol Activities of Daily Living Scale, BADLS), Bayerova škála aktivít denného života, Dotazník aktivít denného života alebo dotazník funkčného stavu pacienta (Functional Assessment Questionnaire, FAQ), Dotazník na hodnotenie disability pri demencii (Disability Assessment for Dementia, DAD) (Gauthier et al., 1994; Bucks et al., 1996; Gauthier et al., 1997; Hindmarch et al., 1998; Teng et al., 2010).

Neurozobrazovacie vyšetrenia

Zlatým štandardom spomedzi zobrazovacích metodík je vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou (MRI), ktorá slúži na objektivizáciu prítomnosti akútnych ischemických zmien mozgu a zároveň na posúdenie prítomnosti starších post-ischemických zmien mozgu (kortiko-subkortikálne, lakunárne infarkty mozgu), známkov tzv. silent stroke zmien vo forme hyperintenzít bielej hmoty (white matter hyperintensities, WMHs) mozgu pri mikroangiopatii (small vessel disease, SVD) a prípadne známkov cerebrálnej amyloidovej angiopatie (mikrokrvácania) (Heiss et al., 2016). Je známe, že u pacientov s vyššie uvedenými chronickými vaskulárnymi zmenami sú kompenzačné schopnosti mozgu po CMP redukované a riziko rozvoja PSCI v následnom období sa tým zvyšuje (Cui et al., 2024). Na posúdenie závažnosti SVD zmien sa najčastejšie používa Fazekasova škála (Kaushik et al., 2021).

Vylúčenie inej než vaskulárnej etiológie kognitívnej poruchy

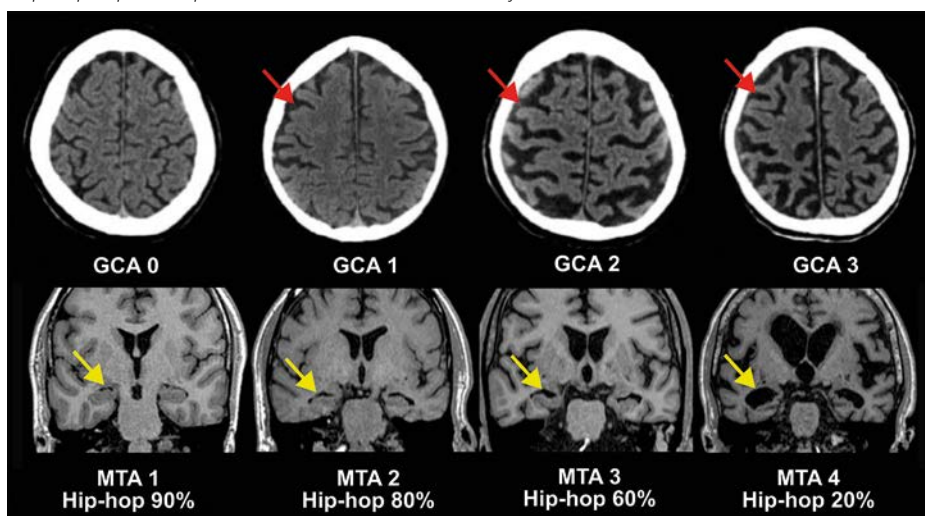
Na stanovenie čo najpresnejšej diagnózy PSCI je potrebné vylúčiť iné nevaskulárne príčiny KP. Patrí k nim Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, tumory mozgu, sclerosis multiplex, encefalitída, toxo-metabolické ochorenia, depresia a niektoré druhy liekov.

Na základe anamnézy, heteroanamnézy a kognitívneho vyšetrenia je možné predpokladať podiel Alzheimerovej patológie v predchorobí, ak je u pacienta prítomný charakteristický patognomický profil KP s dominantným postihnutím pamäti (postupné, pozvoľné zhoršovanie), poruchy reči, motorických funkcií a percepcie (Weintraub et al., 2012).

Pri neurologickom vyšetrení je potrebné zamerať sa aj na známky parkinsonizmu, ktoré by svedčili o neurodegeneratívnej etiológii pri Parkinsonovej chorobe, eventuálne o inej forme demencie, akou je demencia s Lewyho telieskami (Cao et al., 2020).

Pri hodnotení výsledkov z MRI vyšetrenia mozgu sa majú zohľadňovať aj známky, ako je atrofia mozgu sprevádzajúca možný neurodegeneratívny proces. Podľa neuropatologických štúdií je podiel zmiešanej KP typu vaskulárna/Alzheimerova patológia (Mixed Vascular-Alzheimer Dementia, MVAD) na úrovni 22–35% a s vekom jej výskyt narastá (Custodio et al., 2017). Avšak tieto pozorovania neznamenajú, že pacienti s čisto vaskulárnou etiológiou neexistujú. Potvrdila to aj štúdia na pacientoch v geriatrickom veku spĺňajúcich klinické kritériá pre VCI, pričom až u 68% z nich bola detegovaná čisto vaskulárna etiológia (Lee et al., 2011). Patológiu Alzheimerovho typu je možné posúdiť podľa atrofie mozgu zobrazenej pri MRI vyšetrení, hodnotí sa atrofia hipokampov za pomoci vizuálnych posudzovacích škál, ako sú Scheltenova škála alebo Škála globálnej kortikálnej atrofie (Global Cortical Atrophy Scale, GCA) (van de Pol et al., 2006; Jaroengarmsamer et al., 2023). Atrófiu hipokampov umožňuje hodnotiť aj rýchla vizuálna semikvantitatívna škála, tzv. Hip-hop skóre (Hippocampal Horn Percentage), ktoré vyjadruje percentuálne (čím nižšia hodnota, tým väčšia atrofia) veľkosť hipokampov (obrázok 4). Škála je dostupná aj online (<https://www.abadeco.cz/pro-odborniky/vizualni-skaly-hip-hop-a-pas-na-ct-mr-mozku>) (Zach et al., 2020; Silhan, Pashkovska et Bartos, 2021).

Obr. 4. Ukážka vizuálneho posúdenia atrofie mozgu pomocou Global Cortical Atrophy (GCA) škály, Scheltenovej škály atrofie mediálneho temporálneho laloka (MTA) a Hippocampal Horn Percentage škály (Hip-hop) (upravené podľa Malleta et al., 1990; Mendonça et al., 2016; Nasredine et al., 2005)



Tab. 1. Zoznam sekundárnych príčin kognitívnej poruchy a demencie (upravené podľa Nys et al., 2007; Pais et al., 2020)

Potenciálne liečiteľné reverzibilné príčiny kognitívnej poruchy	
Štrukturálne lézie mozgu	normotenzný hydrocefalus
	subdurálny hematóm
	mozgové tumory
	post-kontúzne lézie
Nutričné deficiencie	hypovitaminóza B12
	hypovitaminóza folátov
	hypovitaminóza niacínu a tiamínu
Endokrinopatie*	hypotyreóza
	hypertyreóza
	ochorenie nadobličiek
	ochorenie hypofýzy
Infekčné ochorenia*	meningitída
	abscesy mozgu
	neurosifylis
	neuroborelióza
Systémové ochorenia spojiva*	systémový lupus erytematosus
	sarkoidóza
	vaskulitída
Spánkové poruchy	insomnia a spánková deprivácia
	chronické obštrukčné apnoe
Toxické príčiny*	ťažké kovy, lieky
Psychiatrické príčiny	depresia sichizofrénia

Príčiny označené * sa vyšetrujú iba v klinicky relevantných prípadoch.

Vylúčené, resp. zohľadnené by mali byť tiež sekundárne potenciálne liečiteľné reverzibilné príčiny KP, ktoré sú zhrnuté v tabuľke (Malleta, 1990). Osobitne vyzdvihujeme vyšetrenie depresie u pacientov po CMP, ktoré

je odporúčané aj v diagnosticko-liečebných štandardoch AHA/ASA (Powers et al., 2019).

Stanovenie rizika rozvoja PSCI

Riziko možného rozvoja PSCI v následnom období po CMP (zvyčajne do 1 roka) je možné stanoviť na základe informácií získaných anamnesticky, laboratórne a psychometrickým, ako aj neurozobrazovacím vyšetrením.

K dispozícii sú skórovacie škály, ktoré zohľadňujú najvýznamnejšie rizikové faktory vzniku PSCI. Patrí k nim škála označovaná ako CHANGE (maximálne možné skóre 17 bodov), ktorá využíva spoľahlivé a ľahko dostupné klinické údaje, ako sú prítomnosť chronických lakunárnych lézií mozgu, WMHs, vek, prítomnosť akútnej ischemie mozgu (inej než lakunárnej), prítomnosť globálnej kortikálnej atrofie a úroveň vzdelania v rokoch. Celkové dosiahnuté skóre vyššie než 7 bodov predikuje vysoké riziko rozvoja PSCI (Chander et al., 2017). Existujú však aj iné škály, ktoré je možné použiť, ako SIGNAL2 risk score, GRECogVASC cognitive risk score alebo najnovšia DREAM-LDL škála, zohľadňujúca aj koncentráciu celkového cholesterolu (cChol), pri ktorej vývoji a validácii sa zistilo, že koncentrácia cChol v rozmedzí 1,8 mmol/l až 2,5 mmol/l predstavuje protektívny faktor rozvoja PSCI (Kandiah et al., 2016; Godefroy et al., 2018; Dong et al., 2021).

Na základe skorého vyšetrenia kognitívnych funkcií MoCA testom je podľa niektorých autorov tiež možné predikovať riziko rozvoja PSCI. Ukázalo sa, že u pacientov s MoCA má

skóre nižšie ako 23 bodov zvýšené riziko rozvoja PSCI (Salvadori et al., 2022).

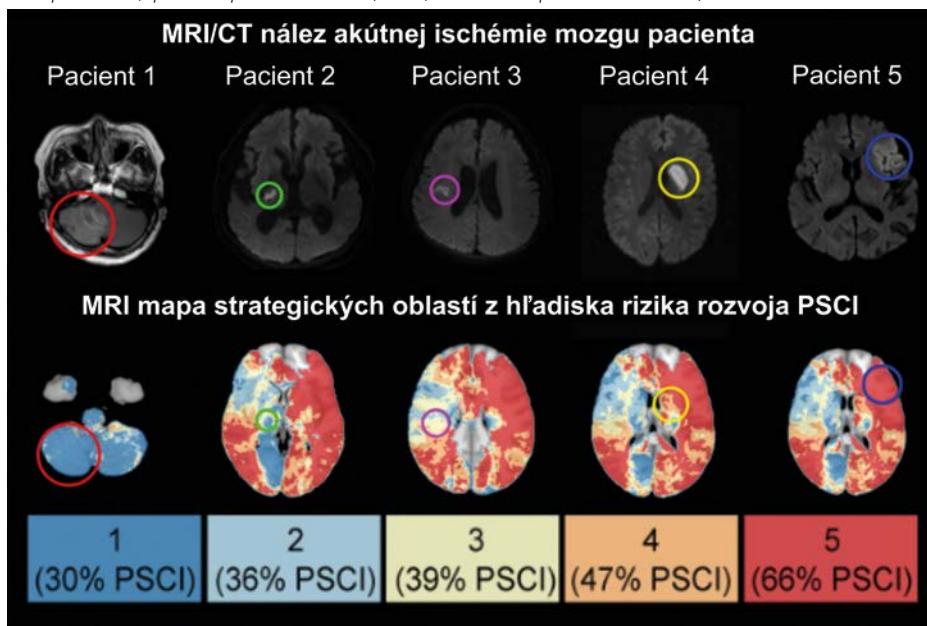
Iným celkom efektívnym spôsobom je predikcia rizika PSCI pomocou lokalizácie akútnej ischemickej lézie na MRI alebo CT vyšetrení. Umožňuje to pomerne nový predikčný nástroj založený na dátach získaných od robustnej vzorky pacientov po CMP. Hodnotenie je jednoduché a zakladá sa na porovnaní lokalizácie akútnej ischemickej lézie pacienta so strategickou oblasťou (mapou) v databáze, pričom bolo definovaných niekoľko oblastí mozgu asociovaných s rôznym percentuálnym rizikom rozvoja PSCI (do jedného roka od CMP) (Weaver et al., 2021). Tento nástroj je dostupný aj v online verzii na stránke (<https://metavcimap.org/features/software-tools/location-impact-score/>) a je možné ho využívať v klinickej praxi (obrázok 5).

Liečba

Nefarmakologické intervencie

K základným princípom nefarmakologickej prevencie vzniku a progresie KP patria pohybové a dietetické intervencie a kognitívny tréning. V rámci pohybových intervencií sa odporúča aeróbne cvičenie vo forme rýchlej chôdze, behu, plávania, bicyklovania, korčuľovania, bedmintonu, tenisu aerobiku alebo zumbi, a to všetko samozrejme so zreteľom na somatické rezervy a klinický stav pacienta po CMP. Dôležité je postupné zvyšovanie objemu a intenzity aeróbnej pohybovej aktivity. Začať možno s akumulovanou dennou dávkou 30 minút aktivity s nízkou intenzitou, ktorú možno rozdeliť na dva 15-minútové alebo tri 10-minútové intervaly. Pri nízkej intenzite záťaž by nemalo dochádzať k respiračnému diskomfortu. Tepová frekvencia, by sa mala pohybovať medzi 40–60 % maximálnej individuálnej tepovej frekvencie. Objem aeróbnej aktivity by sa mal v priebehu 6 týždňov zvýšiť na 60 minút a postupne je možné zvyšovať aj intenzitu záťaž (Baker et al., 2010; Erickson et al., 2019). Druhou formou pohybovej intervencie je anaeróbne cvičenie, teda silový tréning. Sila a hmota svalu sa spravidla zvyšuje pri aktivite s vyššou záťažou, ktorá by mala už na začiatku tréningového procesu dosahovať aspoň 50 % maximálnej sily (jednorazového maxima). Pri takejto záťaži by mal pacient vykonať v jednej sérii 8–12 opakovaní. Minimálne

Obr. 5. Vizualný predikčný nástroj na stanovenie rizika rozvoja PSCI podľa lokalizácie akútnej ischemickej lézie pacienta (upravené podľa Rost et al., 2022, voľne dostupné v online verzii)



v iniciálnej fáze silového tréningu je dôležitá podpora a vedenie skúseného trénera či fyzioterapeuta. Na začiatku možno uskutočniť 1–2 série po 10–12 cvikov so zameraním na ich správne vykonanie. V úvodných 4 až 6 týždňoch postačuje vykonávať po jednej sérii z každého cviku na veľké svalové skupiny. U začiatočníkov môže aj relatívne malý objem silových cvičení viesť k významným pozitívnym zmenám. V priebehu ďalších 4 až 6 týždňov je možné zvýšiť počet sérií pre každú svalovú skupinu na 2 až 3. Pacienti by mali vykonávať 2–3 tréningy do týždňa. Dôležité je pritom progresívne zvyšovanie záťaže (Bayles et al., 2018; Erickson et al., 2019).

V rámci dietetických intervencií existujú veľmi presvedčivé literárne dôkazy o efektívnosti komplexných stravovacích vzorov vo forme pestrých jedálnych lístkov. Za najúčinnější sa považuje mediteránsky vzor stravovania. Mediteránske jedlá podľa Mediterranean Diet Foundation by mali obsahovať nasledujúce komponenty: olivový olej (v každom jedle), ovocie (> 2 porcie v každom jedle), zelenina (> 2 porcie v každom jedle), chlieb a obilniny (1–2 porcie v každom jedle), strukoviny (> 2 porcie týždenne), orešky (1–2 porcie denne), ryby a morské plody (> 2 porcie týždenne), vajíčka (2–4 porcie týždenne), hydina (2 porcie týždenne), mliečne výrobky (2-krát denne). Naopak pri stravovaní by sa mala obmedziť konzumácia červeného mäsa (< 2-krát týždenne) a sacharidov (< 2-krát týždenne) (Bach-Faig et al., 2011; Davis et al., 2015).

Kognitívny tréning spočíva v tréningu deficitných domén kognitívnych funkcií a podpore, resp. posilňovaní zachovaných domén kognitívnych funkcií. Viesť by ho mal skúsený psychológ vo forme individuálnych alebo skupinových tréningov. Pacienti by mali byť zároveň inštruovaní a tréningu tak, aby boli schopní kognitívne cvičenia vykonávať na dennej báze aj v domácom prostredí. Téma nefarmakologických intervencií predstavuje komplexnú problematiku a vyžaduje si spoluprácu rôznych špecialistov. Detailné princípy nefarmakologických intervencií v prevencii vzniku a progresie KP sú dostupné na stránke Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky v sekcii Štandardné postupy vo forme platného preventívneho postupu „Odporúčaný postup pre výkon prevencie: Nefarmakologická prevencia a liečba neurodegeneratívnych ochorení. Pohybové, kognitívne a nutričné intervencie v prevencii demencií“ (Preventívne postupy MZSR, 2021).

Farmakologická liečba

Možnosti farmakologickej liečby PSCI sú v súčasnosti veľmi obmedzené. Jednou z dostupných foriem je extrakt z Ginkgo biloba EGb761, ktorý uvádzajú aj medzinárodné odporúčania pre liečbu VCI, ako aj PSCI, a to v dávke 240 mg raz denne s úrovňou dôkazov 2A (Kandiah et al., 2019). Ako možná off-label liečba sa v literatúre udáva donepezil, rivastigmín, galantamín alebo memantín. Vyšší efekt je

možné dosiahnuť tiež kombináciou spomínaných prípravkov (Zhan et al., 2021). Publikované metaanalýzy preukázali účinnosť kombinácie EGb761 s iným liečivom pri PSCI do 3 mesiacov od začatia liečby a pozitívny efekt kombinácie inhibítorov acetylcholinesterázy u pacientov s PSCI čisto vaskulárnej etiológie. Ich spojenie s EGb761 môže viesť k zlepšeniu kognitívneho výkonu a zmierneniu neuropsychiatrických príznakov, ako sú úzkosť, depresia a behaviorálne poruchy (Kim et al., 2020; Zhan et al., 2021; García-Alberca et al., 2022).

Inou z farmakologických možností je vinpocetín, látka s komplexným pôsobením, zlepšujúca cerebrálnu mikrocirkuláciu, metabolizmus mozgu a reologické vlastnosti krvi. Výsledkom je cerebroprotektívny účinok vinpocetínu. Liečba vinpocetínom môže byť prínosná pre pacientov s neuropsychiatrickými prejavmi po CMP. U pacientov užívajúcich vinpocetín bolo tiež zaznamenané významné zlepšenie v denných aktivitách, zlepšenie klinických príznakov cerebrovaskulárneho ochorenia malo pozitívny vplyv na náladu, pričom vinpocetín preukázal bezpečný a dobre tolerovaný profil (Valikovics et al., 2012; Zhang et al., 2018).

Liečba PSCI by mala byť komplexná. Je potrebné liečiť nielen KP, resp. PSCI, ale aj neuropsychiatrické symptómy a kardiovaskulárne rizikové faktory v rámci sekundárnej prevencie recidívy CMP. Potrebné je tiež riešiť prípadnú obezitu, hypotyreózu, hypovitaminózu B12, nikotinizmus a alkoholizmus. Súčasťou liečby by mala byť aj fyzioterapia a rehabilitácia (Powers et al., 2019). Nemalo by sa zabúdať na redukciu užívania liekov, ktoré potenciálne zhoršujú kognitívne funkcie (najčastejšie pamäť a pozornosť). Ide predovšetkým o lieky zo skupiny anxiolytík a sedatív (alprazolam, bromazepam, oxazepam a diazepam), anticholinergiká (biperiden), antikonvulzív (lacosamid, valproát a levetiracetam), hypnotík (eszopiklon, zolpidem a zopiklon) a opioidov (tramadol, fentanyl a oxykodón) (Kristensson et al., 2021; Chippa et al., 2023).

Diskusia

Téma KP po CMP je nepochybne veľkým medicínskym problémom, ktorý si zaslúži pozornosť odbornej spoločnosti. Literárnych údajov na túto tému je čoraz viac, no napriek tomu stále neexistuje jednotné a jasné usmer-

- ✓ 3x denně 10 mg¹
- ✓ Zlepšuje cerebrální mikrocirkulaci¹
- ✓ Nevývolává steal-effect¹

VINPOCETINE®
Cavinton
Forte

Vážená paní doktorko, Vážený pane doktore,
 připravili jsme pro Vás **akreditovanou přednášku** na téma:

Závratě aneb “A přece se točí”

V přednášce naleznete **zajímavé kazuistiky a praktické rady k diagnostice závratí.**

Odborný garant projektu prim. MUDr. Petra Gregorová

2
 kredity

Symptomatická léčba cerebrovaskulárních poruch různého původu¹



Poruchy koncentrace



Tinnitus

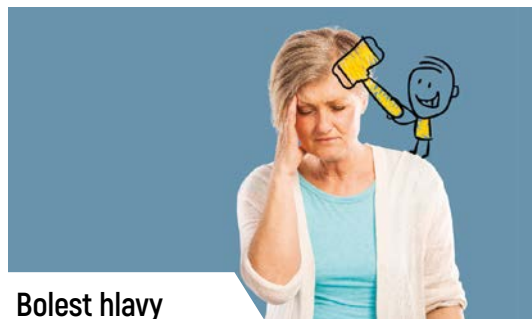


Zapomínání

Odkaz na přednášku:



<https://cavinton.slideslivehealth.cz/>



Bolest hlavy



Vertigo

Zkrácená informace o přípravcích CAVINTON, CAVINTON FORTE, CAVINTON 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok Složení: jedna tableta obsahuje vinpocetinum 5 mg nebo 10 mg, jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje vinpocetinum 5 mg. **Indikace:** Cavinton, Cavinton Forte: symptomatická léčba cerebrovaskulárních poruch různého původu: ischemická hypoperfuze, různé formy ischemických hypoperfuzních stavů, vaskulární demence. Snížení psychických a neurologických následků poruchy prokrvení mozku. **Cavinton v infuzi:** u dospělých a dospívajících k léčbě následků cirkulačních poruch centrálního nervového systému, k léčbě psychických i neurologických příznaků oběhových poruch CNS (poruch paměti, afázie, apraxie, motorických poruch, závratí, bolestí hlavy atd.), při všech formách akutní i chronické insuficience mozkových cév, v oftalmologii k léčbě vaskulárních poruch chorioidy a sítnice, pro léčbu degenerace makuly a sekundárního glaukomu vyvolaného parciálními trombózami a cévními uzávěry, v otologii k léčbě sluchových poruch vaskulárního nebo toxického (iatrogenního) původu, senzorineurální ztráty sluchu a závratě labyrintového původu. **Dávkování:** Cavinton, Cavinton Forte: obvykle se užívá třikrát denně 5–10 mg (15–30 mg). Tablety se užívají vždy po jídle. Nemocní s renálním nebo jaterním onemocněním mohou být léčeni obvyklými dávkami. **Cavinton v infuzi:** doporučená úvodní dávka je 20 mg denně (2 ampule se naředí do 500–1000 ml infuzního roztoku). U závažných případů je možné podat na začátku léčby infuzi třikrát denně 10 mg. V případě potřeby je možné denní dávku postupně zvyšovat až na 1 mg/kg tělesné hmotnosti, rozdělené do tří dávek s intervalem 5–6 hodin. Cavinton koncentrát pro infuzní roztok není doporučen pro děti. Způsob podání: infuzní roztok se podává pomalou i.v. infuzí po dobu 2 hodin. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na složky přípravku. Tablety obsahují laktosu. **Cavinton v infuzi:** akutní fáze hemoragického iktu, závažná arytmie, krvácivé stavy a těžká forma ischemické choroby srdeční. **Upozornění:** Cavinton, Cavinton Forte: doporučuje se kontrolovat EKG u nemocných se syndromem prodloužení QT intervalu nebo při současně léčbě přípravky, které mohou prodloužit úsek QT vyvolat. **Cavinton v infuzi:** v přípravku obsažený sorbitol je třeba vzít v úvahu u pacientů s diabetem. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy by tento přípravek neměli užívat. V přípravku obsažený benzylalkohol může způsobit toxické a anafylaktické reakce. **Těhotenství a kojení:** podávání v těhotenství a kojení je kontraindikováno. **Nežádoucí účinky:** Cavinton, Cavinton Forte: méně časté: euforická nálada, bolest hlavy, závrať, somnolence, hypotenze, nevolnost, pocit sucha v ústech, abdominální diskomfort, pocit tepla, pokles krevního tlaku, zvýšení systolického tlaku, pokles diastolického tlaku, abnormální rychlost sedimentace červených krvinek. **Cavinton v infuzi:** může vyvolat přechodně kardiovaskulární poruchy (mimá hypotenze, tachykardie nebo extrasystoly). **Interakce:** doporučuje se opatrnost při současném podávání vinpocetinu s léky působícími na CNS, s antiarytmiky a při antikoagulační léčbě. **Cavinton v infuzi:** je chemicky inkompatibilní s heparinem, proto se s ním nesmí mísit v jedné injekční stříkačce nebo infuzní soupravě, ani se vinpocetin nesmí injekčně podávat pacientovi léčenému heparinem. **Balení:** CAVINTON 50 tablet v blistru, CAVINTON FORTE 30 a 90 tablet v blistru. Cavinton koncentrát pro infuzní roztok: 10 nebo 5 ampulí po 2 ml. **Držitel registrace:** Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko. **Datum schválení:** CAVINTON 21.8.1992, CAVINTON FORTE 13. 6. 2007, CAVINTON KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK 21. 08. 1992. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se se Souhrnem informací o přípravku.

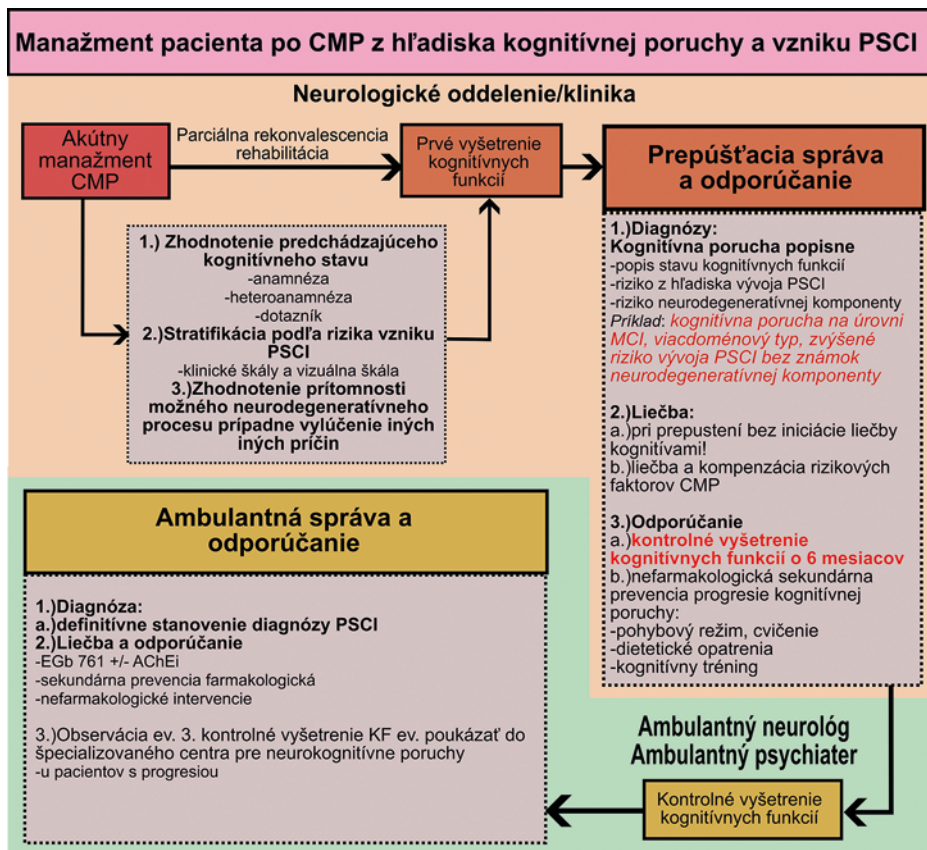
Reference: 1. SPC přípravku Cavinton Forte

GEDEON RICHTER

Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o.
 Na Strži 63, 140 00 Praha 4

KEPD/DAFMRD

Obr. 6. Nemocničný neurológ (aj v spolupráci s psychológom) by mali realizovať prvé vyšetrenie kognitívnych funkcií vrátane posúdenia pre-existujúceho kognitívneho stavu pacienta, stratifikovať riziko PSCI a zhodnotiť možnú koincidenciu inej etiológie. Výsledky a odporúčania by mali byť detailne uvedené v prepúšťacej správe. Správa by mala obsahovať diagnózy (napr. KP, úroveň a typ KP, riziko z hľadiska rozvoja PSCI), ďalej liečbu (sekundárna prevencia CMP). Farmakoterapia KP by nemala byť v tejto fáze ešte iniciovaná. Súčasťou by malo byť odporúčanie následnej kontroly kognitívnych funkcií o 6 mesiacov. Ambulantný neurológ, psychiater, prípadne v spolupráci s psychológom potom realizuje kontrolné vyšetrenie kognitívnych funkcií a stanoví prítomnosť PSCI definitívne. Vedľa sekundárnej prevencie CMP a nefarmakologických intervencií PSCI navrhne možnú farmakoterapiu KP, v prípade potreby navrhne ďalšie kontrolné vyšetrenie kognitívnych funkcií (upravené podľa autorov článku)



nenie pre komplexný diagnostický a terapeutický manažment týchto pacientov. Úroveň dôkazov pre diagnostiku a liečbu PSCI je podľa ESO (European Stroke Organisation) a EAN (Europe Academy of Neurology) v súčasnosti veľmi nízka až nízka a sú potrebné ďalšie randomizované kontrolované štúdie (Quin et al., 2021). Problémom je značná heterogenita protokolov epidemiologických, diagnostických a liečebných štúdií. Jednotlivé štúdie sa líšia v načasovaní kognitívneho vyšetrenia, použitej klasifikácii VCI a PSCI, type použitého psychometrického nástroja a v rôznej vzorke pacientov z hľadiska veku pacientov,

predchádzajúceho kognitívneho statusu, typu CMP a detekcie prítomnosti inej ako vaskulárnej patológie. Nízka úroveň dôkazov, nedostatočné dáta pre manažment a absencia jasných usmernení pre diagnostiku a liečbu PSCI však neznamená, že sa o týchto pacientov netreba zaujímať. Je žiaduce venovať sa tejto problematike intenzívnejšie, pričom manažment pacientov sa nekončí na záver hospitalizácie, ale mal by pokračovať v ambulantnej sfére, a to spoluprácou ambulantných neurológov, psychiatrov a psychológov (obrázok 6).

Uvedomujeme si, že uvedený postup vo vyšetrení kognitívnych funkcií má svoje

úskalia, ktoré je však potrebné prekonať. V prvom rade nie u každého pacienta je možné realizovať vyšetrenie pomocou MoCA testu. Ide o nespolupracujúcich pacientov (hlavne na jednotkách intenzívnej starostlivosti), pacientov s fatickou poruchou alebo pacientov s pre-existujúcou ťažkou neurokognitívnu poruchou. Existujú tiež určité pravidlá administrácie MoCA testu (niekoľkostranový návod na uniformné a správne vykonanie testu), ktoré je potrebné dodržiavať, čo si vyžaduje absolvovanie certifikovaného spoplatneného online školenia. V záujme zvýšenia efektivity skríningu KP by mohli mať v akútnej, resp. subakútnej fáze po CMP praktické využitie certifikované testy, ako ALBA (Amnesia Light and Brief Assessment) a POBAV (Pojmenování obrázků a jejich vybavení), ktoré navrhli autori z Českej republiky (Bartoš, 2022). Druhou skutočnosťou je, že nie u každého pacienta po CMP sa podarí realizovať kontrolné kognitívne vyšetrenie o niekoľko mesiacov po prepustení, a to z dôvodu straty kontaktu s pacientom, straty motivácie pacienta alebo z dôvodu zlyhania logistiky a organizácie manažmentu pacienta, buď na úrovni nemocnice, alebo ambulantnej starostlivosti.

Záver

Kognitívna porucha negatívne ovplyvňuje bežný, ako aj profesijný život pacientov po CMP a predstavuje tak významný medicínsky, sociálny a ekonomický problém. Napriek týmto skutočnostiam a odporúčaniam medzinárodných odborných pracovných skupín sa skrínung KP u pacientov po CMP rutinne nevykonáva na všetkých neurologických pracoviskách. Manažment pacienta z hľadiska výskytu KP po CMP by sa mal začať už počas hospitalizácie a mal by ďalej pokračovať formou ambulantnej starostlivosti. Vyžaduje si častokrát multidisciplinárny prístup, ktorý zahŕňa neurológa, psychiatra, všeobecného lekára, psychológa, fyzioterapeuta, logopéda, výživového asistenta a prípadne sociálneho zdravotníckeho pracovníka.

LITERATÚRA

1. Aggleton JP, O'Mara SM. The anterior thalamic nuclei: core components of a tripartite episodic memory system. *Nature reviews. Neuroscience.* 2022;23(8):505-516.
 2. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA.* 2019;322(16):1589-1599.
 3. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14:2274-2284.
 4. Baker LD, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol.* 2010;67(1):71-9.
 5. Barbay M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence in Post-Stroke Neurocognitive Disorders in Hospital-Based Studies. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 2018;46(5-6):322-334.
 6. Bartoš A. Inovativní a původní české kognitivní testy Amne-

- sia Light and Brief Assessment a Pojmenování obrázků a jejich vybavení a vyšetřovací metody v diagnostice kognitivních poruch a demenci. *Med. praxi*. 2022;19(1):50-57.
7. Bayles MP, Swank AM, eds. [American College of Sports Medicine]. ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription. *Wolters Kluwer*. 2018. ISBN 13:978-1-4963-3907-2.
8. Beekly DL, et al. The National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) database: the Uniform Data Set. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2007;21(3):249-258.
9. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The stroke recovery and rehabilitation roundtable taskforce. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2017;31:793-799.
10. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, et al. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 1997;17(1):353-62.
11. Bucks RS, Ashworth DL, Wilcock GK, Siegfried K. Assessment of activities of daily living in dementia: development of the Bristol Activities of Daily Living Scale. *Age Ageing*. 1996;25:113-120.
12. Cao Q, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2020;73(3):1157-1166.
13. Coen RF, et al. Strengths and Limitations of the MoCA for Assessing Cognitive Functioning: Findings From a Large Representative Sample of Irish Older Adults. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2016;29(1):18-24.
14. Cui L, Hong H, Wang S, et al. Small vessel disease and cognitive reserve oppositely modulate global network redundancy and cognitive function: A study in middle-to-old aged community participants. *Hum Brain Mapp*. 2024;45(5):e26634.
15. Custodio N, Montesinos R, Lira D, et al. Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):364-370.
16. Davis C, et al. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*. 2015;7(11):9139-53.
17. Demeyere N. Acute post-stroke screening for a cognitive care pathway. *The Lancet. Healthy longevity*. 2024;5(1):e4-e5.
18. Dhakal A, Bobrin BD. Cognitive Deficits. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
19. Diagnostické štandardy MZSR. Dostupné na: https://www.health.gov.sk/Zdroje/?Sources/dokumenty/SDTP/standardy/Nove/psychiatria-Demencia_pri_Alzheimerovej_chorobe.pdf.
20. Dong Y, Ding M, Cui M, et al. Development and validation of a clinical model (DREAM-LDL) for post-stroke cognitive impairment at 6 months. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(17):21628-21641.
21. Douiri A, et al. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke*. 2013;44(1):138-45.
22. Erickson KI, Hillman C, Stillman CM, et al. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE*. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1242-1251.
23. Evans MDR, Kelley P, Kelley J. Identifying the Best Times for Cognitive Functioning Using New Methods: Matching University Times to Undergraduate Chronotypes. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:188.
24. Friedman NP, Robbins TW. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):72-89.
25. García-Alberca JM, Mendoza S, Gris E. Benefits of Treatment with Ginkgo Biloba Extract EGB 761 Alone or Combined with Acetylcholinesterase Inhibitors in Vascular Dementia. *Clin Drug Investig*. 2022;42(5):391-402.
26. Gauthier L, Gelinás I, McIntyre M, et al. Disability Assessment for Dementia (DAD) user's guide. 1994.
27. Gauthier S, Gelinás I, Gauthier L. Functional disability in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 1997;9(Suppl 1):163-165.
28. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820.
29. Godefroy O, Yaiche H, Taillia H, et al., and GRECogVASC Study Group. Who should undergo a comprehensive cognitive assessment after a stroke? A cognitive risk score. *Neurology*. 2018; 91:e1979-87.
30. Heiss WD, Rosenberg GA, Thiel A, et al. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. *BMC Med*. 2016;14(1):174.
31. Hindmarch I, Lehfeld H, de Jongh P, Erzigkeit H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9(Suppl 2):20-26.
32. Chander, Russell J, et al. Development and validation of a risk score (CHANGE) for cognitive impairment after ischemic stroke. *Scientific reports*. 2017;7(1):12441.
33. Chaves MLF, Godinho CC, Porto CS, et al.; Group Recommendations in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia of the Brazilian Academy of Neurology. Cognitive, functional and behavioral assessment: Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):153-166.
34. Chippa V, Roy K. Geriatric Cognitive Decline and Polypharmacy. StatPearls. StatPearls Publishing. 2023.
35. Chiti G, Pantoni L. Use of Montreal Cognitive Assessment in patients with stroke. *Stroke*. 2014;45(10):3135-40.
36. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3326-3344.
37. Jaroennarmsamer T, Benali F, Fladt J, et al; ESCAPE-NAI Investigators. Cortical and Subcortical Brain Atrophy Assessment Using Simple Measures on NCCT Compared with MRI in Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023.
38. Jokinen H, Kalska H, Mäntylä R, et al. Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):28-33.
39. Jorm AF, Scott R, Cullen JS, et al. Performance of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening test for dementia. *Psychol Med*. 1991;21:785-90.
40. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862:915-925.
41. Kandiah N, Chander RJ, Lin X, et al. Cognitive Impairment after Mild Stroke: Development and Validation of the SIGNAL2 Risk Score. *J Alzheimers Dis*. 2016;49:1169-77.
42. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGB 761®. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25(2):288-298.
43. Kaushik S, Vani K, Chumber S, et al. Evaluation of MR Visual Rating Scales in Major Forms of Dementia. *J Neurosci Rural Pract*. 2021;12(1):16-23. doi: 10.1055/s-0040-1716806.
44. Kim JO, Lee SJ, Pyo JS. Effect of acetylcholinesterase inhibitors on post-stroke cognitive impairment and vascular dementia: a meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(2):e0227820.
45. Kristenson JH, et al. Medications causing potential cognitive impairment are common in nursing home dementia units – a cross-sectional study. *Exploratory research in clinical and social pharmacy*. 2021;3:100054.
46. Kwok CS, Loke YK, Hale R, et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76:914-922.
47. Lee HB, DeLoatch CJ, Cho S, et al. Detection and management of pre-existing cognitive impairment and associated behavioral symptoms in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin*. 2008;24(4):723-36.
48. Lee JH, Kim SH, Kim GH, et al. Identification of pure subcortical vascular dementia using 11C-Pittsburgh compound B. *Neurology*. 2011;77(1):18-25.
49. Li J, Wang J, Wu B, et al. Association Between Early Cognitive Impairment and Midterm Functional Outcomes Among Chinese Acute Ischemic Stroke Patients: A Longitudinal Study. *Front Neurol*. 2020;11:20.
50. Lim JS, Lee JJ, Woo CW. Post-Stroke Cognitive Impairment: Pathophysiological Insights into Brain Disconnecto-
- me from Advanced Neuroimaging Analysis Techniques. *J Stroke*. 2021;23(3):297-311.
51. Lo EH, Rosenberg GA. The neurovascular unit in health and disease: introduction. *Stroke*. 2009;40:52-53.
52. Lo JW, et al. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups. *Neurology*. 2019;93(24):e2257-e2271.
53. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-65.
54. Makin SD, Turpin S, Dennis MS, Wardlaw JM. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):893-900.
55. Malletta GJ. The concept of reversible dementia. How unreliable terminology may impair effective treatment. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38:136-140.
56. Mendonça MD, Alves L, Bugalho P. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia Who is at Risk?: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2016;31(2):105-114.
57. Nasreddine ZS, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695-9.
58. Nys GMS, van Zandvoort MJE, de Kort PLM, et al. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5-6):408-16.
59. O'Sullivan MJ, et al. Cognitive Recovery After Stroke: Memory. *Stroke*. 2023;54(1):44-54.
60. Pais R, Ruano LP, Carvalho O, Barros H. Global Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in Community Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *Geriatrics (Basel)*. 2020;5(4):84.
61. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2016;22(2 Dementia):404-418.
62. Petersen SE, Sporns O. Brain Networks and Cognitive Architectures. *Neuron*. 2015;88(1):207-19.
63. Powers WJ, 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(12):e344-e418.
64. Preventívne postupy MZSR. Dostupné na: <https://www.standardnepostupy.sk/novy-zoznam-schvalenych-preventivnych-postupov-ppvpp/>.
65. Quinn TJ, et al. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment. *European journal of neurology*. 2021;28(12):3883-3920.
66. Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circ Res*. 2022;130(8):1252-1271.
67. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5-6):275-283.
68. Salvadori E, Cova I, Mele F, et al. Prediction of post-stroke cognitive impairment by Montreal Cognitive Assessment (MoCA) performances in acute stroke: comparison of three normative datasets. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(8):1855-1863.
69. Salvadori E, Pasi M, Poggesi A, et al. Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment. *J Neurol*. 2013;260(9):2220-7.
70. Sexton E, McLoughlin A, Williams DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur Stroke J*. 2019;4:160-71.
71. Sharma R, Mallick D, Llinas RH, Marsh EB. Early Post-stroke Cognition: In-hospital Predictors and the Association With Functional Outcome. *Front Neurol*. 2020;11:613607.
72. Schellekens MM, et al. Subacute cognitive impairment after first-ever transient ischemic attack or ischemic stroke in young adults: The ODYSSEY study. *European stroke journal*. 2023;8(1):283-293.

HLAVNÍ TÉMA

MANAŽMENT PACIENTA S KOGNITÍVNOU PORUCHOU PO CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODE

73. Silhan D, Pashkovska O, Bartos A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Hippocampo-Horn Percentage and Parietal Atrophy Score for Easy Visual Assessment of Brain Atrophy on Magnetic Resonance Imaging in Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;84(3):1259-1266.

74. Skrobot OA, et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. 2017;13(6):624-633.

75. Sulter G, Steen C, De KJ. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999;30:1538-1541.

76. Sweeney MD, Ayyadurai S, Zlokovic BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci*. 2016;19:771-783.

77. Teng E, Becker BW, Woo E, et al. Utility of the functional

activities questionnaire for distinguishing mild cognitive impairment from very mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(4):348-53.

78. Thiebaut de Schotten M, et al. Brain disconnections link structural connectivity with function and behaviour. *Nature communications*. 2020;11(1):5094.

79. Vakil E. Neuropsychological assessment: principles, rationale, and challenges. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2021;34(2):135-50.

80. van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, et al. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology*. 2006;66(2):236-238.

81. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van GJ. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-607.

82. Weaver NA, et al. Strategic infarct locations for post-stro-

ke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. *The Lancet. Neurology*. 2021;20(6):448-459.

83. Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4):a006171.

84. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147(9):1561-1564.

85. Zach P, Bartoš A, Lagutina A, et al. Easy Identification of Optimal Coronal Slice on Brain Magnetic Resonance Imaging to Measure Hippocampal Area in Alzheimer's Disease Patients. *Biomed Res Int*. 2020;2020:5894021.

86. Zhan M, Sun L, Liu J, et al. EGb in the Treatment for Patients with VCI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:878768.



Pro vás
a vaše pacienty
vysíláme
PODCASTY

NOVĚ:

**Kdy nám zdravotní
a sociální systém podává
pomocnou ruku?**

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



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

MIGRÉNA

OFF

ŽIVOT

ON

SÍLA* RYCHLOST** SETRVALOST*** V PROFYLAXI MIGRÉNY

vyepti® (eptinezumab)

* signifikantní snížení MMD vs. placebo^{2,3,5}, ** nástup účinku již od 1. dne⁴, *** i.v. aplikace jednou za 12 týdnů¹

▼ **Zkrácená informace o léčivém 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.

Název a léková forma: Vyepti 100 mg koncentrát pro infuzní roztok, Vyepti 300 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Léčivá látka:** Vyepti 100 mg koncentrát pro infuzní roztok: Jedna injekční lahvička koncentrátu obsahuje 100 mg eptinezumabu v 1 ml. Vyepti 300 mg koncentrát pro infuzní roztok: Jedna injekční lahvička koncentrátu obsahuje 300 mg eptinezumabu ve 3 ml. **Indikace:** Vyepti je indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří mají nejméně 4 migrenózní dny v měsíci. **Dávkování:** Doporučená dávka je 100 mg podávaných ve formě intravenózní infuze každých 12 týdnů. Některým pacientům může prospívat dávka 300 mg podávaná ve formě intravenózní infuze každých 12 týdnů. **Způsob podání:** Přípravek Vyepti je určen k intravenóznímu podání pouze po nařazení. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Kardiovaskulární riziko:** Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze (např. hypertenze, ischemická choroba srdeční) byli z klinických studií vyloučeni. U těchto pacientů nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti. **Závažná hypersenzitivita:** Byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktických reakcí, které se mohou objevit během několika minut po zahájení infuze. Většina hypersenzitivních reakcí se vyskytla během infuze a nebyla závažná. Pokud dojde k závažné hypersenzitivní reakci, je třeba podávání přípravku Vyepti okamžitě přerušit a zahájit vhodnou terapii. Pokud hypersenzitivní reakce není závažná, je pokračování v další léčbě přípravkem Vyepti na zvážení ošetřujícího lékaře s ohledem na poměr přínosu a rizika pro konkrétního pacienta. Tento léčivý přípravek obsahuje 40,5 mg sorbitolu v jednom ml a 0,15 mg polysorbátu 80 v jednom ml. Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (hereditary fructose intolerance, HFI) nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné. U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HFI. **Interakce:** Interakce eptinezumabu se současně podávanými léky, které jsou substráty, induktory nebo inhibitory enzymů cytochromu P450, se nepovažují za pravděpodobné. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Vyepti v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Je známo, že lidský IgG se v prvních dnech po porodu vylučuje do mateřského mléka a jeho koncentrace brzy poté klesá na nízké hodnoty; v důsledku toho nelze vyloučit riziko pro kojené dítě v tomto krátkém období. Po tomto období je možné zvážit použití eptinezumabu během kojení, pouze pokud je to klinicky indikováno. **Nežádoucí účinky:** Časté: Nazofaryngitida, hypersenzitivní reakce, reakce související s infuzí, únava. Méně časté: Anafylaktická reakce. **Předávkování:** V případě předávkování má být pacient léčen symptomaticky a podle potřeby mají být zavedena podpůrná opatření. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem a neprotřepávejte. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek Vyepti při uchovávání v původní krabičce při pokojové teplotě (do 25 °C) spotřebován do 7 dnů, jinak musí být zlikvidován. Pokud je uchováván při vyšší teplotě nebo po delší dobu, musí být zlikvidován. Po nařazení může být roztok uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) nebo v chladničce při teplotě 2 °C–8 °C. Po nařazení musí být infuze infuzního roztoku přípravku Vyepti podána do 8 hodin. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Vyepti 100 mg koncentrát pro infuzní roztok je k dispozici v balení po 1 injekční lahvičce k jednorázovému použití, Vyepti 300 mg koncentrát pro infuzní roztok je k dispozici v balení po 1 injekční lahvičce k jednorázovému použití. **Držitel rozhodnutí o registraci:** H.Lundbeck A/S, Ottilievej 9, 2500 Valby, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1599/001-003. **Datum poslední revize textu SPC:** 12. 9. 2024. **Datum poslední revize zkrácené informace:** 10. 2024. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis.** Přípravek Vyepti 100 mg koncentrát pro infuzní roztok je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek Vyepti 300 mg koncentrát pro infuzní roztok není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Předtím, než přípravek Vyepti předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách www.lundbeck.cz a www.sukl.cz.

Reference: 1. SPC Vyepti. 2. Ashina M et al. Cephalgia 2020;40:241-54. 3. Lipton RB et al. Neurology 2020;94:e1365-77. 4. Dodick DW et al. Headache 2020;60:2220-31. 5. Ashina M et al. Lancet Neurol 2022;21:597-607.

Lundbeck Czech Republic s.r.o.
Bozděchova 1840/7
150 00 Praha 5

CZ-WYEP-0040



Gepanty – nové molekuly v léčbě migrény

MUDr. Petra Migalová

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika FN Ostrava

Migréna je časté invalidizující onemocnění. Celosvětová prevalence migrény se odhaduje mezi 10–15 %. Migréna často propuká již v dětském věku, kdy je poměr dívek a chlapců kloněn k vyššímu počtu u chlapců, během puberty se pak počty vyrovnávají. S pokračujícím věkem se poměr kloní více k ženskému pohlaví. Nejvíce však postihuje dospělé v produktivním věku, kde již výrazně převažují ženy nad muži. V České republice je více než milion migreniků. Většina z nich trpí migrénou epizodickou, nejméně dvacet procent z nich pak trpí formou chronickou, která se významně odráží na kvalitě života nemocného i jeho rodiny. V léčbě migrény zažíváme v posledních letech revoluci. Máme k dispozici specifickou medikaci akutní i profylaktickou v různých formách podání.

Klíčová slova: migréna, akutní léčba, CGRP, gepanty, rimegepant.

Gepants – new molecules in migraine treatment

Migraine is a frequent disabling disease. The worldwide prevalence of migraine is estimated to be between 10–15%. Migraines often start already in childhood, when the ratio of girls to boys tends to be higher in boys, and during puberty the numbers even out. As age continues, the ratio leans more towards the female sex. However, it mostly affects adults of working age, where women already significantly outnumber men. There are more than a million migrainers in the Czech Republic. Most of them suffer from episodic migraine, while at least twenty percent of them suffer from the chronic form, which significantly affects the quality of life of the patient and her/his family. In recent years, we have experienced a revolution in the treatment of migraine. We have available specific acute and prophylactic medication in various forms of administration.

Key words: migraine, acute treatment, CGRP, gepants, rimegepant.

Migréna je třetí nejčastější neurologickou nemocí. Zároveň je i jednou z nejvíce handicapujících nemocí na světě (Nežádal, 2019). Podle amerických odhadů je migréna třetí nejzávažnější neurologickou nemocí ve vztahu k počtu let strávených v invaliditě. Léčba migrény je také finančně náročná, jak pro pacienta, tak pro pojišťovnu, tak pro zaměstnavatele.

Odhaduje se, že migrénou trpí miliarda lidí na celém světě. V České republice je přibližně kolem milionu pacientů s migrénou, z čehož nejméně 50 000 žen a mužů trpí migrénou chronickou.

U migrény se nejedná pouze o bolest, která pacienta paralyzuje. Nemocný zažívá i další nepříjemné projevy vegetativní, jako je fotofobie, fonofobie, osmofobie, nauzea

a zvracení. Souběžně s bolestí se objevuje i neschopnost soustředit se, někdy i potíže s výbavností slov a potíže s jemnou motorikou. Jednotlivý záchvat může až u 80 % pacientů předcházet předzvěstí záchvatu neboli prodrom (nápadné zívání, únava, chutě na sladké a jídlo, časté močení, žízeň, podrážděnost, agresivita, ztuhlost šíje, průjmy, přecitlivělost na světlo, kognitivní potíže) (Recobrt, 2021). Přibližně u 20–30 % migreniků může být před nástupem vlastního záchvatu přítomna aura (rozšiřující se skotomy, světélkující fosfémy, parestezie jednostranných končetin, neobratnost horní končetiny a jazyka, závratě, potíže s expresí, dysartrie, výjimečně ataxie). Migréna má kromě prožitku bolesti i složku periferní a složku centrální. Periferní složka se

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

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

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):466-469

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.073>

Článek přijat redakcí: 9. 9. 2024

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2024

MUDr. Petra Migalová

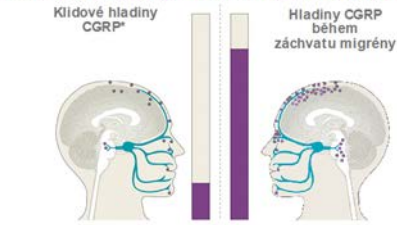
petra.migalova@fno.cz

Obr. 1. Plazmatické hladiny CGRP se během záchvatu migrény zvyšují; přeloženo podle Taylor D: *Monoclonal antibodies in the treatment of migraine*

Rimegepant – antagonist receptorů peptidu souvisejícího s genem pro kalcitonin¹

CGRP je důležitým mediátorem migrény a cílem při její léčbě.²⁻⁴

Plazmatické hladiny CGRP se během záchvatu migrény zvyšují.²⁻⁴



Převzato ze Schuster N, Rapoport A. *Neur* 2016

CGRP je peptidový neurotransmiter signalizující bolest a silný vazodilatátor.²

- Uvolňuje se ze senzoričích aferentních vláken trigeminu a spinálního jádra trigeminu.⁴

Studie prokázaly, že CGRP^{2,5}

- a jeho plazmatické hladiny jsou u osob s migrénou zvýšené během záchvatů migrény i mimo ně.
- a jeho infuze pacientům s migrénou může vyvolat záchvat migrény.

projevuje unilaterálním typem bolesti. Méně často jsou pak u migrény kraniální autonomní symptomy, jako lakrimace, zarudnutí oka, nazální kongesce, ptóza, otok víčka a pocení na čele nebo v obličeji (Berbanti et al., 2020). Tyto příznaky jsou typičtější pro jiné primární bolesti hlavy, u migrény se ale také mohou vyskytnout.

Centrálním a méně známým doprovodným projevem je kožní allodynie. Jev, který normálně nevyvolá bolest (kartáčování vlasů nebo dotyk na jiné části těla), u těchto lidí vyvolá bolestivý vjem v oblasti hlavy, někdy i celé poloviny těla. Nemocní si často myslí, že migrénu jim vyprovokovala bolest krční páteře. Na rozdíl od cervikálie však alldynie odezní po skončení vlastního záchvatu. Všechny tyto jevy významně ovlivňují život osobní, pracovní a sociální. Výrazně zhoršují vnímanou kvalitu života. Jako komorbidita migrény se objevuje bolest hlavy z nadužívání medikace (MOH), časté jsou i komorbidity psychiatrické (deprese, úzkost, insomnie).

Podle počtu záchvatů za měsíc migrénu dělíme na epizodickou (EM) a chronickou (CM). Při nízkofrekvenční migréně má nemocný záchvat 1–8x do měsíce. Vysokofrekvenční/frekventní migréna postihuje pacienty více než 8 dní s migrénou do měsíce, ale méně než 15x do měsíce. Při chronické migréně (CM) má pacient více než 15 dní za měsíc bolest hlavy, více než 8 záchvatů splňuje diagnostická kritéria migrény a jiná příčina bolesti hlavy byla vyloučena.

S počtem záchvatů se mění charakteristika bolesti, je tupější a tlakovější, často nemocné budí v noci ze spaní. Doprovodné příznaky ustupují. Pacient sahá po dalších a dalších analgetických, ty postupem času ztrácí účinnost.

Aby lék zabral, musí užít vyšší dávku nebo musí léky kombinovat. Neužije-li lék, rozbolí ho hlava. Vzniká sekundárně navozená bolest hlavy z nadužívání akutní medikace – medication overuse headache (MOH). Mnozí tito pacienti berou akutní léky již ráno po probuzení, preventivně z obavy z bolesti. MOH je definována užitím běžných analgetik ve více než 15 dnech za měsíc, u triptanů a kombinovaných analgetik je to 10 dní. Migréna zcela ovládá život nemocného.

Patofyziologie

Patofyziologie migrény stále i přes mnohé výzkumy není plně objasněna. Víme, že významnou roli v mechanismu neurovaskulárním a kortikálně se šířící deprese hrají vazoaktivní substance a neurotransmitery (O'Hare, Asher et Hibbard, 2021). CGRP (calcitonin gene related protein), neurokinin A, oxid dusnatý a substance P se uvolňují s perivaskulární nervovou aktivitou (Scuteri et Tonin, 2022). Pravděpodobně interagují se stěnou kapilár, což způsobuje vazodilataci, extravazaci proteinů a sterilní zánět (Guo et Cheng, 2021). Stimulace trigeminocervikálního komplexu je těmito látkami přenášena do thalamu a kortexu, které zaznamenávají bolest (Descheemaeker et al., 2022). Bylo pozorováno, že pacienti s migrénou mají sníženou funkci endogenních cest kontroly bolesti (Mungov et al., 2022). Proces bolesti hlavy tedy vyžaduje nejen aktivaci nociceptorů intrakraniálních struktur, ale i poruchu modulace. Od 80. let 20. století byl zkoumán vliv CGRP v patofyziologii migrény. Od roku 1988 je známo, že po podráždění trigeminovaskulárního systému dojde k uvolnění CGRP. Goadsby prokázal, že během migrenózního záchvatu dochází ke

změně hladiny CGRP (Goadsby, Edvinsson at Ekman, 1990) (Obr. 1). Lassen a kol. v roce 2002 vyvolali migrenózní záchvat infuzí CGRP u migreniků (Lassen et al., 2002). CGRP je klíčový mediátor senzitivace a iniciátor neurogenního zánětu a pravděpodobně hraje roli i v transformaci migrény epizodické ve formu chronickou (Edvinsson, Haanes et Warfvinge, 2019).

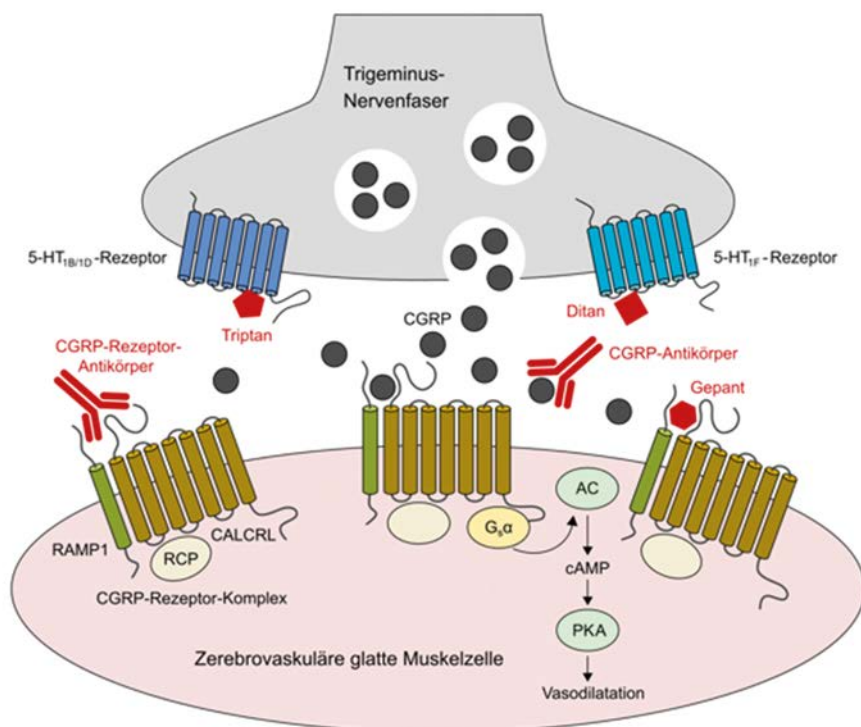
Předpokládá se, že dysregulace a nadměrná signalizace CGRP v periferním trigeminálním gangliu a trigeminálním nervu vede k hyperresponzivní neuronální signalizaci v aferentních neuronech snížením jejich aktivačního prahu a zvýšením excitability. Další potenciace a augmentace tohoto signálu mohou vést k přecitlivělosti k běžným migrenózním triggerům (Iyengar, Ossipov et Johnson, 2017). Podle současných studií intermitentního podávání antagonistů CGRP se zdá, že tyto senzibilizující příhody mohou být reverzibilní. Tyto léky narušují dysfunkční signalizaci CGRP, mohou snížit celkovou zátěž migrénou a působit preventivně proti chronifikaci migrény. Čím má pacient více záchvatů, tím je tento reverzibilní proces pomalejší (Lítalien et al., 2022).

Léčba akutní

Stálíci v akutní léčbě migrény jsou nesteroidní antiflogistika (NSAID) a triptany, v minulosti byly hojně užívány ergotaminy. Všechny tyto typy léků částečně zasahují do patofyziologické osy migrény.

NSAID zasahují do kaskády rozvoje sterilního zánětu, nejedná se tedy o specifická antimigrenotika. Jejich užití je spojeno s recurrencí bolesti a možnými nežádoucími účinky gastrointestinálními (krvácení do GIT) nebo kardiovaskulárními. Triptany jsou agonisty serotoninových receptorů 5HT_{1B/1D}. Ve svém principu zabraňují vazodilataci během migrény (Obr. 2). Efekt těchto léků nemusí být vždy dostatečný, jejich účinnost je časově omezená nebo není medikace plně tolerována. Při pozdním podání již lék není schopen účinně zastavit probíhající migrénu. Někteří pacienti jsou triptan refrakterní, tedy nefunguje jim žádný dostupný typ triptanu. Všechny tyto typy akutních léků s sebou také nesou riziko vzniku MOH. Navíc pacienti mají tendenci analgetika kombinovat, dle Ferrari běžný pacient kombinuje 3,8 léku (Ferrari et al., 2018).

Obr. 2. Migraine, targets for triptans, ditans, gepants



Obr. 3. Převzato z přednášky Nežádal T, Valkovič P: Rimegepant, pokrok v anti-CGRP terapii pro akutní i profylaktickou léčbu migrény, XIII. symposium o léčbě bolesti Brno 2023

Rimegepant blokuje receptor CGRP – může snížit bolest a příznaky během záchvatu migrény a snížit frekvenci migrény¹



Před příchodem triptanů byly využívány i ergotaminy, které měly dobrou účinnost, nicméně měly jako kombinované analgetikum vysoký potenciál vzniku MOH. Vzhledem k tomu, že vyráběné čípky obsahovaly i phenobarbital, bylo vysoké i riziko vzniku závislosti na barbiturátech. V současné době jsou již užívány marginálně.

Novinky v akutní léčbě

Od roku 2022 je na českém trhu dostupný revoluční lék, rimegepant. Je zástupcem gepantů, což jsou malé nepeptidové molekuly ve formě perorálních tablet nebo nazálního spreje, které fungují na principu blokády CGRP receptoru, čímž zabraňují vasodilataci bez

akutní vasokonstrikce, inhibují rozvoj sterilního zánětu a inhibují přehnanou signalizaci bolesti (Obr. 3).

Jejich výzkum probíhal již kolem roku 2010. Z obavy z hepatotoxicity a nedostatečné perorální dostupnosti byly výzkumy na gepantech 1. generace (olcegepant, telcagepant) zastaveny. Po více než 10 letech výzkumů se na americkém trhu objevily nové generace gepantů v indikaci akutní i profylaktické (Argyriou et al., 2022). V akutním podání jsou užívány stejně jako triptany. Tedy ideální doba jejich užití je co nejdříve po začátku záchvatu. Ve studiích byla prokázána dobrá tolerance léku, srovnatelná s placebem. Jako nejčastější nežádoucí účinky byly hlášeny nauzea, závrať nebo únava.

Gepanty jsou pro své schopnosti užívány i v léčbě profylaktické. Dle Croopa užívání rimegepantu ob den vede k redukci o 4,3 migrenózního dne měsíčně při užívání v průběhu 9–12 týdnů (Croop et al., 2021).

Rimegepant (Vydura/Nurtec)

Rimegepant je gepant 2. generace. Na české trhu je dostupný od konce roku 2022. Jedná se o unikátní lék, je totiž schválen pro užití v akutní i v profylaktické indikaci. Je vyráběn v 1 síle o gramáži 75 mg. Má unikátní formu podání – lyofilizovaná perorální rozpustná tableta mentolové chuti, což umožňuje dobré vstřebání léku i u nauzeózních pacientů. Má dlouhý poločas účinnosti (11 hodin), úlevu od bolesti a vedlejších příznaků migrény přináší až na 48 hodin (www.sukl.cz).

V akutní indikaci je ideální užití tabletu již v prodromální fázi migrény. Rimegepant prokázal ve studiích nižší počet vedlejších účinků oproti placebo. V dalších studiích byla prokázána vyšší účinnost v úlevě od bolesti do 2 hodin po užití ve srovnání s placebem (21% rimegepant versus 11% placebo) a úlevu od nejvíce obtěžujících příznaků jako je nauzea, fonofobie, zvracení a fotofobie (35% rimegepant versus 27% placebo) (www.sukl.cz).

V akutním podání je rimegepant vhodný u pacientů s nedostatečnou účinností triptanů, dále u pacientů, kteří mají nežádoucí účinky při užití triptanů (vasokonstrikce) nebo u pacientů, u nichž je užití triptanů kontraindikováno (kardiovaskulární onemocnění). U rimegepantu také nebyl prokázán vznik MOH a je vhodným lékem při odvykací léčbě. Pro svůj dlouhý poločas účinnosti je také ideálním lékem u menstruační migrény s nedostatečným efektem triptanů. Při užívání rimegepantu došlo k redukci užívaných záchranných léků. Dlouhodobé užívání rimegepantu (až 52 týdnů) v akutní indikaci vede k redukci počtu migrenózních dní až o 6 měsíčně (Litalien et al., 2022). Při užívání rimegepantu také došlo k redukci užitých záchranných léků.

Rimegepant může být také použit jako doplňková akutní medikace při profylaktické léčbě monoklonálními protilátkami.

V profylaktické indikaci se podává netypicky jedna tableta obden. Ve studiích byla prokázána účinnost srovnatelná s monoklonálními protilátkami. Nebyly prokázány závažné nežá-

doucí účinky při jeho dlouhodobém podávání ve srovnání s placebem (www.sukl.cz).

Limitací v širším užívání rimegepantu v ČR je bohužel jeho cena. Úhrada zdravotní pojišťovny pro profylaktické použití prozatím není schválena, je třeba nadále žádat revizního lékaře o schválení. Od 1. 10. 2024 je schválena úhrada rimegepantu v akutním užití u pacientů s epizodickou migrénou středně těžkou až těžkou (MIDAS skóre 11 a více bodů) s auroou a bez aury. Pacient musí mít 2 až 8 dní s migrénou za měsíc. Nedostatečně mu účinkovaly nejméně dva různé typy triptanů a kombinace triptanu s nesteroidním antiflogistikem, vždy ve třech po sobě následujících migrénách. Dále je lék hrazen, pokud jsou u daného pacienta triptany kontraindikovány nebo nebyly tolerovány. Léčba rimegepantem by měla být ukončena v případě nedostatečné účinnosti, tedy pokud nedojde ke zlepšení z těžké nebo středně těžké migrény na lehkou nebo bolest hlavy zcela neodezní během 2 hodin po podání léků. Zlepšení musí trvat nejméně 24 hodin po podání a nesmí se projevit významné nežádoucí účinky. Léčba musí být účinná ve třech po sobě jdoucích záchvatech migrény (www.sukl.cz). Pokud pacient splňuje tato náročná kritéria úhrady, může mu rimegepant nově pro akutní užití předepsat každý neurolog, i mimo centra léčby bolestí hlavy.

Atogepant (Aquipta)

Atogepant je gepant 2. generace registrovaný v USA a Evropě k profylaktické léčbě mig-

rény ve formě tablet. Je vyráběn v dávce 10, 30 a 60 mg. V České republice je dostupný pouze v dávce 60 mg. Kromě afinity k CGRP receptoru má i afinitu k receptoru AMY, který má také význam v patofyziologii migrény. Ve studiích s epizodickou migrénou je podáván denně. Ve srovnání s ostatními gepanty má nejvíce nežádoucích účinků – nauzea, zácpa, somnolence a elevace jaterních enzymů AST/ALT (Rissardo et Fornari Caprara, 2022). V ČR je již registrován pro profylaktické použití, na trh byl uveden nedávno. Dále v ČR v současné době probíhají studie podávání atogepantu v akutní indikaci.

Bregepant (Ubrelyvy)

Ubregepant je perorální gepant 2. generace ve formě tablet o síle 50 mg a 100 mg. Při nedostatečném účinku 50 mg tablety lze užít další tabletu nejdříve po 2 hodinách. Je indikován k užití u akutní migrény v USA. Ve studiích prokázal efektivitu v úlevě od bolesti do 2 hodin. Poločas účinku je 5–7 hodin. Jeho vstřebání může být zpomaleno po požití tučného jídla. Metabolizuje se v játrech pomocí CYP3A4. Protože prochází hematoencefalickou bariérou, má výraznější nežádoucí účinky na CNS – somnolence. Mezi další nežádoucí účinky patří nauzea a pocit suchých úst (Rissardo et Fornari Caprara, 2022). V ČR není ubregepant registrován.

Zavegepant (Zavzpret)

Zavegepant je gepant 3. generace registrovaný v USA k léčbě akutní migrény ve for-

mě nazálního spreje. Je dostupný v gramáži 10 mg. Vzhledem k formě podání má dobrou biologickou dostupnost a nedochází u něj k elevaci jaterních testů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří dysgeusie a diskomfort v nose (Rissardo et Fornari Caprara, 2022). V ČR prozatím není registrován.

Závěr

Migréna je handicapující chronické onemocnění provázené nepříjemnou bolestí a doprovodnými nepříjemnými vedlejšími projevy, které výrazně zasahují do osobního i pracovního života nemocných. S rostoucím počtem záchvatů narůstá spotřeba analgetik, polypragmázie a nežádoucí účinky z užívání analgetik. Pro část pacientů je efekt triptanů nedostatečný, netolerují je a nebo je jejich použití kontraindikováno. Pro tyto pacienty je vhodná nová léčba gepanty, které mají dobrou účinnost, jsou dobře tolerovány a nemají nežádoucí účinky způsobené vazokonstrikcí jako triptany. Unikátním lékem je rimegepant, který lze užít ve formě akutní i profylaktické. Jeho širší využití je prozatím limitováno cenou. Od 1. 10. je hrazen ve specifických případech v léčbě akutní (pacienti s epizodickou migrénou, kteří jsou na léčbu triptany rezistentní nebo je jejich použití kontraindikováno či triptany netolerují). Dalším schváleným gepantem v ČR je atogepant, který je indikován k profylaktické medikaci. Jejich úspěšnost nám ukáže čas a zkušenosti pacientů.

LITERATURA

- Argyriou AA, Mantovani E, Mitsikostas DD, et al. A systematic review with expert opinion on the role of gepants for the preventive and abortive treatment of migraine. *Expert Rev. Neurother.* 2022;22:469-488. doi: 10.1080/14737175.2022.2091435.
- Barbanti P, Brighina F, Egea G, et al. Migraine as a cortical brain disorder. *Headache.* 2020;60(9):2103-2114.
- Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021;397:51-60.
- Descheemaeker A, Poras H, Wurm M, et al. Dual enkephalinase inhibitor PL37 as a potential novel treatment of migraine: Evidence from a rat model. *Brain.* 2022;145:2664-2670. doi: 10.1093/brain/awac139.
- Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nat Rev Neurol.* 2019;15:483-490.
- Ferrari A, Baraldi C, Licata et al. Polypharmacy Among Headache Patients: A Cross-Sectional Study. *CNS Drugs.* 2018;32:567-578.

- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extra-cerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann. Neurol.* 1990;28:183-187. doi: 10.1002/ana.410280213.
- Guo Y, Cheng Y, An J, et al. Neuropeptide changes in an improved migraine model with repeat stimulations. *Transl. Neurosci.* 2021;12:523-532. doi: 10.1515/tnsci-2020-0201.
- Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain.* 2017;158:543-5.
- Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia Int. J. Headache.* 2002;22:54-61. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x.
- L'Italiani G, Popoff E, Johnston K, et al. Rimegepant 75mg for acute treatment of migraine is associated with significant reduction in monthly migraine days: Results from a long-term open label study. *Cephalalgia Reports.* 2022;5:1-11. DOI:10.1177/25158163221075596.
- Mungoven TJ, Marciszewski KK, Macefield VG, et al. Al-

- terations in pain processing circuitries in episodic migraine. *J. Headache Pain.* 2022;23:9. doi: 10.1186/s10194-021-01381-w.
- Nežádál T. Chronická migréna. *Neurol. praxi.* 2019;20(2):115-120.
- O'Hare L, Asher JM, Hibbard PB. Migraine Visual Aura and Cortical Spreading Depression-Linking Mathematical Models to Empirical Evidence. *Vision.* 2021;5:30. doi: 10.3390/vision5020030.
- Recober A. Pathophysiology of Migraine. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2021;27(3): 586-596. doi: 10.1212/CON.0000000000000983.
- Rissardo JP, Fornari Caprara AL. Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative Review *Brain Sci.* 2022;12(12):1612. Published online 2022 Nov 24. doi: 10.3390/brainsci12121612.
- Scuteri D, Tonin P, Nicotera P, et al. Real world considerations for newly approved CGRP receptor antagonists in migraine care. *Expert Rev. Neurother.* 2022;22:221-230. doi: 10.1080/14737175.2022.2049758.
- www.sukl.cz/lecviva/souhrny-2024.

Ravulizumab v léčbě pacientů s AQP4-IgG^{poz} neuromyelitis optica a onemocněním jejího širšího spektra

MUDr. Petra Nytrová¹, Ph.D., MUDr. Ingrid Menkyová, Ph.D.^{1,2}

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

²Neurologická klinika SZU a UNB, Bratislava

Ravulizumab je monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu. Tento léčivý přípravek byl schválen řadou lékových agentur v léčbě AQP4-IgG^{poz}NMOSD na základě klinické studie CHAMPION-NMOSD. Stejně jako ekulizumab, ravulizumab poskytuje vysoce efektivní prevenci rozvoje relapsu u NMOSD. U obou molekul klinické studie prokázaly více než 90% snížení rizika relapsu ve srovnání s placebem. Ravulizumab na rozdíl od ekulizumabu má delší biologický poločas umožňující prodloužené dávkovací schéma ze dvou na osm týdnů. U pacientů léčených C5 inhibitory je zvýšené riziko závažných meningokokových infekcí, a proto je vakcinace povinná před zahájením léčby.

Klíčová slova: ravulizumab, ekulizumab, komplementový systém, meningokokové infekce, neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra.

Ravulizumab in treatment of AQP4-IgG^{POS} Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

Ravulizumab is a humanized monoclonal antibody targeting the complement C5 protein. This drug has been approved by different regulatory agencies worldwide for the treatment of AQP-4 seropositive NMOSD based on the results of the CHAMPION-NMOSD trial. Similar to eculizumab, ravulizumab offers highly effective prevention of NMOSD relapses. Both molecules demonstrated more than 90% reduction in relapse risk compared to the placebo group. Ravulizumab has a longer half-life allowing extending interval dosing from two to eight weeks compared to eculizumab. Patients taking C5 complement inhibitors have an increased risk of serious meningococcal infections, therefore vaccination is mandatory before treatment initiation.

Key words: ravulizumab, eculizumab, complement system, meningococcal infections, neuromyelitis optica spectrum disorders.

Úvod

Neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra (NMOSD) s pozitivitou protilátek proti akvaporinu 4 (AQP4-IgG) je protilátkově zprostředkované autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, u kterého je aktivace komplementového systému jedním z klíčových patogenetických mechanismů, který vede k poškození nervové tkáně (Pittock et al., 2019). Klinicky se onemoc-

nění nejčastěji projevuje zejména atakami zá-
nětu zrakového nervu (optickou neuritidou –
ON) jedno nebo oboustrannou, myelitidou či
syndromem area postrema (intenzivní nau-
zea, zvracení, popř. singultus). Jiné kmenové
příznaky (jako je vertigo, parézy hlavových
nervů a další) jsou méně časté. Vzácnější jsou
dále diencefalické poruchy včetně narkolep-
sie nebo hemisferální syndromy. Invalidita je
u pacientů s tímto onemocněním dána po-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

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

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Práce byla podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg.č. NU23-05-00462.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):470-476

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.068>

Článek přijat redakcí: 29. 8. 2024

Článek přijat k publikaci: 10. 10. 2024

MUDr. Petra Nytrová, Ph.D.,

petra.nytrova@vfn.cz

škozením nervové tkáně během relapsů, které bývají velmi často závažné. I přes promptní zahájení terapie relapsu bývá reziduální neurologické postižení (Wingerchuk et al., 2015). Nejzávažnějším postižením bývá slepota jako následek ON a těžké parézy až plegie v důsledku myelitidy. V případě myelitidy v oblasti krční míchy nebo u kmenového postižení může dojít k respirační insuficienci až respiračnímu selhání. Onemocnění může být i fatální.

Odhadovaná prevalence onemocnění v České republice je 1 : 100 tisíc obyvatel (Nytrová et Horáková, 2015). Výrazně vyšší je výskyt onemocnění u žen ve srovnání s muži (8 : 1) u AQP4-IgG^{poz}NMOSD pacientů. Medián počátku onemocnění se pohybuje v jednotlivých studiích okolo 36 až 39 let (Bagherieh et al., 2023; Nytrová et Doležal, 2022; Nytrová et al., 2015). Optická neuritida je typicky prvním příznakem u pacientů s počátkem onemocnění ve druhé a třetí dekádě života. Přibližně 25 % pacientů má první manifestaci onemocnění ve věku 50 let a výše. Nejčastějším prvním projevem NMOSD v této věkové skupině je myelitida (Kitley et al., 2012). Koincidence s jinými autoimunitními onemocněními či spektrem autoprotilátek je přibližně u poloviny pacientů. Jedná se o autoimunitní tyreoiditidu, Sjögrenův syndrom, systémový lupus erythematoses, antifosfolipidový syndrom, myasthenia gravis a další (Nytrová et al., 2015).

Mezi diferenciatně diagnosticky zvažovaná onemocnění patří zejména roztroušená skleróza (RS), která svými klinickými projevy může být v některých případech podobná. U RS však tíže atak nebývá tak závažná a u většiny pacientů dochází v průběhu trvání nemoci k progresi neurologického postižení i mimo relapsy (Portaccio et al., 2024). U většiny pacientů s AQP4-IgG^{poz}NMOSD nedochází k progresi invalidity mimo relapsy (Wingerchuk et al., 2007), nicméně nelze však vyloučit, že u části pacientů existuje subklinická aktivita nemoci, zejména pokud se hodnotí změny v oblasti sítnice a zrakových nervů pomocí optické koherentní tomografie (Etemadifar et al., 2024). NMOSD se také odlišuje od získaných demyelinizačních onemocnění likvorovými nálezy. U pacientů s NMOSD je přítomnost oligoklonálních páسů jen v 16–38 % případů, během atak bývá v likvoru přítomna pleocytóza, popř. zvýšená koncentrace bílkoviny/

albuminu (Jarius et al., 2013; Nytrová et al., 2015). AQP4-IgG se rutinně v likvoru nevyšetřují, pro diagnostiku je zásadní jejich pozitivita v séru, ale testování likvoru může být zvažováno u séronegativních pacientů, u kterých může dojít k ovlivnění nálezu v séru dalšími okolnostmi, jako je léčba, přítomnost jiných interferujících protilátek apod. (Wingerchuk et al., 2015). Na MR mozku a míchy je charakter lézí také odlišný. U pacientů s ON může být zcela normální nálezy kromě postižení zrakových nervů (Vaněčková et al., 2010). U akutních myelitid je na MR zobrazení typickým nálezem tzv. longitudinálně extenzitní transverzální myelitida (LETM), u které ložisko myelitidy dosahuje nebo přesahuje délku tří obratlových segmentů (Wingerchuk et al., 2015).

Právě objev AQP4-IgG v roce 2004 umožnil definitivní odlišení neuromyELITIS optica od RS a dalších demyelinizačních onemocnění (Lennon et al., 2004). Vyvíjela se také diagnostická kritéria, přičemž nyní v klinické praxi využíváme kritéria z roku 2015 formulované mezinárodním panelem odborníků pro diagnózu NMOSD. Zjednodušeně tuto diagnózu můžeme stanovit u pacientů, kteří prodělají alespoň jednu ataku, kterou může být ON, myelitida, syndrom area postrema nebo jiný kmenový syndrom a prokážeme pozitivitu AQP4-IgG v séru pomocí cell-based assay. U pacientů s diencefalickým postižením nebo cerebrálním syndromem je kromě positivity protilátek potřeba naplnit i MR kritéria. MR kritéria jsou podstatná také v případě, že neprokážeme AQP4-IgG v séru. V těchto případech je potřeba klinická manifestace alespoň ze dvou míst CNS (minimálně jeden projevem musí být ON nebo myelitida nebo syndrom area postrema). Mezi tyto MR charakteristiky řadíme např. rozsáhlé míšní postižení v podobě LETM. V případě ON se jedná zejména o vyloučení ložisek typických pro RS na MR mozku nebo rozsah zánětlivého postižení zrakového nervu dosahuje alespoň poloviny jeho délky a další. V těchto případech hovoříme o AQP4-IgG^{neg}NMOSD (Wingerchuk et al., 2015).

Objev AQP4-IgG měl také zásadní dopad na pochopení patofyziologických mechanismů tohoto onemocnění. Stěžejní je produkce patogenních protilátek proti akvaporinu 4, který je významnou molekulou CNS, podílející se na vodní homeostáze, je převážně expri-

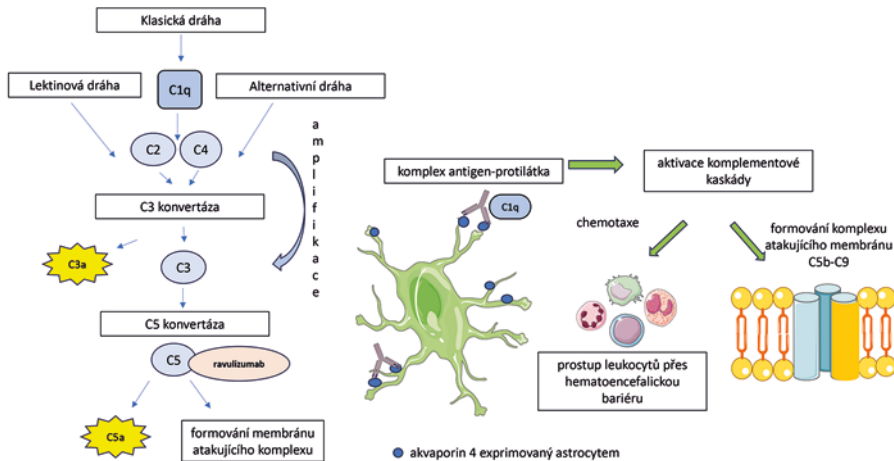
ván astrocyty v oblasti jejich výběžků, které jsou součástí hematoencefalické bariéry (HEB). Akvaporin 4 však exprimují i další buňky v CNS, jako jsou ependymové buňky, Müllerovy buňky sítnice a další. Expres akvaporinu 4 není vázána pouze na CNS, ale je přítomen v řadě tkáních, jako je plicní parenchym, ledviny a další. Patologické procesy jsou však vázány na CNS, pravděpodobně i proto, že astrocyty nemají takovou ochranu proti aktivaci komplementové kaskády v membránách těchto buněk. Pokud dojde k průchodu patogenních protilátek do CNS, často za podmínek zvýšené permeability, která může být například ovlivněna vyššími koncentracemi interleukinu-6, dochází ke tvorbě imunokomplexů a aktivaci komplementové kaskády, která vede k uvolnění řady prozánětlivých molekul, jako jsou anafylotoxiny C3a a C5a. Tyto molekuly fungují také jako chemoatraktanty a podílí se také na aktivaci granulocytů a dalších buněk, které postupují přes HEB a vedou k poškození astrocytů a dalších buněk CNS, což vede k sekundární demyelinizaci a ztrátě neuronů (Fujihara et al., 2020; Takahashi et al., 2021). Dalším z efektu aktivace komplementové kaskády je formování komplexů atakujících membrány (MAC), které se také podílejí na lýze buněk (cytotoxicita závislá na komplementu). Uplatňuje se také na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita, pro kterou je stěžejní vazba buněk na protilátky pomocí jejich Fc receptorů (např. NK buňky). V histologických nálezech lézí pacientů s NMOSD byly prokázány depozita aktivovaného komplementového systému, nekrózy, demyelinizace a infiltrace různými typy leukocytů, pro akutní fázi je typická přítomnost granulocytů (Takahashi et al., 2021).

Léčbu pacientů s NMOSD můžeme rozdělit na terapii relapsů, léčbu cílicí na prevenci atak (udržovací nebo též chronická terapie) a léčbu symptomatickou.

Terapie relapsů prakticky spočívá v bezodkladném zahájení léčby vysokodávkovaným methylprednisolonem (nejčastěji 1 g/den i. v. v pěti po sobě jdoucích dnech s nutností taperu perorálními kortikosteroidy) a popřípadě i aferetickými metodami (výměnné plazmaferézy nebo imunoabsorpce) (Hradílek, 2020).

U pacientů s AQP4-IgG^{poz}NMOSD můžeme z podstaty patogeneze onemocnění v rámci dlouhodobé udržovací léčby cílit na inhibici

Obr. 1. Zjednodušené schéma aktivace komplementového systému a jeho role v patogenezi AQP4-IgG^{poz}NMOSD. V iniciální části komplementové kaskády může dojít k její aktivaci třemi různými drahami, pro NMOSD je stěžejní klasická dráha. Po navázání protilátky na epitopy akvaporinu 4 dochází k aktivaci klasické dráhy komplementu vedoucí k formování C3 konvertázy, která štěpí C3 protein na C3a a C3b, který se pak podílí na formování C5 konvertázy, která štěpí C5 složku komplementu na C5a a C5b, který pak iniciuje formování komplexů atakujících membrány (MAC), který může vést k lýze buňky. Alternativní dráha komplementu je pak významná v amplifikaci kaskády. C3a a C5a (též anafylotoxiny) fungují jako významné chemoatraktanty a aktivátory buněk migrujících do CNS – zejména neutrofilů, eozinofilů, monocytů/makrofágů a NK buněk. Dochází k sekundární demyelinizaci a ztrátě neuronů. Ravulizumab se váže na C5 složku komplementu a zabrání aktivaci terminální části komplementové kaskády



Tab. 1. Režim dávkování ravulizumabu založený na tělesné hmotnosti (SPC Ultomiris)

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg)	Nasycovací dávka (mg)	Udržovací dávka (mg)*	Interval dávkování
≥ 40 až < 60	2 400	3 000	každých 8 týdnů
≥ 60 až < 100	2 700	3 300	každých 8 týdnů
≥ 100	3 000	3 600	každých 8 týdnů

Tab. 2. Základní parametry studie CHAMPION-NMOSD (Pittock et al., 2023)

Vstupní kritéria: pacienti starší 18 let s diagnózou NMOSD (dle kritérií IPND 2015) s pozitivitou APQ4-IgG, kteří vyvinuli relaps v posledních 12 měsících před vstupem do studie a EDSS skóre bylo ≤ 7
Vylučující kritérium: předchozí léčba inhibitory komplementu (účast v PREVENT studii), aktivní systémová infekce, anamnéza infekce <i>Neisseria meningitidis</i> , terapie rituximabem nebo mitoxantronem s dobou od posledního podání kratší než 3 měsíce od vstupu do studie, terapie IVIg s dobou od posledního podání kratší než 3 týdny od vstupu do studie
Primární outcome: doba do prvního relapsu verifikovaného příslušnou komisí a asociovaná redukce rizika relapsu u ravulizumabem léčených pacientů v porovnání s placebovou skupinou ze studie PREVENT (n = 47)
Další sledované parametry: roční frekvence relapsů (ARR), Hauser Ambulation Index, European Quality of Life-5, EQ-5D visual analog scale (VAS)
Povolená konkomitantní imunosupresivní léčba: ANO – ve stabilní dávce (kortikosteroidy, azathioprin, mykofenolát mofetil)
Limitace studie: nezaslepený koncept – podání léčivého přípravku všem studijním subjektům s využitím placebové větve studie PREVENT s ekulizumabem; jiné vstupní podmínky v rámci aktivity nemoci v posledním roce; jiná diagnostická kritéria pro NMO/NMOSD (z roku 2006, 2007, 2015)

komplementu (tzv. inhibitory C5 složky), ovlivnit signální dráhu pro interleukin-6 (monoklonální protilátky proti receptoru pro IL-6, např. satralizumab), nebo využít B depleční terapii, např. inebilizumab (Demuth et Collongues, 2024). Mezi inhibitory C5 složky komplementu s prokázaným efektem na snížení rizika relapsu řadíme ekulizumab a ravulizumab. Využití inhibice komplementového systému u AQP4-IgG^{poz}NMOSD vychází z důkazů o jeho zásadní roli v patogenezi této nemoci.

Ekulizumab byl testován v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii PREVENT-NMO pro dospělé pacienty s AQP4-IgG^{poz}NMOSD, která prokázala výrazné snížení rizika relapsu u pacientů léčených ekulizumabem ve srovnání s placebem (snížení relativního rizika o 94%; poměr rizik 0,06; p < 0,0001) (Pittock et al., 2019). Parciální nevýhoda ekulizumabu však spočívá v dávkovacím režimu infuze á dva týdny, což pro ně které pacienty (zejména s vysokým stupněm

invalidity) může být velmi komplikované. Toto bylo prakticky vyřešeno úpravou molekuly ekulizumabu na novou monoklonální protilátku ravulizumab. Ravulizumab je, stejně jako ekulizumab, humanizovaná monoklonální protilátka, která se specificky váže k C5 proteinu komplementového systému s vysokou afinitou, čímž zabrání jeho štěpení na C5a (prozánětlivý anafylotoxin) a C5b, který je iniciální subjednotkou komplexu atakujícího membránu (MAC, C5b-9), který poškozuje membránu astrocytů a může vést k lýze buňky (Obr. 1). Eliminační poločas ravulizumabu je přibližně čtyřikrát delší než u ekulizumabu. Toho bylo docíleno změnou čtyř aminokyselin v molekule ekulizumabu, přičemž byla zachována kompletní a úplná suprese C5 složky komplementu a zároveň bylo možné prodloužit dávkovací interval. Specifita vazby protilátky na C5 protein byla zachována, ale stabilita vazby komplexu protilátka – antigen (C5 složky komplementu) je nově závislá na pH prostředí a slábne při pH 6,0. Ravulizumab disociuje z komplexu protilátka-antigen při poklesu pH pod 6,0 v prostředí endozomu a má vyšší afinitu k neonatálnímu FcRn při pH 6,0, tím se zvýší recyklace vezikul a uvolnění ravulizumabu zpět do oběhu. Sníží se jeho degradace v lysozomech. Dávkování je závislé na hmotnosti pacienta, nasycovací dávka se pohybuje mezi 2 400–3 000 mg v den 1, po 14 dnech se podává první udržovací dávka v rozmezí 3 000–3 600 mg (u pacientů nad 40 kg), která se pak opakuje á osm týdnů (Tab. 1). Pokud by pacient absolvoval plazmaferézy, pak může dojít k ovlivnění plazmatických koncentrací ravulizumabu (SPC Ultomiris).

Ravulizumab – výsledky klinické studie

Účinnost a bezpečnost léčby ravulizumabem ve skupině pacientů s diagnózou NMOSD a pozitivitou AQP4-IgG v séru byla hodnocena ve studii CHAMPION-NMOSD, jejímž primárním cílem bylo sledování doby do prvního relapsu ve studii a s tím spojená redukce rizika relapsu ve skupině s ravulizumabem v porovnání se skupinou s placebem. Snahou bylo minimalizovat rizika placeba u populace pacientů se vzácným onemocněním, proto tato studie využila placebové větve ze studie PREVENT, která prokázala výrazný efekt

Pro dospělé **NMOSD** pacienty s pozitivními protilátkami proti aquaporinu-4 (**AQP4 Ab+**), pro které může být i jedna ataka příliš mnoho¹

ULTOMIRIS[®]
(ravulizumab)
koncentrát pro infuzní roztok

Boj o Nulu

relapsů, jako cíl léčby NMOSD^{2,3,6}

U žádného pacienta se během léčby přípravkem ULTOMIRIS[®] nevyskytl relaps, medián sledování byl 73,5 týdne, což představuje **98,6% snížení rizika relapsu vs. placebo**^{*4}

ULTOMIRIS[®]: Dejte svým pacientům co nejdříve **šanci na nulový počet relapsů**⁴

*Bezpečnost a účinnost přípravku ULTOMIRIS[®] byla sledována v mezinárodní klinické studii CHAMPION; NMOSD srovnávané s externím placebem $p < 0,0001$; HR = 0,014 (95 % CI: 0,000, 0,103)⁴. V otevřené, multicentrické studii bylo sledováno 58 dospělých pacientů s NMOSD s pozitivními protilátkami proti aquaporinu-4. Externí komparátor byla placebová skupina studie PREVENT (n = 47).⁴

AQP4 Ab+: Pozitivní protilátky proti aquaporinu-4; **CI**: Interval spolehlivosti; **HR**: Poměr rizika; **NMOSD**: Spektrum onemocnění neuromyelitis optica.

Literatura: 1. ULTOMIRIS[®] (ravulizumab). Souhrnná informace o přípravku, datum poslední revize textu: 07/2024. 2. Weinschenker BG, et al. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(4):663–679; 3. Wingerchuk DM et al. *Neurology.* 2015;85(2):177–89; 4. Pittock SJ, et al. *Ann Neurol.* 2023 Mar 3;doi: 10.1002/ana.26626. 5. Pittock SJ, et al. *N Engl J Med.* 2019;381(17):614–625. 6. Kümpfel T, et al. *J Neurol.* 2024 ;271(1):141-176.

AstraZeneca 

AstraZeneca Czech Republic s. r. o.
U Trezorky 921/2
158 00 Praha 5 - Jinonice
tel.: +420 222 807 111
www.astrazeneca.cz

CZ-6556 | Datum přípravy: 09/2024

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU ULTOMIRIS®

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Ultomiris (ravulizumabum) 300 mg/3 ml, 1 100 mg/11 ml a 300 mg/30 ml koncentráty pro infuzní roztok.

Složení: Jedna injekční lahvička o objemu 3 ml obsahuje 300 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. Jedna injekční lahvička o objemu 11 ml obsahuje 1 100 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. Jedna injekční lahvička o objemu 30 ml obsahuje 300 mg (10 mg/ml) ravulizumabu. **Terapeutické indikace:** Ultomiris je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH): u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem (klinickými příznaky) svědčícím (svědčícími) o vysoké aktivitě onemocnění; u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem. Ultomiris je indikován k léčbě pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS), kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázána odpověď na ekulizumab. Ultomiris je, jako přídatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenii gravis (gMG), kteří vykazují pozitivitu na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). Ultomiris je indikován k léčbě dospělých pacientů s Neuromyelitis optica a poruch jejího širšího spektra (NMOSD), kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4). **Dávkování a způsob podávání:** Dospělí pacienti s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD: Nasycovací dávka a následně udržovací dávky, podávané intravenózní infuzí, vycházejí z tělesné hmotnosti pacienta. Udržovací dávky podávané jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Informace o dávkovacím režimu ravulizumabu založeném na tělesné hmotnosti jsou uvedeny v SPC. Se souběžným používáním PE/PI (plazmaferézy nebo výměny plazmy nebo infuze čerstvé zmrazené plazmy) a ravulizumabu nejsou zkušenosti. Podávání PE/PI může snížit sérové hladiny ravulizumabu. Zvláštní populace: Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg jsou léčeni dle doporučeného dávkování pro dospělé. Dávkování a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až 20 kg je jednou za 4 týdny, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až 40 kg je jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost ravulizumabu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg jsou omezené. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností < 30 kg. Dávkování ravulizumabu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg je založeno na dávkování použitým u pediatrických pacientů s aHUS. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s gMG nebo NMOSD. Starší osoby: U pacientů s PNH, aHUS, gMG a NMOSD ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky. Porucha funkce ledvin: Není nutná úprava dávky. Porucha funkce jater: Bezpečnost a účinnost ravulizumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater studovány. Způsob podání: Pouze intravenózní infuze, podávat přes 0,2 μ m filtr pomocí injekční nebo infuzní pumpy (informace o ředění a délce podávání infuze viz SPC). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; pacienti s nevyřešenou infekcí Neisseria meningitidis v době zahájení léčby; pacienti, kteří nemají platné očkování proti Neisseria meningitidis, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. **Zvláštní upozornění a opatření:** K zlepšení sledovatelnosti se má zaznamenat název a číslo šarže přípravku Ultomiris. Závažná meningokoková infekce: Na základě mechanismu účinku ravulizumab zvyšuje náchylnost pacienta k meningokokové infekci/sepsi (N. meningitidis). Může se objevit meningokokové onemocnění vyvolané jakoukoli séroskupinou. Ke snížení rizika infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby ravulizumabem, pokud riziko oddálení léčby nepřevyšuje riziko rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, kteří zahájí léčbu ravulizumabem dříve než za 2 týdny po podání vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Doporučují se vakcíny proti séroskupinám A, C, Y, W135 a B. Pacienti musí být očkováni nebo přeočkováni podle platných národních pokynů pro použití vakcíny. Pokud je pacient převeden z léčby ekulizumabem, musí lékařovi ověřit, zda je očkování proti meningokokům aktuální. Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. U pacientů léčených ravulizumabem byly hlášeny případy závažných meningokokových infekcí/sepsí. Všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na časné známky meningokokové infekce a sepsy. Pokud je podezření na infekci, musí být pacienti okamžitě vyšetřeni a léčeni vhodnými antibiotiky. Pacienti musí být na tyto známky a příznaky upozorněni. Lékaři musí pacientům poskytnout informační brožuru pro pacienty a bezpečnostní kartu pacienta. Imunizace: Očkování může dále aktivovat komplement. V důsledku toho

se mohou u pacientů s onemocněními zprostředkovanými komplemem vyskytovat ve zvýšené míře známky a příznaky základního onemocnění. Proto se u pacientů musí po doporučeném očkování pečlivě sledovat příznaky onemocnění. Pacienti mladší 18 let musí být očkováni proti Haemophilus influenzae a pneumokokovým infekcím. Další systémové infekce: viz SPC. Reakce na infuzi: Podávání ravulizumabu může vyvolat reakce na infuzi (včetně anafylaxe). V případě reakce na infuzi se má infuze ravulizumabu přerušit a pokud se vyskytnou známky kardiovaskulární nestability nebo respirační tísně, mají se zavést vhodná podpůrná opatření. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné intravaskulární hemolýzy (více informací viz SPC) nejméně po dobu 16 týdnů. Ukončení léčby aHUS: O ukončení podávání ravulizumabu neexistují žádné konkrétní údaje. Pokud musí pacienti přerušit léčbu ravulizumabem, mají být průběžně sledováni ohledně známek a příznaků TMA. (Více informací viz SPC). Ukončení léčby gMG: gMG je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků základního onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky gMG, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. Ukončení léčby NMOSD: NMOSD je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků recidivy onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky NMOSD, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Dlouhodobá léčba intravenózně podávaným lidským imunoglobulinem může narušit mechanismus recyklace endozomálního neonatálního Fc receptoru monoklonálních protilátek, jako je ravulizumab, a tím snížit sérové koncentrace ravulizumabu. Pokyny pro souběžnou léčbu PE, PP nebo i.v. Ig viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 8 měsíců po ukončení terapie používat účinné metody antikoncepce. Klinické údaje o podávání ravulizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ravulizumab může potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu ve fetálním oběhu. U těhotných žen je možné zvážit použití ravulizumabu po zhodnocení rizik a přínosů. Není známo, zda se ravulizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Během léčby a na dobu 8 měsíců po terapii ravulizumabem se doporučuje přerušit kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (frekvence výskytu velmi časté) jsou bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, průjem, pyrexie, nauzea, artralgie, únava, bolest zad, bolest břicha a závrať. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou meningokoková infekce zahrnující meningokokovou sepsi, meningokokovou encefalitidu a meningokokovou infekci a diseminovanou gonokokovou infekci. Více informací viz SPC. Velmi časté nežádoucí účinky ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, závrať, průjem, nauzea, bolest břicha, artralgie, bolest zad, pyrexie, únava; časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, hypersenzitivita, zvracení, dyspepsie, urtikárie, pruritus, vyrážka, myalgie, svalové spazmy, onemocnění podobné chřipce, zimnice, astenie, reakce spojená s infuzí; méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): meningokoková infekce, diseminovaná gonokoková infekce, anafylaktická reakce. Pediatrická populace: U pediatrických pacientů s PNH a prokázaným aHUS zařazených do pediatrických studií byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pediatrických pacientů s PNH byly bolest břicha, nauzea, nazofaryngitida, a bolest hlavy, u pediatrických pacientů s aHUS pyrexie. (Více viz SPC). Ravulizumab nebyl zkoumán u pediatrických pacientů s gMG a NMOSD. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Držitel rozhodnutí o registraci: Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Francie. **Registrační čísla:** EU/1/19/1371/001, 002, 003. **Datum první registrace:** 2. července 2019.

Datum poslední revize textu: 4. července 2024.

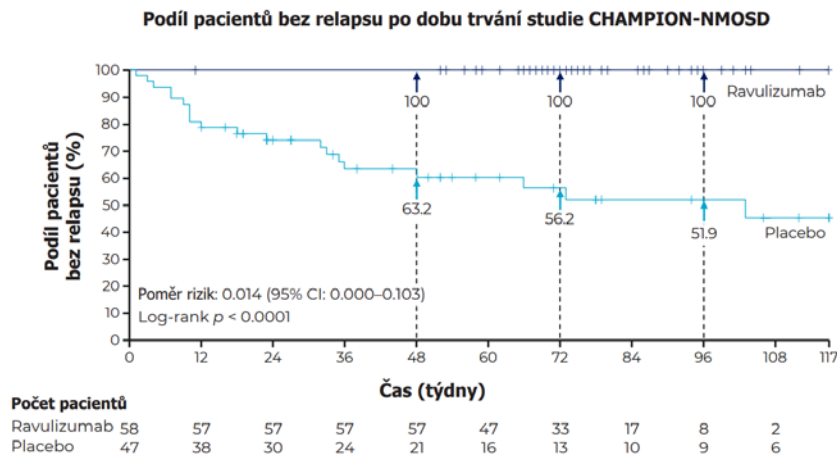
Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Hlášení nežádoucích účinků: Státní ústavu pro kontrolu léčiv: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo AstraZeneca prostřednictvím portálu: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>

Obr. 2. Kaplan-Meierova křivka znázorňující poměr rizik pro primární cíl pro ravulizumab v porovnání s placebovou větví



na snížení rizika relapsu u pacientů s AQP4-IgG^{poz}NMOSD. Placebové větve z předchozí studie bylo možné využít pro analogický efekt ekulizumabu v inhibici C5 složky komplementu a vzhledem k faktu, že by bylo neetické designovat studii v placebem u pacientů, u kterých jediný relaps může vést k těžké invaliditě (Pittock et al., 2023). CHAMPION-NMOSD sestává ze čtyř částí: screeningové, primární léčebné periody, extenze a bezpečnostního sledování. Prezentována jsou data z primární periody, do které bylo zařazeno 58 pacientů. Byla povolena konkomitantní imunosupresivní léčba (Tab. 2), na monoterapii ravulizumabem bylo 30 pacientů. Dva pacienti ukončili účast ve studii před koncem primární části. Jeden pacient z důvodů meningokokové infekce a druhý pro diagnózu karcinomu prsu. Primární perioda skončila v okamžiku, kdy všichni pacienti naplnili 50 týdnů od zahájení léčby ravulizumabem, medián doby léčby byl 73,5 týdne. Žádný pacient ve skupině s ravulizumabem neměl pozorovaný relaps ve studii v průběhu 84,0 pacientoroků v porovnání s 20 pacienty s pozorovaným relapsem ve skupině s placebem ve studii PREVENT v průběhu 46,9 pacientoroků. Poměr rizik pro primární cíl pro ravulizumab v porovnání s placebem byl 0,014 (95% CI = 0,000–0,103), což představuje 98,6% redukcí rizika relapsu (logrank $p < 0,0001$) (Obr. 2). Lékařem determinovaný relaps se objevil u dvou pacientů ve skupině s ravulizumabem, ani jeden však nebyl potvrzen nezávislou komisí. Naproti tomu 29 pacientů ve skupině s placebem ve studii PREVENT mělo lékařem pozorovaný relaps, z nichž 20 bylo potvrzeno nezávislou komisí.

V předem specifikované analýze podskupin, pacienti užívající ravulizumab v monoterapii ($n = 30$; 44,0 pacientoroků) měli 97,9% redukcí relativního rizika relapsu v porovnání s pacienty užívajícími placebo bez konkomitantní imunosuprese (13; 11,1 pacientoroků, HR = 0,021, 95% CI = 0,000–0,76, log-rank $p < 0,001$). V předem specifikované explorativní analýze pacientů, kteří užívali rituximab v roce před screeningem, byla 93,7% redukcí relativního rizika relapsu u pacientů, kteří užívali ravulizumab ($n = 20$) v porovnání s pacienty užívajícími placebo ($n = 17$; HR = 0,063; 95% CI = 0,000–0,562, log-rank $p = 0,0078$). U 89,7% pacientů nedošlo ke zhoršení EDSS skóre o ≥ 1 bod (Pittock et al., 2023).

Významnou otázkou je také bezpečnost léčby. Vzhledem ke známým rizikům museli všichni pacienti podstoupit vakcinaci proti *Neisseria meningitidis* před vstupem do studie podle lokálních doporučení. Většina nežádoucích událostí hlášených ve studii CHAMPION-NMOSD byla co se závažnosti týče mírná, případně střední, nebyla hlášena žádná úmrtí. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí události patřil COVID-19 (nutno brát v kontextu probíhající pandemii COVID-19 v průběhu studie), cefalea, bolest zad, artralgie a infekce močových cest. Jako závažné bylo hodnoceno 13 případů z celkových 328. Mezi závažné nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě byla referována pneumonie, meningokoková seps a meningokoková encefalitida. I přes očkování jeden z pacientů na monoterapii ravulizumabem vyvinul meningokokovou infekci sérotypem W135 21. den po první dávce léčiva. Druhý pacient, který byl na konkomiti-

tantní imunosupresivní léčbě mykofenolátem a prednisonem, rozvinul meningokokovou infekci (sérotyp B) 483 dnů od úvodní dávky, jeho předchozí medikace také zahrnovala rituximab s posledním podáním 13 měsíců před vstupem do studie a v době infekce byla hodnota CD19^{poz}B lymfocytů v periferní krvi výrazně pod normou ($0,04 \times 10^9/l$). U obou pacientů byla bezodkladně zahájena terapie antibiotiky a došlo k úpravě zdravotního stavu bez následků (Pittock et al., 2023). Ve studii PREVENT-NMO s ekulizumabem meningokokové infekce hlášeny nebyly. Bezpečnost ravulizumabu/ekulizumabu je také sledována u jiných onemocnění, u kterých se C5 inhibitory terapeuticky využívají (paroxyzmální noční hemoglobinurie – PNH, AChR-IgG^{poz} myasthenia gravis a atypický hemolyticko-uremický syndrom – aHUS). V kohortě dětských pacientů s PNH prokázal ravulizumab dobrý bezpečnostní profil, kdy nežádoucí účinky byly mírné nebo střední závažnosti a neliší se od dospělé kohorty (např. cefalea, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, průjem, pyrexie, nauzea, artralgie, únava, bolest zad apod.) (Chonat et al., 2024). Ve studiích pro pacienty s PNH a aHUS byla tvorba protilátek proti ravulizumabu referována u 0,57% pacientů. Údaje o bezpečnosti ravulizumabu během těhotenství nejsou známy a ženy ve fertilním věku musí využívat účinné metody antikoncepce a pokračovat osm měsíců po ukončení terapie ravulizumabem (SPC Ultomiris).

Bohužel nebyly designovány „head to head“ klinické studie porovnávající vzájemný efekt jednotlivých on-label léčiv v terapii AQP4-IgG^{poz}NMOSD. Jednotlivé klinické studie měly řady rozdílů, nicméně všechny byly strukturovány jako „time to event“ studie, tedy v NMOSD jako čas do relapsu a snížení rizika relapsů. Ve všech studiích byly dány podmínky pro hodnocení „on-trial“ relapsu a verifikovány studijní komisí. Clardy a kol. publikovali metaanalýzu zabývající se srovnáním efektu jednotlivých léčiv na redukcí rizika relapsu pomocí Bayesianské analýzy využívající data ze studií PREVENT, N-MOMentum (inebilizumab), SAKuraSky (satralizumab), SAKuraStar (satralizumab v monoterapii) a CHAMPION-NMOSD. Dle této metaanalýzy je monoterapie ravulizumabem asociována s nižším rizikem relapsu a roční frekvencí relapsů než monote-

rapie inebilizumabem nebo satralizumabem. Totéž platilo pro roční frekvenci relapsů, která byla nejnižší u ravulizumabu. Nebyl statisticky významný rozdíl mezi u obou inhibitorů C5 složky komplementu, tedy ravulizumabem a ekulizumabem. Taktéž terapie ravulizumabem s konkomitantní imunosupresivní léčbou měla nižší riziko relapsu než terapie satralizumabem s konkomitantní imunosupresivní léčbou (Clardy et al., 2024).

Efektivita léčby však není jediné kritérium v rozhodování o vhodné terapii pro daného pacienta, zohledňuje se řada dalších faktorů, mezi zásadní pak patří přidružené komorbidity, výskyt a typ infekcí v anamnéze, věk, plánování gravidity a v neposlední řadě compliance pacienta a další okolnosti.

Před zahájením léčby C5 inhibitory je potřeba vždy provést očkování proti *Neisseria*

meningitidis, což zahrnuje v ČR dva typy vakcín – proti sérotypům B a proti sérotypům A, C, W135 a Y. Pokud je doba mezi vakcínami a podáním ravulizumabu kratší než 14 dnů, je potřeba tuto periodu překrýt profylakticky antibiotiky (nejčastěji amoxicilin). Je potřeba si dále uvědomit, že u pacientů, kteří přecházejí z jiné imunosupresivní léčby, jako je např. B depleční terapie (např. rituximab, inebilizumab) vysokodávkované kortikosteroidy apod., nemusí být vakcinace dostatečně účinná, proto je možné délku profylaxe antibiotiky prodloužit. Pacient musí být opakovaně poučen o projevech meningokokových infekcí a nejen těch. Rizikové jsou zejména další infekce způsobené opouzdřenými patogeny, jako je *Neisseria gonorrhoeae*. Ke zvažení je také strategie očkování nejbližších členů domácnosti. Pacienti mladší 18 let musí být

očkováni proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím a musí přísně dodržovat národní pokyny pro vakcinaci u každé věkové skupiny, nicméně ravulizumab nebyl testován u NMOSD pacientů mladších 18 let.

Ravulizumab představuje terapii personalizované medicíny pro pacienty s AQP4-IgG^{poz}NMOSD, která má velký potenciál v prevenci invalidity pacientů s tímto onemocněním v případě správné a včasné diagnózy. V ideálním případě by měla být léčba zahájena bezodkladně, což je nyní limitováno procesem žádosti o úhradu zdravotní pojišťovnou pacienta i vzhledem k nákladnosti léčby. Je také potřeba aktivně referovat takto nemocné pacienty do center vysoce specializované péče pro pacienty s RS a NMOSD v případě diagnostiky ve zdravotnickém zařízení, kde tato centra nejsou.

LITERATURA

1. Bagherieh S, Afshari-Safavi A, Vaheb S, et al. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and neuromyelitis optica (NMO): a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023 Jun;44(6):1905-1915. doi: 10.1007/s10072-023-06617-y. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36745300.
2. Clardy SL, Pittock SJ, Aktas O, et al. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther.* 2024 Jun;13(3):535-549. doi: 10.1007/s40120-024-00597-7. Epub 2024 May 9. Erratum in: *Neurol Ther.* 2024 Aug;13(4):1313-1314. doi: 10.1007/s40120-024-00638-1. PMID: 38722571; PMCID: PMC11136926.
3. Demuth S, Colongues N. Disease-modifying treatments for neuromyelitis optica spectrum disorder in the context of a new generation of biotherapies. *Rev Neurol (Paris).* 2024 Mar 28;S0035-3787(24)00476-4. doi: 10.1016/j.neurol.2024.01.008. Epub ahead of print. PMID: 38553270.
4. Etemadifar M, Alaei SA, Akaishi T, et al. Relapse-independent disease activity in neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Oct;90:105843. doi: 10.1016/j.msard.2024.105843. Epub 2024 Aug 23. PMID: 39217808.
5. Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, et al. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Aug 20;7(5):e841. doi: 10.1212/NXI.0000000000000841. PMID: 32820020; PMCID: PMC7455314.
6. Hradílek P. Terapie relapsů u neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra. *Cesk Slov Neurol N.* 2020; 83/116(supplementum 1):58-61
7. Chonat S, Kulagin A, Maschan A, et al. Pharmacokine-

- tics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of ravulizumab in pediatric paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2024 Jun 11;8(11):2813-2824. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012267. PMID: 38551806; PMCID: PMC11176942.
8. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci.* (2011)306:82-90. doi: 10.1016/j.jns.2011.03.038.
9. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain.* 2012 Jun;135(Pt 6):1834-49. doi: 10.1093/brain/aws109. Epub 2012 May 9. PMID: 22577216.
10. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X. PMID: 15589308.
11. Nytrová P, Horáková D. Neuromyelitis optica. *Cesk Slov Neurol N.* 2015; 78/111(2):130-137.
12. Nytrová P, Kleinová P, Lízrova Preiningerová J, et al. Neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra – retrospektivní analýza klinických a paraklinických nálezů. *Cesk Slov Neurol N.* 2015; 78/111(1): 72-77.
13. Nytrova P, Dolezal O. Sex bias in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: How it influences clinical course, MRI parameters and prognosis. *Front Immunol.* 2022 Aug 9;13:933415. doi: 10.3389/fimmu.2022.933415. PMID: 36016923; PMCID: PMC9396644.
14. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):614-625. doi: 10.1056/NEJMoa1900866. Epub 2019 May 3. PMID: 31050279.
15. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol.* 2023 Jun;93(6):1053-1068. doi: 10.1002/ana.26626. Epub 2023 Apr 5. PMID: 36866852.
16. Portaccio E, Betti M, De Meo E, et al. Progression independent of relapse activity in relapsing multiple sclerosis: impact and relationship with secondary progression. *J Neurol.* 2024 Aug;271(8):5074-5082. doi: 10.1007/s00415-024-12448-4. Epub 2024 May 28. Erratum in: *J Neurol.* 2024 Oct;271(10):7066-7068. doi: 10.1007/s00415-024-12627-3. PMID: 38805052; PMCID: PMC11319422.
17. SPC Ultomiris dostupné z Ultomiris, INN-ravulizumab (europa.eu).
18. Takai Y, Misu T, Suzuki H, et al. Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain.* 2021 Sep 4;144(8):2401-2415. doi: 10.1093/brain/awab102. PMID: 33711152.
19. Vaněčková M, Horáková D, Havrdová E, et al. Retrospektivní studie nálezů na magnetické rezonanci míchy a mozku u pacientů s diagnózou neuromyelitis optica. *Cesk Slov Neurol N.* 2010;73/106(2):164-168.
20. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2007;68:603-605.
21. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26092914; PMCID: PMC4515040.

Přípravek SKYCLARYS je indikován k léčbě Friedreichovy ataxie (FA)
u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let.¹



NYNÍ MŮŽETE OVLIVNIT ŽIVOT PACIENTŮ S FRIEDREICHOVOU ATAXIÍ (FA)^{1, 2}

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



SKYCLARYS[™]
(omaveloxolone) 50 mg
capsules

SKYCLARYS

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

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 lžice jablečného pyré. Pacienti musí celou směs léčivého přípravku a jídla okamžitě zkonsumovat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Přípravená směs se nesmí uchovávat k dalšímu použití. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa-Pugh) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa-Pugh) 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-Pugh) 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 omaveloxolonomem 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 omaveloxolonomem 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 omaveloxolonomem 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 omaveloxolonomem. Pokud se nelze vyhnout souběžnému používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4, je třeba zvážit snížení dávky omaveloxolonomem a monitorování stavu pacienta. Souběžné používání omaveloxolonomem se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 může významně snížit expozici omaveloxolonomem, což může snížit účinnost omaveloxolonomem. Pacienti, kteří jsou léčeni omaveloxolonomem, je třeba upozornit, aby se při užívání omaveloxolonomem vyhnuli souběžnému používání induktorů CYP3A4. Pokud je to možné, je třeba zvážit alternativní léčiva. **Abnormality hladin lipidů:** Léčba omaveloxolonomem 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 omaveloxolonomem 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 omaveloxolonomem 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, itraconazolu, ketokonazolu, ciprofloxacinu, cyklosporinu, flukonazolu a fluvoxaminu) nebo induktorů CYP3A4 (např. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, primidolu, rifampicinu, třezalky tečkované a efavirenzu) ovlivní farmakokinetiku omaveloxolonomem. 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 kojene děti nelze vyloučit. Přípravek Skyclarys se v období kojení nemá podávat. Údaje o účincích 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 omaveloxolonomem 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, hypertriglycerolemie, 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 žádné specifické 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 výdej:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Datum revize textu: 09/2024.

▼ 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 seznamte 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

Reference: 1. SKYCLARYS, Souhrn údaj o přípravku, datum poslední revize textu 09/2024. 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
Biogen-246442, listopad 2024

Léčba chronické bolesti, atypické opioidy

MUDr. Marek Hák, Ph.D.

Centrum léčby bolesti Medicinicare, s. r. o., Brno

Chronická bolest představuje významný celospolečenský socio-ekonomický problém. Výraznou měrou se podílí na invalidizaci obyvatelstva vyspělých zemí světa a nepříznivě ovlivňuje kvalitu života. Strategie léčby chronické bolesti je multimodální; zahrnuje farmakoterapii, rehabilitační léčbu, psychoterapii, invazivní metody a některé další léčebné možnosti. Základní strategie léčby bolesti vychází z třístupňového analgetického žebříčku WHO. Základem léčby chronické bolesti jsou neopioidní analgetika, dle intenzity bolesti kombinovaná se slabými nebo silnými opioidy. Tato léčba může být doplňována adjuvantní analgetickou medikací. Opioidy v poslední době dělíme i na konvenční a atypické. Zástupcem atypických opioidů je především buprenorfin a tapentadol.

Klíčová slova: chronická bolest, neopioidní analgetika, atypické opioidy, buprenorfin, tapentadol hydrochlorid.

Chronic pain management, atypical opioids

Chronic pain is a major society-wide socio-economic problem. It significantly contributes to the population disability rate in developed countries and adversely affects the quality of life. The strategy of chronic pain management is multimodal, involving pharmacotherapy, rehabilitation therapy, psychotherapy, invasive methods, and some other therapeutic options. The basic pain management strategy is based on the WHO three-step analgesic ladder. Non-opioid analgesics are the mainstay of chronic pain management, combined with weak or strong opioids depending on the intensity of pain. This treatment can be supplemented with adjuvant analgesic medication. Recently, opioids have also been classified into conventional and atypical ones. Buprenorphine and tapentadol are the main examples of atypical opioids.

Key words: chronic pain, non-opioid analgesics, atypical opioids, buprenorphine, tapentadol hydrochloride.

Úvod

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

Chronická bolest patří k nejrozšířenějším medicínským problémům současnosti

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

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

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

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):478-481

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.071>

Článek přijat redakcí: 30. 9. 2024

Článek přijat k publikaci: 6. 11. 2024

MUDr. Marek Hák, Ph.D.

marek.hakl@volny.cz

STADA

AKTIVNĚ PROTI CHRONICKÉ BOLESTI

BEZPEČNÉ DÁVKOVÁNÍ 1× TÝDNĚ

Buprenorfin Stada

5 | 20 | 30 | 40 mikrogramů/h
transdermální náplast
atypický opioid



Zkrácená informace o přípravku: Buprenorfin Stada 5 mikrogramů/h transdermální náplast / 10 mikrogramů/h transdermální náplast / 15 mikrogramů/h transdermální náplast / 20 mikrogramů/h transdermální náplast, 25 mikrogramů/h transdermální náplast / 30 mikrogramů/h transdermální náplast / 40 mikrogramů/h transdermální náplast

Indikační skupina: opioidní analgetika (anodyna), deriváty oripavinu. **Složení:** jedna transdermální náplast obsahuje buprenorfinum 5 mg nebo 10 mg nebo 15 mg nebo 20 mg nebo 25 mg nebo 30 mg nebo 40 mg. **Indikace:** léčba středně silné nenádorové bolesti v případech, kdy je k dosažení dostatečné analgezie nutné podání opioidů. Přípravek Buprenorfin Stada není vhodný k léčbě akutní bolesti a je určen k léčbě dospělých. **Dávkování a způsob užívání:** *Pacienti od 18 let a starší:* zahajovací dávka se má použít nejnižší dávkou přípravku Buprenorfin Stada transdermální náplast o síle 5 mikrogramů/h. Dávku je možné zvyšovat dle indikace po 3 dnech, kdy se ustaví maximální účinek podané dávky. Následná zvýšení dávky lze poté titrovat na základě potřeby doplňkových analgetik a pacientovy analgetické odpovědi na transdermální náplast. Přípravek Buprenorfin Stada se aplikuje každý 7. den. *Délka léčby:* Přípravek Buprenorfin Stada se za žádných okolností nesmí podávat déle, než je absolutně nezbytné. *Vysazování přípravku:* pokud pacient již léčbu přípravkem Buprenorfin Stada nepotřebuje, může být prospěšně snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4). Po odstranění transdermální náplasti se sérové koncentrace buprenorfinu snižují postupně, analgetický účinek je po jistou dobu zachován. **Pečlivá populace:** bezpečnost a účinnost buprenorfinu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se buprenorfin může během léčby přípravkem Buprenorfin Stada kumulovat, proto je nutno zvážit jinou léčbu a Buprenorfin Stada používat opatrně, pokud vůbec. **Způsob podání:** transdermální. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1; pacienti závislí na opioidech a při odvykací léčbě závislosti na opioidech; stav, kdy je vážně porušeno dýchací centrum a jeho funkce, nebo k jeho poruše může dojít; pacienti, kterým jsou podávány inhibitory MAO, nebo kteří je užívali během posledních dvou týdnů (viz bod 4.5); pacienti trpící myasthenia gravis; pacienti v deliriu tremens. **Interakce:** buprenorfin se nesmí používat současně s inhibitory MAO a u pacientů, kteří inhibitory MAO dostávají v předchozích dvou týdnech (viz bod 4.3). Současná léčba inhibitory CYP3A4 může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím se zesílenou účinností buprenorfinu. Používání s opatrností v kombinaci: se serotonergními léčivými látkami, např. inhibitory MAO, selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklickými antidepresivy, s dalšími látkami tlumícími centrální nervový systém: s deriváty opioidů (analgetika a antitusika obsahující např. morfin, dextropropoxyfen, kodein, dextrometorfan nebo noskapin). Některá antidepresiva, sedativní antagonisté receptoru H1, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, klonidin a příbuzné látky, tyto kombinace zesilují aktivitu tlumící CNS. Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny, gabapentiny (gabapentin a pregabalin) nebo jim podobné látky, může vést ke zvýšené sedaci, respirační depresi, hypotenzi, kómatu nebo úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4). **Hlavní nežádoucí účinky:** zmatenost, deprese, insomnie, nervozita, úzkost, anorexie, tremor, bolest hlavy, závrať, somnolence, zácpa, nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie, dušnost, sucho v ústech, svědění, erytém, vyrážka, pocení, svalová slabost, vyčerpání, astenie, periferní edém. **Léková závislost:** opakované užívání přípravku Buprenorfin Stada může vést k lékové závislosti, a to i v terapeutických dávkách. Riziko vzniku lékové závislosti se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidy (viz bod 4.4). **Upozornění:** buprenorfin se musí používat zvláště opatrně u pacientů s akutní intoxikací alkoholem, poraněním hlavy, v šoku, se sníženou úrovní vědomí nejasného původu, intrakraniálními lézemi nebo se zvýšeným nitrolebním tlakem, anebo u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2). Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny, gabapentiny (gabapentin a pregabalin) nebo jim podobné látky, může vést k hluboké sedaci, respirační depresi, hypotenzi, kómatu nebo úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. **Tolerance a porucha užívání opioidů (zneužívání a závislost):** při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Buprenorfin Stada, může vzniknout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání přípravku Buprenorfin Stada může vést k OUD. Vyšší dávka a delší trvání léčby opioidy může zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužití nebo úmrtí v důsledku zneužití přípravku Buprenorfin Stada může vést k předávkování a/nebo úmrtí. **Těhotenství a kojení:** buprenorfin nemá používat během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud potenciální přínos léčby nepřeváží potenciální riziko pro plod. Přípravek Buprenorfin Stada se má během kojení používat s opatrností nebo se používání během kojení vyhnout. **Balení na trhu:** 4, 8 nebo 12 jednotlivě balených transdermálních náplastí. **Podmínky uchování:** [5 mikrogramů/h] a [10 mikrogramů/h] a [15 mikrogramů/h]: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. [20 mikrogramů/h] a [25 mikrogramů/h, 30 mikrogramů/h a 40 mikrogramů/h]: nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Datum poslední revize textu:** 16. 8. 2024 **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo **Registrační číslo:** Buprenorfin Stada 5 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/414/20-C, Buprenorfin Stada 10 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/415/20-C, Buprenorfin Stada 20 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/416/20-C; Buprenorfin Stada 15 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/064/19-C Buprenorfin Stada 25 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/065/19-C Buprenorfin Stada 30 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/066/19-C Buprenorfin Stada 40 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/067/19-C. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pouze síla Buprenorfin STADA 5 mikrogramů/h transdermální náplast/ je částečně hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku.**



Prohlášení o odpovědném užívání léků na bázi opioidů. Všeobecné úvahy o léčbě bolesti s využitím opioidních analgetik. Všeobecně je třeba zvážit následující: Pro vytvoření terapeutického vztahu mezi pacientem a lékařem v průběhu diagnostiky a léčby bolesti je nezbytný individualizovaný přístup zaměřený na pacienta. • Před předepsáním opioidních analgetik zvažte všechny pacientovy proměnné, které by mohly mít vliv na výslednou dávku opioidů⁽¹⁾. • U pacientů s akutní bolestí, např. po operaci, by měly být léky na bázi opioidů nasazovány na co nejkratší možnou dobu⁽¹⁾. U všech pacientů by měl proběhnout pečlivý výběr, jakož i zhodnocení rizika zneužívání, a užívání opioidů by mělo být pravidelně sledováno, aby bylo přiměřené⁽²⁻⁴⁾ a v souladu s cíli léčby (intenzita a funkčnost bolesti) dle dohody s pacientem⁽²⁻⁴⁾. • Pacienti by měli být informováni o možných vedlejších účincích opioidů a o možnosti vzniku tolerance, návyku a závislosti⁽²⁻⁴⁾. • V případech akutní i chronické bolesti je důležité optimálně využívat multimodální přístupy bez užití opioidů⁽¹⁾. • Závislost může vzniknout i tehdy, jsou-li opioidy užívány dle pokynů. Přesnou prevalenci zneužití u pacientů s chronickou bolestí léčenou opioidy je obtížné určit⁽⁵⁾. • Při dlouhodobém užívání opioidů jsou nezbytné pravidelné lékařské kontroly, které mají posoudit stav bolesti, dopad léčby na životní styl, jakož i na fyzickou a psychickou pohodu, vedlejší účinky a potřebu další léčby⁽²⁾. • Dlouhodobé užívání opioidů je třeba sledovat a pravidelně přehodnocovat, vč. snižování dávek nebo ukončení léčby⁽²⁻⁴⁾. • Příznaky zneužívání opioidů je třeba sledovat a řešit⁽²⁻⁴⁾. • Pacientům i široké veřejnosti mohou pro odpovědné užívání opioidů posloužit přehledné vzdělávací materiály a informační kampaně⁽⁶⁾. **Verze: 26. 2. 2020 1. Zpráva DHHS o osvědčených postupech při léčbě bolesti, květen 2019. 2. O'Brien, T. et al. European Journal of Pain 2017; 21:3-192. 3. Fakulta analgetik, OpioidsAware <https://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware>, září 2019. 4. Kosten, T.R. et al., Soc. Pract. Perspect 2002; 1:13-20. 5. Rosenblum, A. et al. Exp. Clin. Psycho-pharmacol. 2008; 16(5):405-416. 6. Zdravotní politika OECD. Řešení problematického užívání opioidů v zemích OECD. Květen 2019. <https://www.oecd.org/health/addressing-problematic-opioid-use-in-oecd-countries-a1828610-en.htm>**

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

STADA

a v Norsku (26–30%). Toto procento se v důsledku stárnutí populace postupně zvyšuje (Breiwick et al., 2006; MullerSwefcheet et al., 2011).

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

Farmakoterapie bolesti

Opioidy

Opioidy se standardně dělí na slabé a silné.

Poslední dobou se setkáváme s dělením opioidů na konvenční opioidy a opioidy atypické. V našem článku bychom se více věnovali relativně nové skupině atypických opioidů.

Konvenční opioidy se opírají čistě o μ opioidní agonismus. Tyto léky mají silný analgetický potenciál zejména u nociceptivní bolesti. Hodí se jak pro léčbu onkologické, tak i neonkologické bolesti. Klasickými představiteli této skupiny

jsou fentanyl, oxycodon, hydromorfon a morfin. Nevýhodou těchto léků je vyšší výskyt opioidy indukovaných nežádoucích účinků a minimální efekt u neuropatické bolesti.

Atypické opioidy se neopírají pouze o μ opioidní mechanismus, ale působí i na ostatních receptorech, a to rozdílným principem účinku (Tschenka et al., 2014). Někdy se chovají jako agonisté, jindy jako parciální agonisté nebo dokonce antagonisté. Kromě toho mohou využívat i jiný než opioidní princip účinku, nejčastěji ovlivňují zpětné vychytávání serotoninu nebo noradrenalinu (Shug, 2018; Raffa, 2014). U serotoninergních sestupných drah má antinociceptivní účinek aktivace 5- hydroxytryptanového receptoru (5HT1), u noradrenergní dráhy se efektu docílí aktivací $\alpha 2$ receptoru a omezením zpětného vychytávání noradrenalinu (Vranová, 2023). Mezi atypické opioidy řadíme buprenorfin, tramadol a tapentadol. Při analýze příčin nežádoucích účinků se zjistilo, že celá řada z nich je vázána na μ opioidní mechanismus. Proto vznikla snaha a vytvoření bezpečnějších opioidů.

Atypické opioidy tedy vynikají nejenom nižším výskytem opioidy indukovaných nežádoucích účinků, ale pozorujeme u nich i nižší tendenci ke vzniku tolerance a nižší riziko závislosti. Atypické opioidy samozřejmě však stále patří do skupiny slabých nebo silných opioidů a s konvenčními opioidy se mohou rotovat dle ekvianalgetických dávek. Tedy konvenční opioid můžeme v případě potřeby nahradit opioidem atypickým. Přínosné je to zejména u pacientů s výskytem nežádoucích účinků, s rychlým rozvojem tolerance nebo rizikem vzniku závislosti. S výhodou atypické opioidy používáme i u pacientů s neuropatickou komponentou bolesti.

Buprenorfin

Buprenorfin je řazen mezi tzv. atypické opioidy. Buprenorfin je parciální agonista na μ opioidních receptorech, antagonist na κ a δ receptorech a agonista na ORL1 (Opioid Receptor-Like 1). Částečný agonismus na μ opioidních receptorech odpovídá za silný analgetický efekt. Současně vykazuje stropový efekt, který se však vyskytuje až v dávkách 140 μ g. Tato dávka je dostatečně vysoká, aby pokryla i velmi vysokou intenzitu bolesti, tak jak to občas vidíme u onkologických nemocných. Antagonismus na κ a δ receptorech snižuje výskyt zácpy, dechového útlumu, úzkosti a vzniku závislosti. Také pozorujeme nižší výskyt tolerance. Agonismus na OP4 receptorech přispívá ke spinální analgezií.

Buprenorfin je látka s nízkou molekulovou hmotností a vysokou lipofilitou, což vede k dobré biologické dostupnosti. Buprenorfin se z 96 % váže na plazmatické bílkoviny. Místem metabolismu buprenorfinu jsou játra, podléhá významnému firstpass efektu. To ho jednoznačně předurčuje k transdermálnímu podání. Buprenorfin je metabolizován cytochromem CYP 450 (CYP3A4), v druhé fázi dochází ke konjugaci s kyselinou glukuronovou. Hlavním metabolitem je norbuprenorfin. Výhodou je, že buprenorfin ve svém vylučování není závislý na renálních funkcích, proto není zapotřebí redukovat dávku u seniorů nebo pacientů s omezenou funkcí ledvin (Body, 1999; Sláma, 2023; Gudin et Fudin 2020).

Péče o kůži při aplikaci buprenorfinu

Buprenorfin celkově vykazuje nízký výskyt nežádoucích účinků. Asi nejvíce limitující je lokální reakce kůže po nalepení náplasti. Může

Tab. 1. Nejčastěji používaná neopioidní analgetika

Analgetika – antipyretika					
Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Paracetamol	p.o., p.r., i.v.	Do 30 min dle aplik. formy	4 × 500–1 000	4 × 1 000	
Metamizol	p.o., i.v.	Do 30 min dle aplik. formy	4 × 500	6 × 1 000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy.
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p.o.	15–20 min	4 × 400	4 × 600	
Diclofenac	p.o., p.r., i.m., i.v.	Do 30 min dle aplik. formy	3 × 50	3 × 50	
Naproxen	p.o.	2 h	2 × 250	2 × 500	KV šetrnost.
Indometacin	p.o., p.r.	60 min	2 × 50	2 × 100	Vysoké GIT riziko.
COX 2 preferenční NSA					
Nimesulid	p.o.	30–60 min	2 × 100	2 × 100	Omezené podávání na dobu max. 15 dnů, pouze akutní bolest.
Meloxicam	p.o., p.r.	90 min	1 × 15	1 × 15	Pacienty lépe snášen než ostatní neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti.
COX 2 selektivní NSA					
Celecoxib	p.o.	45 min	2 × 100	2 × 200	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti.
Etoricoxib	p.o.	30 min	1 × 60	1 × 120	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA. Vysoké riziko KV.
Parecoxib	i.v., i.m.	10 min	40 mg	80 mg	

se jednat o iritaci kůže, případně o časnou nebo i pozdní alergickou reakci. V prevenci tohoto nežádoucího účinku je důležité dodržovat některá režimová opatření.

V SPC je doporučeno před aplikací ostříhat nebo vyholit aplikační místo. Toto by však mělo být prováděno minimálně 24 hodin nebo lépe 48 hodin před aplikací vlastní náplasti. U pacientů s pergamenovou nebo suchou kůží doporučujeme místo aplikace po sejmutí náplasti ošetřit dexpanthenolem (Bepanthen). Velice důležité je střídání aplikačních míst. Nejlépe je využívat všech šest lokalizací – levá a pravá strana hrudníku, laterální strany paží, obě dvě strany zadní plochy zad, případně aplikace na stehna. V případě, že již dojde k mírnému zarudnutí, doporučujeme místo 2× denně protírat mastí mometason – furoát (Elocom) nebo jinou mastí s kortikosteroidem (triamcinolon je nyní ve výpadku). V každém případě je vhodné po každém sejmutí náplasti aplikační plochu preventivně protříst dexpanthenolem, k maximálnímu zamezení lokální reakce. Nově sbíráme zkušenosti s ošetřením iritované plochy mastí z léčebného konopí.

V současné době provádíme krátké sledování pacientů s nově nasazenou náplastí buprenorfin. Dodržujeme veškerá výše uvedená opatření. Ke dni odevzdání článku do redakce máme vyhodnoceno 37 pacientů, kterým se nasazoval transdermální buprenorfin v různých gramážích. Lokální iritace kůže se vyskytla pouze u 4 pacientů, u 3 z nich byla mírného charakteru, kdy zarudnutí trvalo po odlepení náplasti 3–6 dnů. Po lokální aplikaci mometasonu a předchozí aplikaci Bepanthenu dochází k ústupu zarudnutí již po 1–2 dnech. Tito pacienti pokračovali nadále v užívání transdermálního buprenorfinu. U jednoho pacienta se objevila výrazná lokální reakce, kde zarudnutí kůže přecházelo až v mokrání. Lokálně jsme kůži zaléčili mometasonem a pacienta jsme převedli na jiný opioid. V případě mokrání kůže pod náplastí se dpo-

ručuje nasazení systémových antihistaminik případně lokálně aplikovat obložky s růžovým roztokem hypermanganu. Tyto intenzivní lokální reakce jsou naštěstí velmi vzácné.

Tapentadol hydrochlorid

Tapentadol hydrochlorid je typickým představitelem atypického opioidu. FDA jej pro klinické použití schválila v roce 2008, do České republiky se dostává v roce 2011. Tapentadol má 7× vyšší afinitu k μ opioidnímu receptoru než tramadol, ale 18× slabší afinitu k μ opioidnímu receptoru než morfin (Butler et al., 2015). Aktivita na μ opioidním receptoru odpovídá za velmi dobrý analgetický efekt u nocipetivní bolesti, mechanismus zpětného blokování noradrenalinu odpovídá za velmi dobrý efekt u neuropatické bolesti. Tapentadol je tedy jedním z nevhodnějších opioidů pro léčbu neuropatické bolesti. Obecně jsou opioidy řazeny do druhé linie léčby neuropatické bolesti po antikonvulzivech a antidepresivech. Vzhledem k velmi nízké blokádě zpětného vychytávání serotoninu, se nemusíme obávat vzniku serotoninového syndromu, tak jak je tomu u tramadolu. Tapentadol je dle SPC určen pro léčbu ne-onkologické bolesti, což však neznamená, že by u onkologických pacientů nefungoval. Naopak je velmi dobře schopen vykrýt i neuropatickou komponentu nádorové bolesti. Prozatím však není dost informací z klinických studií, a proto jeho použití u onkologické bolesti je stále off label.

K dispozici máme jak retardované formy tapentadolu v gramážích od 50 do 250 mg, tak i rychle působící formy v gramážích 50–100 mg. SR (forma s postupným uvolňováním) se s výhodou používá k nastavení základní analgezie. Titrace je obvykle snadná a výskyt nežádoucího účinků minimální. IR (forma s rychlým nástupem) formu tapentadolu hydrochloridu využijeme jako záchran-

nou medikaci při akutním zhoršení bolesti u pacientů s nasazeným SR tapentadolem hydrochloridem, ale můžeme ji využít i jako záchranou medikaci u pacientů s jiným základním silným opioidem. IR forma má rychlý a razantní nástup účinku, několik dostupných gramáží potom umožňuje individuální nastavení medikace. Tapentadol hydrochlorid se poměrně rychle začlenil do systému silných opioidů a zaujal významné místo v systému rotace opioidů. Při přechodu z konvenčních na atypický opioid se řídíme ekvipotentními dávkami, lehce zvýšený pozor musíme dát na přítomnost abstinenčního syndromu, který se může objevit při nižší aktivitě atypických opioidů na μ opioidní receptory.

Tapentadol hydrochlorid tedy vyniká především nízkým výskytem nežádoucího účinků. Například výskyt zácpy je u tapentadolu ve srovnání s morfinem asi 50× nižší (Chanel et Schug, 2018), přičemž ekvipotentní dávka tapentadolu je pouze 2–3× nižší. V praxi pozorujeme i nižší výskyt vertiga a pocení. Výhodná je i dobrá afinita k léčbě neuropatické bolesti.

Tramadol

Tramadol je řazen mezi slabé opioidy, svým principem účinku spadá mezi atypické opioidy. Je agonistou na μ opioidních receptorech, zároveň ovlivňuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Jeho maximální dávka je 400 mg denně. Má příznivý farmakologický profil, je součástí řady kombinovaných léků. Má velmi dobrý účinek i u neuropatické bolesti.

Závěr

Chronická bolest je významným socioekonomickým problémem. Naštěstí v současnosti máme k dispozici řadu léků, které nám v boji s chronickou bolestí pomáhají. Je důležité se řídit základními pravidly farmakoterapie a využívat všech výhodných kombinací analgetik dle typu bolesti.

LITERATURA

1. Body JJ. Bone metastases. In Klasterky J., Schimpff S., Senn H. Supportive Care in Cancer. Marcel Dekker, Inc. 1999:453–481.
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287–333.
3. Gudín J, Fudín J. A narrativa farmacológica al review of buprenorphine a unigueopioide for the treatment of chronic pain. *PainTher*. 2020;9:41–45.
4. Chanel JS, Schug S. Toxicity of tapentadol: a systematic

review. *PainManag*. 2018;8:327–329.

5. Müller-Schwefe G. Make a CHANGE: optimising communications and pain management decisions. *Curr Med Res Opin*. 2011;2:481–488.
6. Raffa RB. On subclasses of opioid analgesics. *Current Medical Research and Opinion*. 2014;30:2579–2584.
7. Schug SA. The atypical opioids. Buprenorphine, tramadol and tapentadol. *Medicine Today*. 2018;19:5–11.
8. Skála B. Doporučené postupy pro farmakoterapii bolesti

a jejich dopad v oblasti primární péče. *Bolest*. 2008;3:151–155.

9. Sláma O. Buprenorfin v onkologické paliativní péči. *Acta medica*. 2023;11:16–19.
10. Tzschentke TM, Christoph K, Kögel BY. The μ -opioid receptor agonist/noradrenalin reuptake inhibition (MOR-NRI) concept in analgesia? The case of tapentadol. *CNS Drugs*. 2014;28:319–329.
11. Vránová V. Tapentadol hydrochlorid – inovativní atypický opioid s unikátním mechanismem účinku. *Remedia*. 2023;33(4):31–35.

Nadměrná spavost vyvolaná léky

MUDr. Kateřina Seltenreichová, Ph.D.

Centrum pro poruchy spánku, Nemocnice Na Homolce, Praha

Nadměrná denní spavost (EDS – excessive daytime sleepiness) představuje závažný problém, mezi jehož nejtragičtější možné důsledky patří dopravní a jiné nehody. Tento přehledový článek je věnován zejména EDS vyvolané léky, kterou nelze vysvětlit negativním ovlivněním kvality a architektury nočního spánku až navozením noční insomnie, resp. výskytu parasomnie. Soustředí se na EDS, kterou léky vyvolávají „samy o sobě“, nicméně hranice mezi různými farmakogenními příčinami EDS nebývá vždy ostrá. Budeme se v něm tedy zabývat především protizáchvatovými léky, anxiolytiky, antipsychotiky, antidepresivy, antiparkinsoniky, myorelaxancii, antihistaminiky, opioidy a koanalgetiky. Stručně se dotkneme také otázky, jak EDS vzniklou vlivem léčiva řešit.

Klíčová slova: nadměrná denní spavost (EDS – excessive daytime sleepiness), kompletní polysomnografie, GABA receptory, histaminové receptory, deprese, schizofrenie.

Drug-induced excessive sleepiness

Excessive daytime sleepiness (EDS) is a serious issue, with one of the most tragic potential consequences being traffic and other accidents. This review article particularly deals with drug-induced EDS that cannot be explained by negative effects on nocturnal sleep quality and architecture or by inducing nocturnal insomnia and/or the occurrence of parasomnia. It is focused on EDS induced by drugs in themselves; however, the distinction between various pharmacogenetic causes of EDS is not always clear cut. The main emphasis is placed on anti-seizure medications, anxiolytics, antipsychotic drugs, antidepressants, antiparkinsonian drugs, muscle relaxants, antihistamines, opioids, and coanalgesics. The paper also briefly outlines how to manage drug-induced EDS.

Key words: excessive daytime sleepiness, complete polysomnography, GABA receptors, histamine receptors, depression, schizophrenia.

Nadměrná denní spavost (EDS – excessive daytime sleepiness) nabývá celospolečensky na významu – odhaduje se, že v USA v roce 2020 postihovala EDS téměř 25 % obyvatel (Kolla et al., 2020). Mezi nejzávažnější možné důsledky EDS patří dopravní a jiné nehody. Kvantifikace EDS pomocí vyšetření MWT (maintenance of wakefulness test) a MSLT (multiple sleep latency test) není z důvodů omezené kapacity spánkových laboratoří vždy snadno dostupná, resp. není běžně doporučována (Littner et al., 2005). Často tak hodnotíme EDS pouze na základě dotazníků, jejichž objektivitu nelze zaručit (nejčastěji je používána tzv. Epworthská škála spavosti

neboli ESS), a odběru anamnézy. Neměli bychom tedy podceňovat ani svůj klinický dojem z pacienta, případně reference jeho blízkých.

Primárním tématem tohoto článku není EDS vyvolaná léky, kterou lze vysvětlit negativním ovlivněním kvality a architektury nočního spánku až navozením noční insomnie, resp. výskytu parasomnie. Mějme ovšem na paměti, že k objasnění přesné příčiny EDS může být zapotřebí kompletní polysomnografie, neboť bez ní nelze objektivně kvalitu a architekturu nočního spánku posoudit. Některá léčiva mohou navíc EDS vyvolávat několikerým způsobem, čímž se situace dále komplikuje.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

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

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):482-484

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.041>

Článek přijat redakcí: 22. 3. 2024

Článek přijat k publikaci: 3. 6. 2024

MUDr. Kateřina Seltenreichová, Ph.D.

katerina.seltenreichova@homolka.cz

Jaká léčiva vyvolávají EDS sama o sobě? Jde zejména o farmaka, která působí prostřednictvím GABA a histaminových receptorů. Nemáme zde na mysli jen protizáchvatová léčiva (ASM – antiseizure medication), anxiolytika, antipsychotika a antidepresiva, jež se nabízejí v první řadě. Ve hře jsou též opioidy, koanalgetika a další přípravky. Některá léčiva vyvolávají EDS až vlivem interakcí s jinými farmaky.

Nezapomeňme ani na skupinu léčiv, u nichž je navození spavosti cílem, tedy na **hypnotika**. Na jejich příkladu lze poukázat na další matoucí fenomén, jímž je ojedinělý výskyt pacientů hypnotika zneužívajících, kteří ovšem jsou schopni přes den „fungovat“ i při každodenní konzumaci desítek tablet takových přípravků (Heydari et al., 2013).

Protizáchvatová léčiva (ASM – antiseizure medication)

Spánek a epilepsie vykazují reciproční působení – na jedné straně platí, že elektrická aktivita mozku během spánku představuje silný modulátor epileptických výbojů, na druhé straně epileptické výboje během spánku mohou narušovat architekturu spánku (Chaneva, 2021). Mimořádný význam spánkové hygieny pro pacienty s epilepsií je dobře znám.

Většina protizáchvatových léčiv ovlivňuje napěťově řízené iontové kanály, podporuje inhibici prostřednictvím GABA, interaguje se synaptickým uvolňováním, blokuje ionotropní glutamátové receptory (ev. působí kombinací těchto mechanismů). Hlavní mechanismus účinku **karbamazepinu** a **fenytoinu** spočívá v blokádě napěťově řízených natriových kanálů (Kuba, 2010). EDS se z obou častěji vyskytuje při podávání karbamazepinu, vzhledem k oblibě daného léčiva se s ním můžeme setkat běžně. **Klonazepam** jakožto benzodiazepin potencuje GABA-ergní inhibici. EDS vyvolává nepochybně; v perorální formě se při léčbě epilepsie uplatňuje málo, při jeho intravenózní aplikaci v kontextu nemocniční, resp. intenzivní péče se s EDS počítá. Je též ovšem třeba mít na paměti riziko dechového útlumu. **Gabapentin** a **pregabalin** zmíníme až mezi koanalgetiky, neboť jako protizáchvatová léčiva byly sice vyvinuty, mnohem častěji jsou však využívány v jiných indikacích. Při výskytu EDS na medikaci **valproátem** je namístě vyšetřit hladinu amoniaku (Wadzinski et al., 2007).

Levetiracetam, jedno z nejoblíbenějších antiepileptik současnosti, je derivátem piracetamu s výborným profilem snášenlivosti (Razieh et al., 2022). Určité nežádoucí účinky nicméně má, přičemž těmi hlavními a závislými na dávce jsou právě sedace, únava a bolesti hlavy.

Anxiolytika

Jedněmi z nejčastěji předepisovaných anxiolytik jsou alprazolam a bromazepam. EDS se při jejich podávání vyskytuje zejména na počátku léčby a jsou-li užívány vyšší dávky. Tofisopam bývá s EDS spojován méně. Kromě EDS musíme u anxiolytik pomyslet též na riziko eskalace dávek v čase, dobře zdokumentované např. u oxazepamu (Tvete et al., 2016).

Antipsychotika

U schizofrenie, „modelové“ psychózy, se velmi často setkáváme s poruchami spánku, ať už jde o schizofrenii chronickou, počínající nebo dokonce o první epizodu uvedeného onemocnění. Zmínka o abnormalitách týkajících se spánku se objevila již v nejrannějším popisu tohoto onemocnění (Kraepelin, 1919). Často se jedná o insomnii (Freeman et al., 2019), což na sedaci navozovanou léčivou používanými k léčbě schizofrenie vrhá příznivější světlo, než bychom obecně očekávali. Spánek přes den však samozřejmě může zhoršovat kvalitu spánku nočního.

Typická antipsychotika jsou D₂-antagonisté, přičemž je dělíme na *sedativní* (chlorpromazin, levomepromazin, chlorprothixen, flupenthixol, zuklopentixol) a *incizivní* (haloperidol, melperon, flufenazin). Incizivní typická antipsychotika mají slabší sedativní afekt, jsou totiž pouze slabšími H₁-antagonisty. Z **atypických** antipsychotik nejčastěji vyvolává EDS kvetiapin. Kontext akutní psychózy je zřejmě jeden z těch, u kterých EDS de facto vítáme.

Antidepresiva

Sám vztah mezi depresí a poruchami spánku je obousměrný (Franzen et al., 2008), vzhledem k čemuž je interpretace EDS při užívání antidepresiv složitá. Některá antidepresiva, např. SSRI, mohou narušovat noční spánek tím, že jejich užívání vede k výskytu periodických pohybů dolními končetinami během spánku (Ferri et al., 2023), případně k výskytu syndromu neklidných nohou narušujícího usínání. Naopak mirtazapin a trazodon jsou často předepiso-

vány jako „hypnotika“ pacientům s poruchou usínání a především poruchou udržení kontinuity spánku. Mirtazapin je centrálně aktivní antagonist presynaptických alfa₂ receptorů, zvyšuje noradrenergí a serotonergní neurotransmisí a podporuje uvolňování serotoninu. EDS vyvolává hlavně na počátku léčby, ovšem při podávání malé dávky 15 mg na noc, která k úpravě spánku často stačí, nebývá příliš výrazná. Trazodon je antidepresivum ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání monoaminů III. generace, SARI (serotonin antagonist reuptake inhibitors). I u tohoto léčiva platí, že nežádoucí EDS postupně odeznívá.

Obecně vzato jsou antidepresiva z hlediska EDS neutrální, prohypnotická nebo naopak stimulační. Zmírnění EDS lze dosáhnout např. podáváním bupropionu, což je duální inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (Cooper et al., 2013).

Antiparkinsonika

Specifickou formu EDS představují tzv. „sleep attacks“, které mohou připomínat narkolepsii. Byly popsány u pacientů užívajících tato léčiva ovlivňující dopaminovou neurotransmisí: levodopa, ergotovi agonisté (apomorfín, bromokriptin, cabergolin, lisurid, piribedil, pergolid) i neergotovi agonisté (pramipexol, ropinirol). Existují dva různé typy „sleep attacks“, přičemž jeden z nich odpovídá skutečně náhlým usnutím, a druhému předchází prodromální ospalost (Homann et al., 2002).

Myorelaxancia

Jich sedativní účinek lze využít i terapeuticky, podáváme-li tato léčiva na noc, což se týká zejména pacientů s vertebrogenními algickými syndromy. Pacienti trpící spasticitou v důsledku závažnějších onemocnění potřebují myorelaxancia užívat i přes den, kdy sedace již není žádoucí.

U **baklofenu** je deklarováno antispastické působení na úrovni míchy, ovšem spavost, zejména na počátku léčby, může způsobovat i přesto. Inhibuje přenos monosynaptických i polysynaptických reflexů, a to pravděpodobně stimulací GABA-B receptorů s následnou inhibicí uvolňování excitačních aminokyselin (glutamát a aspartát; de Baurepaire, 2018). Pro **tizanidin** platí stran EDS a oblasti dominantního účinku podobné konstatování – hlavní mís-

to jeho účinku je v míše, kde stimulací presynaptických alfa₂ receptorů inhibuje uvolňování excitálních aminokyselin, které stimulují NMDA receptory. **Mefenoxalon** snižuje zvýšený tonus kosterního svalstva na supraspinální úrovni. EDS se častěji vyskytuje při podávání tizanidinu než při léčbě mefenoxalonom.

Antihistaminika

Antihistaminika jsou léčiva určená k léčbě alergických stavů. V terapii alergií využíváme v současné době především preparátů blokujících specificky H₁ receptory, tedy antihistaminik II. třídy. Zajímavostí je, že se nejedná o antagonistické působení, ale o **inverzní agonismus** – na receptoru vyvolají opačný účinek, než má histamin (Leurs et al., 2002).

Antihistaminika I. třídy jsou poměrně neselektivní, neboť blokují receptory cholinergní (Kubo et al., 1987), ale i serotoninové, bradykininové a dopaminové. Pronikají do CNS, což se projeví sedací, žádoucí např. při těžších formách pruritu při atopickém ekzému. Do této skupiny patří bisulepin, dimetinden, prometazin, hydroxyzin (jeho metabolitem je cetirizin, užívaný taktéž jako anxiolytikum) a ketotifen.

Antihistaminika II. třídy se odlišují od sedativních antihistaminik mechanismem účinku. Působí totiž selektivně na H₁ receptory. Výhodnou vlastností je také prodloužená doba působení, minimální anticholinergní účinek, rychlý nástup účinku a skutečnost, že mnohem méně pronikají přes hematoencefalickou bari-

éru (Snowman et Snyder, 1990), díky čemuž je u nich EDS méně běžná. Jako zástupce uvedené skupiny jmenujme cetirizin, levocetirizin, loratadin, jeho aktivní metabolit desloratadin či bilastin.

Opioidy a koanalgetika

Vztah mezi opioidy a EDS je jednoznačný a mechanismy v jeho pozadí několiké. Komu jsou ovšem opioidy předepisovány (jejich zneužívání nyní ponechme stranou)? *Lege artis* je předepisujeme pacientům se silnými bolestmi, které samy o sobě narušují noční spánek a mohou vyvolávat EDS i bez spoluúčasti opioidů. Chronické užívání opioidů na jedné straně skutečně narušuje architekturu spánku a distribuci jednotlivých spánkových stadií, na straně druhé též může navodit respirační depresi, a tedy i poruchu dýchání ve spánku (Rosen et al., 2019).

Gabapentin je lipofilní strukturální analog GABA; snadno přechází přes hematoencefalickou bariéru. Přesný mechanismus jeho účinku nebyl dosud zcela objasněn; nemá afinitu k receptorům GABA ani nemění metabolismus GABA, neváže se na jiné neurotransmitterové receptory v mozku ani nepůsobí na sodíkové kanály. Gabapentin zvyšuje koncentraci GABA *in vivo* v mozku hlodavčím i lidským (Cai et al., 2012), což může k přechodnému výskytu EDS při jeho užívání nepochybně přispívat.

Pregabalin, někdy označovaný jako „vylepšený“ gabapentin, patří do skupiny

antiepileptik s působením na podjednotku napětově řízených vápníkových kanálů. Moduluje tak vstup kalcia do neuronů v centrálním nervovém systému. Je indikovaný u neuropatické bolesti a rovněž u epilepsie, generalizované úzkostné poruchy a dalších diagnóz (Onakpoya et al., 2019). S dočasným výskytem EDS se často setkáváme i při léčbě tímto preparátem.

Jak EDS vzniklou vlivem léčiva řešit

Podobně jako u jiných nežádoucích účinků léčiv lze počkat, zda EDS neodezní. Možné je rovněž užívat léčivo podezírané z EDS v jinou denní dobu, lze-li. Klíčová je i zde spánková hygiena. Vždy bychom měli uvážit možné lékové interakce, indikaci polysomnografie apod. V některých případech ovšem nezbyvá než respektovat přání pacienta, pokud si užívání léčiva vyvolávajícího u něj EDS přeje ukončit. Některá taková farmaka je nutno po delším užívání vysazovat postupně, což musíme nemocnému zdůraznit. Vzdává-li však pacient léčby určitým preparátem kvůli EDS hned na počátku, tj. není-li ochoten vyčkat případného odeznění EDS při déle trvající terapii, zmíněné hledisko ustupuje do pozadí. Samozřejmě lze také zvážit náhradu léčiva způsobujícího EDS jiným přípravkem, jehož terapeutický účinek je podobný, a které k rozvoji EDS nevede (typicky u antidepressiv).

LITERATURA

- Cai K, Nanga RP, Lamprou L, et al. The Impact of Gabapentin Administration on Brain GABA and Glutamate Concentrations: A 7 T 1H-MRS Study. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:2764-2771.
- Chaneva O. Effects of levetiracetam on sleep architecture and daytime sleepiness. *Folia Med Plovdiv*. 2021;63(5):631-636.
- Cooper JA, Tucker VL, Papakostas VI. Resolution of sleepiness and fatigue: A comparison of bupropion and selective serotonin reuptake inhibitors in subjects with major depressive disorder achieving remission at doses approved in the European Union. *J Psychopharmacol*. 2014;28(2):118-24.
- de Baurepaire R. A Review of the Potential Mechanisms of Action of Baclofen in Alcohol Use Disorder. *Front Psychiatry*. 2018.
- Ferri R, Mogavero MP, Bruni O, et al. Periodic leg movements during sleep associated with antidepressants: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;148:105126.
- Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):473-481.
- Freeman D, Taylor KM, Molodyski A, Waite F. Treatable clinical intervention targets for patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res*. 2019;211:44-50.

- Heydari M, Isfeevajani MS. Zolpidem dependence, abuse and withdrawal: A case report. *J Res Med Sci*. 2013;18(11):1006-1007.
- Homann CN, Wenzel K, Suppan K, et al. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ*. 2002;324(7352):1483-1487.
- Kolla BP, Jian-Ping He, Kansukhani MP, et al. Excessive Sleepiness and Associated Symptoms in the US adult Population: Prevalence, Correlates and Comorbidity. *Sleep Health*. 2020;6(1):79-87 (published online 2019).
- Kraepelin E. Dementia Praecox and Paraphrenia, 1919. In: Textbook of Psychiatry, 8th ed. Barclay, E.S., Translated, Livingstone, Edinburgh.
- Kuba R. Antiepileptika a jejich klinické použití v epileptologii. *Prakt. Lékařem*. 2010;6(2):62-66.
- Kubo N, Shirakawa O, Kuno T, et al. Antimuscarinic effects of antihistamines: Quantitative evaluation by receptor-binding assay. *Japan J Pharmacol*. 1987;43:277-282.
- Leurs R, Church MK, Tagliatalata M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(4):489-98.
- Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters

- for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 2005;28(1):113-21.
- Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, et al. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open*. 2019;9(1).
- Razieh R, Shafiei A, Firouzabadi FD, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of levetiracetam as add-on therapy in intractable epilepsy of children. *Iran J Child Neurol*. 2022;16(2):77-84.
- Rosen IM, MD, Aurora RN, MD, Kirsch DB, et al. Chronic Opioid Therapy and Sleep: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(11):1671-1673.
- Snowman AM, Snyder SH. Cetirizine: Actions on neurotransmitter receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:025-8.
- Tvete IF, Bjørner T, Skomedal T. A 5-year follow-up study of users of benzodiazepine: starting with diazepam versus oxazepam. *Br J Gen Pract*. 2016;66(645):e241-7.
- Wadzinski J, Franks R, Roane D, et al. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med*. 2007;20(5):499-502.

OBJEVTE, co může ZILBRYSQ[®] znamenat pro vaše pacienty s gMG

ZILBRYSQ[®] je inhibitor komplementu C5 nové generace, který rychle působí a umožňuje konzistentní zlepšení symptomů u generalizované formy myasthenia gravis^{1,2}



▼ 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 • Zilbrysq 16,6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, Zilbrysq 23 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, Zilbrysq 32,4 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Složení: Zilbrysq 16,6 mg: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje sodnou sůl zilucoplanu v množství ekvivalentním 16,6 mg zilucoplanu v 0,416 ml (40 mg/ml). Zilbrysq 23 mg: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje sodnou sůl zilucoplanu v množství ekvivalentním 23 mg zilucoplanu v 0,574 ml (40 mg/ml). Zilbrysq 32,4 mg: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje sodnou sůl zilucoplanu v množství ekvivalentním 32,4 mg zilucoplanu v 0,810 ml (40 mg/ml). **Indikace:** Přídavná léčba ke standardní léčbě generalizované myasthenia gravis (gMG) u dospělých pacientů, kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR). **Dávkování:** Před zahájením léčby musí být pacienti očkováni proti *Neisseria meningitidis*. Pokud je nutné zahájit léčbu méně než 2 týdny po očkování, musí pacient dostat vhodnou profylaktickou antibiotickou léčbu až do 2 týdnů po první dávce vakcíny. Doporučená dávka se podává ve formě subkutánní injekce jednou denně a každý den přibližně ve stejnou dobu. Celková denní dávka podle rozmezí tělesné hmotnosti pacienta je následující: tělesná hmotnost < 56 kg: 16,6 mg, tělesná hmotnost ≥ 56 až < 77 kg: 23 mg, tělesná hmotnost ≥ 77 kg: 32,4 mg. **Starší pacienti:** Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech vyžadujících dialýzu. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. Bezpečnost a účinnost přípravku Zilbrysq u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla stanovena. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Zilbrysq u dětí mladších 18 let nebyla stanovena - více viz SmPC. **Způsob podání:** Přípravek se podává subkutánní injekcí. Mezi vhodná místa vpichu patří přední část stehna, břicho a zadní strana horní části paže. Místa vpichu je třeba obměňovat a injekce nemají být aplikovány do oblastí, kde je kůže citlivá, erytematózní, pohmožděná, ztvrdlá, nebo na místa, kde se nacházejí jizvy či strie. Zilbrysq si může aplikovat sám pacient nebo jiná osoba, která byla řádně vyškolená. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti, kteří v současné době nejsou očkováni proti *Neisseria meningitidis*. Pacienti s probíhající infekcí *Neisseria meningitidis*. **Zvláštní upozornění a opatření při používání:** Díky jeho mechanismu účinku může užívání zilucoplanu zvýšit náchylnost pacienta k infekcím bakterií *Neisseria meningitidis*. Jako preventivní opatření musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby. Pokud je nutné zahájit léčbu méně než 2 týdny po očkování proti meningokokovým infekcím, musí pacient dostat vhodnou profylaktickou antibiotickou léčbu až do 2 týdnů po první dávce vakcíny. Meningokokové vakcíny snižují, ale zcela neodstraňují riziko meningokokových infekcí - více viz SmPC. Během léčby mají být pacienti sledováni z hlediska známek a příznaků meningokokové infekce a v případě podezření na infekci musí být okamžitě vyšetřeni a je třeba přijmout vhodná opatření, jako je léčba antibiotiky a přerušování léčby přípravkem Zilbrysq. Pokud se objeví známky nebo příznaky meningokokových infekcí, je třeba pacienty poučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. Pacienti mohou být náchylní také k infekcím jinými druhy bakterií rodu *Neisseria*, jako jsou gonokokové infekce. Pacienti musí být informováni o důležitosti prevence a léčby kapavky. Před zahájením léčby zilucoplanem se doporučuje, aby pacienti zahájili imunizace podle současných imunizačních doporučených postupů. Zilbrysq obsahuje v podstatě zanedbatelné množství sodíku - více viz SmPC. **Interakce:** Na základě výsledků testování in vitro zilucoplan klinicky relevantně neinhibuje ani neindukuje enzymy metabolizující léčiva (CYP a UGT) ani běžné transportéry. Na základě potenciálního inhibičního účinku zilucoplanu na cytotoxicitu rituximabu závislou na komplementu může zilucoplan snížit očekávané farmakodynamické účinky rituximabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Léčbu těhotných žen přípravkem Zilbrysq lze zvážit pouze v případě, že klinické přínosy převažují nad riziky. Není známo, zda se zilucoplan vylučuje do mateřského mléka nebo zda se po perorálním požití novorozenci/kojenici systémově absorbují. Riziko pro kojení novorozence/děti nelze vyloučit a má se zvážit zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání zilucoplanu. Účinek na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, reakce v místě vpichu, časté: průjem, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina amylázy, morfea, méně časté: zvýšení počtu eozinofilů v krvi. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pacienti mohou předplněnou injekční stříkačku uchovávat při pokojové teplotě až do 30 °C v původním obalu po dobu maximálně 3 měsíců. Jakmile byl přípravek Zilbrysq uchováván při pokojové teplotě, nesmí být umístěn zpět do chladničky, a pokud nebyl spotřebován během 3 měsíců nebo do data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve, je třeba jej zlikvidovat. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** 16,6 mg, 23 mg a 32,4 mg injekční roztok: 7 předplněných injekčních stříkaček. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Bruxelles, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/23/1764/001–006. **Datum revize textu:** 25. 5. 2024. Vydejí léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Přípravek Zilbrysq je předepisován a vydáván v souladu s programem kontrolovaného přístupu pro přípravky Zilbrysq.

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

ZILBRYSQ[®] (zilucoplan) je indikován jako doplněk ke standardní léčbě generalizované formy myasthenia gravis (gMG) u dospělých pacientů, kteří mají pozitivní protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR).¹ Model není skutečný pacient.

Reference: 1. Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):395–406. 2. ZILBRYSQ[®] (zilucoplan) Souhrn údajů o přípravku.

Komunikační strategie pro neurology při rozhovoru s pacienty s roztroušenou sklerózou při zhoršení diagnózy

PhDr. Eva Růžičková

Psychologická péče, Praha

Článek se zaměřuje na komunikační strategie pro neurology při rozhovoru s pacienty s roztroušenou sklerózou (RS) při zhoršení jejich zdravotního stavu. Sdělování špatných zpráv je obtížné a často nedostatečně pokryté lékařským vzděláním, což může vést k citovému odpoutání lékařů od pacientů a syndromu vyhoření. Cílené školení komunikačních dovedností zlepšuje vztah lékař-pacient. Doporučené komunikační strategie posilující compliance zahrnují: přípravu prostředí, strukturovaný průběh rozhovoru, zjištění informovanosti pacienta, budování terapeutického vztahu, upřímné a empatické sdělení diagnózy, srozumitelnou edukaci o léčebném postupu a využití multidisciplinarity. Zásadní je i péče o vzdělávání lékařů a psychické zdraví týmu.

Klíčová slova: sdělování špatných zpráv, zhoršení diagnózy, komunikační strategie, vztah lékař-pacient, empatie, komunikační dovednosti, multidisciplinarity, psychohygienu, roztroušená skleróza, compliance.

Communication strategies for neurologists when interviewing patients with multiple sclerosis when the diagnosis deteriorates

The article focuses on communication strategies for neurologists when talking to multiple sclerosis (MS) patients as their diagnosis deteriorates. Breaking of bad news is difficult and often insufficiently covered in medical education, which can lead to emotional detachment of physicians from patients and burnout. Targeted communication skills training improves the physician-patient relationship. Recommended communication strategies to enhance the compliance include: preparation of the environment, structured interview process, ascertaining the patient's awareness, building a therapeutic relationship, honest and empathetic communication of the diagnosis, understandable education about the treatment procedure and the use of multidisciplinarity. It is also essential to take care of the physicians education and the team and physicians mental wellbeing.

Key words: breaking of bad news, deterioration of the diagnosis, communication strategies, physician-patient relationship, empathy, communication skills, multidisciplinarity, physician wellbeing, sclerosis multiplex, compliance.

Úvod

Komunikace mezi lékařem a pacientem s roztroušenou sklerózou (RS) je klíčovým prvkem v poskytování kvalitní komplexní péče. Sdělení pacientovi zhoršení diagnózy a infor-

mování ho o léčebných možnostech jsou pro lékaře náročné úkoly vyžadující vysokou míru vnímavosti, empatii, rozvinuté komunikační dovednosti, apel na vlastní psychohygienu, ochotu se vzdělávat a spolupracovat mezioborově.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

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

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):486-490

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.052>

Článek přijat redakcí: 26. 6. 2024

Článek přijat k publikaci: 31. 8. 2024

PhDr. Eva Růžičková

terapieeva@gmail.com

Strategie

1. Příprava

Před sdělením zhoršení diagnózy je důležité lékařovo zklidnění a koncentrace. Lékař by měl zajistit důvěrné a klidné prostředí, v němž se oba mohou cítit bezpečně, kde má pacient posléze možnost vyjádřit své emoce, zvláště obavy a doptat se na to, co mu není jasné. Dialog s pacientem by se měl odehrávat za zavřenými dveřmi. Pacient by neměl mít pocit, že lékař spěchá.

Prostředí lékařovy pracovny s pacientem neverbálně komunikuje. Emoční i kognitivní nastavení lékaře je pacientem citlivě vnímáno. Proto je vhodné se před náročnou komunikací připravit několika způsoby:

a/ **Vytvořit bezpečné prostředí**, viz výše.

b/ I když je lékař zpravidla v časové tísní, vyplácí se před rozhovorem, věnovat **pár okamžiků podkladům z vyšetření**, aby si ujasnil, co a jak pacientovi řekne a nemusel dlouze hledat v podkladech v přítomnosti pacienta. Pro navázání vztahu a iniciaci důvěry je podmínkou udržovat s pacientem **oční kontakt** (Silverman et Kinnersley, 2010) a **natočit se tělem** k pacientovi (Robinson, 2006).

K naladění se na náročný rozhovor pomůže vybavit si konkrétního pacienta před jeho příchodem, zná-li ho lékař z minulých návštěv.

c/ Přes bohaté profesní zkušenosti a psychickou odolnost lékaře se jeho role může občas stát emočně velmi náročná, a proto je prospěšné věnovat několik desítek vteřin **vlastnímu zklidnění** před rozhovorem.

Tip: Techniky mindfulness, kam spadá i vědomá práce s dechem, redukuje stres (Janssen et al., 2018). Např. „čtvercové“ dýchání (4:4:4:4). Při sdělování špatné zprávy čelí lékaři stresu a neměli by zapomínat na laskavou péči i o sebe.

Těmito zdánlivě nepatrnými kroky je možné předejít komunikačním chybám a podpořit pacientovu compliance.

2. Informace o struktuře rozhovoru

Lékař představí strukturu rozhovoru. V jedné větě popíše, že:

a/ **se chce dozvědět, jak pacient svůj zdravotní stav teď vnímá a**

b/ **poté s ním projde výsledky vyšetření a vysvětlí mu, co z nich vyplývá.**

Tip: Pokud by lékař ihned zmínil vyplývající diagnózu, zhoršení zdravotního stavu nebo změnu léčby, vzbudí u pacienta úzkost. Úzkostranný pacient by se nemusel již od počátku dobře soustředit na sdělované informace (Bednařík et Andrášiová, 2020).

3. Utváření vztahu dotazováním, aktivním nasloucháním

Chystá-li se lékař pacientovi sdělit závažnou informaci, jež zasáhne jeho dosavadní život, pak je výhodou mít s pacientem alespoň trochu navázaný vztah a rozvíjet důvěru. I pár minut stačí k dobrému osobnímu kontaktu, který se může vyvíjet ke kýžené spolupráci, pokud lékař udržuje oční kontakt, vnímá neverbální pacienta i svou, klade dotazy a aktivně naslouchá odpovědím.

Lékař by měl **projevit zájem o pocity a postoje pacienta** tím, že se zeptá, jak se cítí, jak svůj zdravotní stav vnímá a co o něm teď ví.

Ze studií (Weber et al., 1999) a praxe vyplývá, že vhodně projevovaný zájem o pacienta tímto způsobem přináší lékaři zásadní informace, jež následně šetří čas.

Lékař: Prošel jste vyšetřeními a tak bych chtěl/a vědět, co o svém stavu víte? ... Jak své potíže vnímáte? ... Jak rozumíte tomu, co je ve zprávě?

Ať již pacienta lékař zná z minulých návštěv či nikoliv, takto započatý rozhovor mu přinese důležité informace o osobnosti pacienta. Dozví se o temperamentu, emočním ladění, stupni energie či únavy, úrovni kognice. Vyplýne, co pacient o svém aktuálním stavu skutečně ví, čemu nerozumí, nebo naopak co si dobře pamatuje, a hned je patrné, na která témata se zaměřit. Tím lékař efektivně pracuje s časem.

Pacienti z projevené empatie profitují (Decety, 2020). Empatická komunikace je důstojná, čas šetřící i protektivní. Aktivním nasloucháním lékař rozvíjí kýženou důvěru a předchází nedorozuměním, emočním afektům a konfliktům v průběhu dialogu, dále i případnému rozvoji úzkostranných či depresivních stavů (případně PTSD), jež se mohou rozvinout po necitlivém sdělení špatné zprávy.

Z odborné literatury i praxe vyplývá, že pokud byl pacient o svém zdravotním stavu informován nevhodně, může stadium šoku nebo některého z obranných mechanismů přetrvávat, a tím se fixuje maladaptace. Znakem maladaptativního mechanismu je komplikovaný proces léčby (Bednařík et Andrášiová, 2020). Snížená compliance se může projevit popíráním, bagatelizací závažnosti zdravotního stavu a odmítáním nebo nedodržováním léčby.

4. Sdělení výsledků vyšetření a zhoršení zdravotního stavu. Obranné emoční reakce

Lékař rekapituluje výsledky vyšetření a dostává se ke sdělení špatné zprávy.

Pacient může prožívat některé obranné reakce na stres: nejčastěji **úzkost, vztek** nebo **zamrznutí**. Všechny jsou přirozeně očekávatelné. Lékař by měl emoce pacienta akceptovat a pracovat laskavě i s vlastním napětím, (které může uvolnit dechem/napít se/změnit posturu apod.), aby se pro tento náročný okamžik mohl plně věnovat potřebám pacienta.

Typ emoční reakce závisí na osobnosti. Extroverti své pocity otevřeně vyjadřují, zatímco introverti mohou působit zatuhle a mlčet. Lékař by měl i mlčení vnímat a vyzvat pacienta k verbalizování prožívání (např. „Můžete mi prosím říct, co se teď s vámi děje?“, „Pro některé lidi může být náročné o tom mluvit, jak to vnímáte vy?“). Lékařova empatie pacientovi uleví a pomáhá předcházet komplikacím maladaptace na stres. Někdy je třeba akceptovat, že pacient ani po citlivém vyzvání není schopen nebo ochoten sdílet své emoce: Vhodnou reakcí může být: „Chápu, že je teď pro vás těžké o tom mluvit.“

Tip: Vyhněte se levnému uklidňování: „To bude dobré“, „Vím, jak vám je.“

5. Edukovat nebo uklidňovat?

Oznámení závažné diagnózy nebo zhoršení zdravotního stavu může způsobit šok. Vyznačuje se zmatkem emocí, myšlenek a chování. Jsou známé reakce od pláče, rozčilení po emoční i myšlenkovou paralýzu. Rozbouřené **stresové emoce** oslabují kognitivní funkce. Konkrétně **zabraňují soustředění** na obsah a význam lékařových slov. „Výzkumy v této oblasti ukázaly, že pacienti jsou schopni **zapamatovat si** z tako-

vého rozhovoru asi jen jednu třetinu informací.“ (Bednařík et Andrášiová, 2020).

Primárně se doporučuje zaměřit pozornost na emoce pacienta a uklidnit je. Bude-li lékař ignorovat rozrušení pacienta, bude snaha o laskavou edukaci marná. Člověk ve stresových emocích evolučně vypíná **kritické uvvažování** a dle osobnostního nastavení tenduje k popírání, vytěsnění aj. psychickým obranným mechanismům. Je žádoucí, aby lékař nejprve uklidnil emoce a teprve pak pokračoval v edukaci.

6. Jak uklidňovat?

Lékař by měl být schopen rozpoznat emocionální stav pacienta a adekvátně na něj reagovat verbálně i neverbálně. K vyjádření empatie může lékař kromě slov využít mírná gesta, laskavý tón hlasu, mimiku (De Vries et al., 2019).

Empatická reakce lékaře pomáhá pacientovi cítit se lépe a otevřeně mluvit o svých potřebách a obavách (Birks et al., 2019). V zájmu lékaře, pacienta a jejich spolupráce je dát emocím průchod a nepotlačovat je. A to tak, že **lékař pacientovy emoce pojmenuje a přijme jejich přítomnost bez jakýchkoliv soudů.**

Základní komunikační techniky:

a/ Zrcadlení

Principem je **nazvat prožívaný pocit pacienta a přijmout** jej bez ohledu na to, co si lékař myslí nebo jak nepříjemný pocit to může být.

Ilustrační příklad:

Pacientka: „To je strašné, tak já přijdu na kontrolu, všechno vypadalo dobře, říkali jste, že je to dobré a po pár měsících takové zhoršení?! Jak to, něco jste přehlídli?!“, vyčítá a lituje se, „já se tak snažila vše dodržovat... a teď tohle?! Nevládnou to.“

*Lékař pocity pojmenuje: „Vidím, že jste rozčilená a zároveň z toho všeho i smutná a zklamáná, takový zvrat jsme opravdu nemohli předpovídat. Ale je moc dobře, že jste na kontrolu přišla a jsem moc rád/a, že se **ted'** o tom spolu bavíme. Můžeme **nyin** napnout síly k další léčbě...“*
Pacientka se zklidňuje, navázali oční kontakt, lékař pokračuje v edukaci.

Zrcadlení funguje, jelikož legitimizuje pacientovo prožívání. Pacient má na pocity

právo, jsou normální a nemusí se za ně stydět. Zároveň je v zrcadlení velmi důležitý apel na přítomnost. Slovo „**ted'**“ je nezbytnou součástí zklidnění, protože **odvádí pozornost od beznaděje k tomu, co ovlivnit můžete.**

b/ Parafráze, rekapitulace řečeného

Výhodná technika, když se pacient rozhovoří o svém prožívání a lékař potřebuje dialog regulovat, někdy zdvořile zastavit. Parafrázování a zrcadlení se mohou prolínat.

Ilustrační příklad:

Pacient: „Já myslel, že už to bude dobré. Změnil jsem stravu... a více odpočívám a teď taková rána. Co si počnu? Nechci nikoho zatěžovat. Co když se mi ta chůze už nespraví, jak budu pracovat?“

Lékař rekapituluje: „Slyším, že jste na sobě hodně zapracoval a opravdu se snažíte. To je přeci moc dobře, že se o sebe tak staráte.“ Pacient s lékařem naváže oční kontakt a zklidňuje se, lékař dále zrcadlí. „Máte teď mnoho obav, chápou to. Uděláme všechno pro to, aby se situace stabilizovala. Navrhují...“ Lékař dále edukuje.

Pacienty také uklidňuje, bere-li lékař v potaz jejich **specifické potřeby v komunikaci** a přizpůsobí jim svůj projev řeči (tempo, hlasitost). Vidáme sníženou schopnost koncentrace, únavu nebo problémy s řečí. Bývá užitečné použít: jednoduchých a konkrétních instrukcí, které pacient dostane vytištěné, opakování klíčových informací nebo poskytování přestávky pro odpočinek během rozhovoru (Hallett et al., 2013).

Zvládne-li lékař zklidnění emocí pacienta, přistupuje k plánování terapie.

7. Informování o léčebném postupu

Lékař jako autorita má velkou moc slova, zvláště v krizové situaci. Slova povzbudí nebo navodí depresivně-úzkostné ladění. Pro pacientovo budoucí nastavení (compliance) je důležité, aby lékařovo sdělení vyznívalo realisticky a zároveň vedlo k naději.

a/ Srozumitelnost

Je prospěšné vyhnout se lékařskému žargonu a vědeckým termínům. Pacient má mít možnost plně porozumět informacím o zdravotním stavu a léčebných možnostech, a to včetně případných rizik a komplikací (Berger, 2009).

b/ Poskytnutí podpory a informací

Po sdělení zhoršení diagnózy je důležité poskytnout pacientovi emoční podporu a informace o dalších krocích. Lékař by měl být připraven odpovědět na otázky a předat relevantní zdroje informací, včetně kontaktu na speciálně vyškoleného psychoterapeuta RS centra majícího zkušenosti s péčí o osoby s RS.

Z výzkumů i praxe vyplývá, že sdělení špatné zprávy je dlouhodobý proces, který často vyžaduje psychoterapeutickou intervenci ke zpracování náročných emocí (Anestis et al., 2022). V psychoterapii pacient dožívá emoce z rozhovoru, zpracovává dopad lékařových slov, klade dotazy a získává doplňující informace. Psycholog/psychoterapeut podporuje pacienta k adherenci a compliance a posiluje vztah lékař-pacient (viz kontakty v Závěru).

c/ Plánování budoucí péče

Lékař by měl s pacientem otevřeně diskutovat o možnostech léčby a strategiích pro zvládnání příznaků. Je podstatné vytvořit individuální plán péče jako záchytný bod spolupráce odpovídající potřebám pacienta. Aktivní spolupráce mezi lékařem a pacientem při rozhodování o léčebných možnostech je stěžejní (Foss et al., 2017).

d/ Poskytnutí naděje

I při sdělování zhoršení diagnózy je užitečné zachovat naději a optimismus. Lékař by měl zdůraznit možnosti léčby (co nyní dělat lze), podporovat pacienta v jeho úsilí o zlepšení stavu, připomínat mu jeho sílu a odolnost (Shrestha et al., 2019).

e/ Kontinuální komunikace

Komunikace s pacientem s RS je dlouhodobého charakteru. Častým požadavkem pacientů je možnost konzultovat zdravotní stav s jedním vybraným lékařem. Lékař by měl pravidelně monitorovat stav pacienta, reagovat na jeho preference a přizpůsobovat léčbu podle aktuálních potřeb (Hallett et al., 2015).

8. Další aspekty komplexní péče

Kvalitní komplexní péče je podmíněna i ochotou lékařů spolupracovat mezioborově, vzdělávat se a pracovat na psychohygieně.

a/ Multidisciplinarita

Komplexní péče o pacienty s RS vyžaduje součinnost více profesí. Neurologové RS center by měli aktivně spolupracovat se specialisty, jako jsou fyzioterapeuti, psychologové/psychoterapeuti nebo sociální pracovníci, aby pro pacienty zajistili co nejlepší výsledky (Buchanan et al., 2019). V RS centrech (tj. v centrech vysoce specializované péče o RS pacienty) lze od r. 2019 navázat spolupráci s kolegy zmiňovaných profesí (viz kontakty v Závěru). Efektivní sdílení informací v týmu přispívá k lepší koordinaci péče a poskytnutí kvalitní podpory pacientům s RS (Ehrsson et al., 2016).

b/ Zvyšování odbornosti

Většina neurologů není dostatečně školená v oznamování špatných zpráv a cítí potřebu vzdělávání (Anestis et al., 2023). Například britská studie ukázala, že 75 % neurologů se neřídí žádnými protokoly pro sdělování diagnózy a 78 % projevilo zájem o další školení (Anestis et al., 2021). Podobně australská studie zjistila, že 70 % neurologů vnímá sdělování diagnózy jako velmi obtížné a 65 % uvedlo, že pocítují střední až vysoký stres a úzkost (Samar et al., 2016). Zlepšení komunikačních dovedností prostřednictvím školení může vést k efektivnější péči, lepšímu vztahu s pacientem a snížení emocionální zátěže lékařů (Kurtz et al., 2005).

c/ Psychohygienu lékaře a týmu

Komunikace s pacienty s RS bývá emočně náročná a vyžaduje, aby neurologové efektivně zvládali svůj emoční stres a nedospěli

k citovému odpoutání, případně syndromu vyhoření (VandeKieft, 2001). Důležitá je sebereflexe a podpora kolegů snižující pocit izolace a zvyšující pracovní spokojenost (Back et al., 2009). Interdisciplinární přístup a zapojení psychologů do supervizních setkání poskytuje odbornou podporu a možnost sdílet a reflektovat zkušenosti, což bývá klíčové pro zvládání obtížných situací.

Závěr

Článek shrnuje známé principy efektivní komunikace mezi lékařem a pacientem, jak jsou popsány v odborné literatuře. Zdůrazňuje dále nutnost širšího zapojení multidisciplinárního přístupu v komplexní péči o pacienty s RS a potřebu rozvíjet měkké dovednosti, jež podporují srdečnější vztah lékař-pacient. Apel na kvalitní vztah je obzvláště důležitý u chronických onemocnění, kde je dlouhodobý kontakt zásadní a přínosný pro pacientovu celkovou pohodu a compliance. Dlouhodobý kontakt může být pro lékaře zároveň občas emočně náročný, a proto je důležitá průběžná psychohygienu.

Komunikace s pacienty s RS vyžaduje: komplexní přístup zohledňující individuální potřeby pacienta a dodržování několika základních principů vytvářejících respektující prostředí. Mezi tyto principy patří aktivní naslouchání, empatie, respekt, jasné a srozumitelné sdělení, otevřenost a podpora (Eisenberg et al., 2017).

Sdělování špatných zpráv je jednou z nejobtížnějších povinností lékaře a formální vzdělání neposkytuje dostatečný výcvik v této oblasti,

což může vést k narušené důvěře mezi lékařem a pacientem, i k syndromu vyhoření. Cílené školení v komunikačních dovednostech zlepšuje spokojenost pacientů a pohodlí lékaře při sdělování špatných zpráv (Anestis et al., 2021).

Komunikační strategie sdělování zhoršení zdravotního stavu zahrnují: přípravu dokumentace a prostředí pro rozhovor; zjištění, kolik toho pacient ví nebo tuší; poskytování informací srozumitelně s ohledem na emoce pacienta; schopnost reagovat na pocity pacienta, akceptovat je, uklidňovat; poskytnutí relevantních informací včetně kontaktů na spolupracující odborníky a uzavření kontraktu budoucí spolupráce (Weber et al., 1999).

Otevřenost lékařů k vlastní psychohygieně a využívání multidisciplinárního týmu, včetně služeb psychoterapeutů a supervizí, přispívá k efektivní péči o pacienty s RS a dobrým vztahům na pracovišti.

Užitečné kontakty pro zlepšení dostupnosti následné péče při sdělování zhoršení diagnózy:

- **speciální adresář kontaktů, na vyškolené odborníky** (včetně psychoterapeutů) v problematice RS při RS centrech, nabízí Spolek MS Rehab: <https://msrehab.cz/mapa-kontaktu.htm>,
- **ověřené informace** (nejen) pro pacienty k onemocnění RS: www.aktivnizivot.cz, www.nfimpuls.cz, www.rskompas.cz, www.mladisklerotici.cz, www.roska.eu,
- **obecné adresáře psychoterapeutů**: www.psychoterapeuti.cz, <https://czap.cz/adresar>.

LITERATURA

1. Anestis E, Eccles FJR, Fletcher I, et al. Healthcare professionals' involvement in breaking bad news to newly diagnosed patients with motor neurodegenerative conditions: a qualitative study. *Disability and Rehabilitation*. 2022;44(25):7877-7890. doi: 10.1080/09638288.2021.2002436.
2. Anestis E, Eccles FJR, Fletcher I, et al. Neurologists' current practice and perspectives on communicating the diagnosis of a motor neurodegenerative condition: a UK survey. *BMC Neurology*. 2021;21(1):34. doi:10.1186/s12883-021-02062-6.
3. Anestis E, Eccles FJR, Fletcher I, et al. Neurologists' lived experiences of communicating the diagnosis of a motor neurodegenerative condition: an interpretative phenomenological analysis. *BMC Neurology*. 2023;23(1):178. doi:10.1186/s12883-023-03233-3.
4. Back AL, Bauer-Wu SM, Rushton CH, et al. Compassionate silence in the patient-clinician encounter: A contemplative approach. *Journal of Palliative Medicine*. 2009;12(12):1113-1117. doi: 10.1089/jpm.2009.0175.
5. Bednařík A, Andrášiová M. Komunikace s nemocným. Grada. 2020. ISBN 978-80-271-2288-2.
6. Berger B. Communication skills for pharmacists: building relationships, improving patient care. *American Pharmacists Association*. 2009; 121 s. ISBN 978-1582121321.

7. Birks Y, McKendree J, Watt I, et al. Emotional intelligence and perceived stress in healthcare students: A multi-institutional, multi-professional survey. *BMC Medical Education*. 2019;19(1):255.
8. Buchanan RJ, Ju H, Bachman SS. Disability and the future of rehabilitation and development research. *Disability and Health Journal*. 2019;12(2):177-183.
9. De Vries M, Witlox M A, Van Der Geest V, et al. Non-verbal communication in physician-patient interaction: evidence from a simulation study. *Patient Education and Counseling*. 2019;102(5):934-940.
10. Decety J. Empathy in Medicine: What It Is, and How Much We Really Need It. *American Journal of Medicine*. 2020;133(5):561-566. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.12.012.
11. Ehrsson M, Langius-Eklöf A, Sundberg K, et al. Nursing management of patients with multiple sclerosis: communication, information and education. *Journal of Clinical Nursing*. 2016;25(3-4):320-329. doi:10.1111/jocn.13054.
12. Eisenberg S, Shen H, Bai G. Clinician-patient communication practices in a US public hospital setting: Distinct patterns

and the role of health literacy. *Patient Education and Counseling*. 2017;100(9):1702-1710.

13. Foss C, Hofos D, Romoren TI. Elderly persons' experiences of participation in hospital discharge process. *Patient Experience Journal*. 2017;4(1):13-24.
14. Hallett V, Ronaldson S, Whittaker W. The acceptability to patients of PhysioDirect telephone assessment and advice services: a qualitative interview study. *BMC Health Services Research*. 2013;13(1):174. ISSN 0572-3612.
15. Janssen M, Heerkens Y, Kuijer W, et al. Effects of Mindfulness-Based Stress Reduction on employees' mental health: A systematic review. *San Francisco, CA: Public Library of Science*. 2018;13(1):e0191332. doi: 10.1371/journal.pone.0191332.
16. Kurtz S M, Silverman J, Draper J. Teaching and Learning Communication Skills in Medicine. *Health Expect*. 2005;8(4):363-365. doi: 10.1111/j.1369-7625.2005.00351.x.
17. Robinson J D. Nonverbal communication and physician-patient interaction: Review and new directions. In V. Manusov & M. L. Patterson (Eds.), *The Sage handbook of nonverbal communication*. Sage Publications. 2006;437-459. doi:10.4135/9781412976152.n23.

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

KOMUNIKAČNÍ STRATEGIE PRO NEUROLOGY PŘI ROZHOVORU S PACIENTY S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU PŘI ZHORŠENÍ DIAGNÓZY

18. Samar MA, Breen LJ, Edis R, et al. Breaking the news of a diagnosis of motor neurone disease: A national survey of neurologists' perspectives. *Journal of Neurological Sciences*. 2016;15:367:368-74. doi: 10.1016/j.jns.2016.06.033.

19. Shrestha N, Iizaka S, Yoshino T, et al. The association between optimism and insomnia symptoms among uni-

versity hospital nurses in Japan: a cross-sectional study. *Journal of Occupational Health*. 2019;61(6):464-472.

20. Silverman J, Kinnersley P. Doctors' non-verbal behaviour in consultations: look at the patient before you look at the computer. *British Journal of General Practice*. 2010;60(571):76-78. doi: <https://doi.org/10.3399/bjgp10X482293>.

21. VandeKieft GK. Breaking bad news. *American Pharmacy Journal*. 2001;64(12):1975-8.

22. Weber M, Werner A, Nehring C, et al. Breaking of bad news. Practical advice to physicians for successful communication with patients. *Medizinische Klinik*. 1999;15;94(8):453-7. doi: 10.1007/BF03044731.

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

ODBOBNÝ GARANT:

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

POŘADATEL:

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

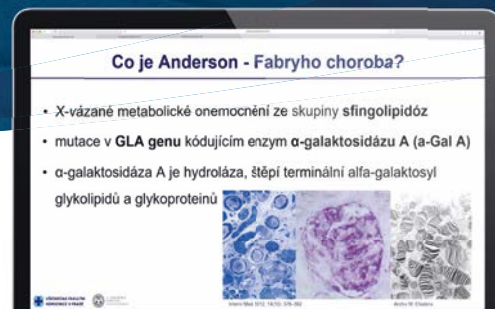
POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

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

ZLATÝ
PARTNER

sanofi



REMUREL

glatiramer acetát



PRO ŽIVOT BEZ OMEZENÍ

Reference: 1. SPC přípravků Remurel 20 a 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, datum revize textu: 20 mg/ml: 10. 11. 2022; 40 mg/ml: 20. 7. 2023.

Zkrácená informace o přípravku REMUREL. Léčivá látka: jedna předplněná injekční stříkačka (1ml) injekčního roztoku obsahuje 20 mg nebo 40 mg glatiramer-acetátu, odpovídající 36 mg glatirameru. **Indikace:** k léčbě relabujících forem roztroušené sklerózy (RS). Není indikován k léčbě primární nebo sekundární progresivní RS. **Dávkování:** léčba musí být zahájena pod dohledem neurologa nebo lékaře se zkušeností v léčbě RS. 20mg: 20mg (1předplněná injekční stříkačka) subkutánně 1xdenně; 40mg glatiramer-acetátu v 1 předplněné injekční stříkačce, podaného subkutánně 3x týdně v odstupu nejméně 48 hodin. V současné době není známo, jak dlouho má být pacient léčen. Rozhodnutí ohledně dlouhodobé léčby musí být učiněno lékařem na základě individuálního přístupu. **Pediatrická populace:** glatiramer-acetát 20 nebo 40 mg se nemá u dětí a dospívajících používat. **Způsob podání:** subkutánně; pacienti musí být vyškoleni v technikách samostatného podávání; pro každou injekci je nutné měnit místo vpichu (lze aplikovat na břicho, paže, hýždě nebo stehna); pro aplikaci injekce lze použít injekční zařízení Autoxon. Jedná se o autoinjektor, schválený pouze pro použití s glatiramer-acetátem ve formě injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** podání pouze subkutánně, nesmí se podávat intravenózně nebo intramuskulárně. Během několika minut po podání se může objevit vazodilatace (zrudnutí), bolest na hrudi, dyspnoe, palpitace nebo tachykardie. Většina z těchto příznaků je krátkodobá a spontánně vymizí bez následků. Při závažném nežádoucím účinku, pacient musí hned přerušit léčbu a vyhledat lékaře nebo pohotovost. Podle uvážení lékaře může být zahájena symptomatická léčba. Je třeba zvýšené opatrnosti při podávání pacientům s kardiologickými poruchami. Tito pacienti musí být během léčby pravidelně sledováni. Vzácně se mohou objevit křeče a/nebo anafylaktoidní nebo alergické reakce, dále hypersenzitivní reakce. Při závažných reakcích musí být zahájena odpovídající léčba a podání přípravku musí být přerušeno. Byly detekovány protilátky proti glatiramer-acetátu v séru pacientů během denní chronické léčby. Nejsou důkazy, že by byly neutralizující nebo že by ovlivnily klinickou účinnost glatiramer-acetátu. U pacientů s poruchou funkce ledvin mají být během léčby sledovány funkce ledvin. Byly pozorovány vzácné případy těžkého poškození jater, přičemž k poškození došlo několik dní až let po zahájení léčby. Většina případů závažného poškození jater odezněla po přerušení léčby. V některých případech byla u těchto případů hlášena nadměrná konzumace alkoholu, existující nebo dříve se vyskytující poškození jater a použití dalších potenciálně hepatotoxických léků. Pacienti mají být pravidelně sledováni z hlediska známek poškození jater a mají být poučeni, aby v případě příznaků poškození jater okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. V případě klinicky těžkého poškození jater je potřeba zvážit ukončení léčby. **Interakce:** byla pozorována zvýšená incidence reakcí v místě injekce při souběžném podáváním kortikosteroidy. Glatiramer-acetát může ovlivňovat distribuci látek, které se vážou na plazmatické bílkoviny, souběžné podávání těchto léčivých přípravků má být pečlivě monitorováno. **Těhotenství a kojení:** preventivně je upřednostněno vyhnout se použití během těhotenství, pokud přínos pro matku nepřevažuje nad rizikem pro plod. Lze užívat během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** nebyly provedeny žádné studie. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: infekce, chřipka, úzkost, deprese, bolest hlavy, vazodilatace, dyspnoe, nauzea, vyrážka, artralgie, bolest zad, astenie, bolest na hrudi, reakce v místě injekce, bolest; časté: bronchitida, gastroenteritida, herpes simplex, otitis media, rinitida, zubní absces, vaginální kandidóza, benigní novotvar kůže, novotvar, lymfadenopatie, hypersenzitivita, anorexie, zvýšená tělesná hmotnost, nervozita, dysgeuzie, hypertonie, migréna, poruchy řeči, synkopa, tremor, diplopie, poruchy oka, poruchy ucha, palpitace, tachykardie, kašel, sezónní rýma, poruchy konečnicku a rekta, anorexie, zácpa, zubní kaz, dyspepsie, dysfagie, inkontinence stolice, zvracení, abnormální funkční jaterní testy, ekchymóza, nadměrné pocení, svědění, poruchy kůže, kopřivka, bolest šije, nucení na močení, polakisurie, retence moči, třesavka, otok obličeje, atrofie v místě injekce, lokální reakce, periferní edém, edém, horečka. **Velikost balení:** 20mg: 28 předplněných stříkaček; 40mg: 12 a 36 předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Podmínky uchování:** uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Jestliže předplněné injekční stříkačky nemohou být uchovávány v chladničce, mohou být jednorázově uchovávány při teplotě 15 °C - 25 °C po dobu až jednoho měsíce. Jestliže nebyly předplněné injekční stříkačky do jednoho měsíce použity a jsou ještě v původním obalu, musí být po této lhůtě vráceny a uchovávány v chladničce (2 °C - 8 °C). **Registrační číslo:** 20mg: 59/222/16-C; 40mg:59/676/16-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 20mg: 10.11.2022; 40mg: 20. 7. 2023. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Určeno pro odbornou veřejnost.

Zentiva, k.s., marketingové oddělení

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

ZENTIVA

Ponesimod jako vhodný preparát vyšší účinnosti pro léčbu roztroušené sklerózy

MUDr. Mgr. Matouš Rous

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Neurologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Tato kazuistika popisuje léčbu pacienta s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy (RR-RS), který zároveň trpí Crohnovou nemocí. Po počáteční terapii glatiramer-acetátem a interferonem beta-1a došlo u pacienta k pokračující aktivitě onemocnění, která si vyžádala změnu léčby. S ohledem na potřebu vysoce účinné terapie a pacientovu preferenci méně častých návštěv zdravotnického zařízení byla v dubnu 2022 zahájena léčba ponesimodem. Po více než dvouleté léčbě pacient zůstává klinicky stabilní, bez nových atak či progresse nemoci, a Crohnova nemoc je v remisi. Pacient dobře toleruje léčbu a vede plnohodnotný život, což potvrzuje účinnost a bezpečnost ponesimodu jako vhodné volby pro pacienty s aktivní RS a komorbiditami.

Klíčová slova: ponesimod, roztroušená skleróza, účinnost, bezpečnost, Crohnova nemoc.

Ponesimod as a suitable high-efficacy treatment for multiple sclerosis

This case report describes the treatment of a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-RS) who also suffers from Crohn's disease. After initial therapy with glatiramer acetate and interferon beta-1a, the patient had ongoing disease activity that required a change in treatment. Considering the need for highly effective therapy and the patient's preference for less frequent visits to the medical facility, treatment with ponesimod was started in April 2022. After more than two years of treatment, the patient remains clinically stable, without new relapses or disease progression, and Crohn's disease is in remission. The patient tolerates the treatment well and leads a full life, which confirms the efficacy and safety of ponesimod as a suitable choice for patients with active MS and comorbidities.

Key words: ponesimod, multiple sclerosis, efficacy, safety, Crohn's disease.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je nejčastější neurologické onemocnění způsobující invaliditu u mladých dospělých (Walton et al., 2020). Její průběh a vznik jsou ovlivněny kombinací zánětu, demyelinizace a neurodegenerace, přičemž jejich vliv se mění v závislosti na stadiu onemocnění a věku pacienta (Compston et al., 2008). Diagnóza RS je založena na McDonaldových kritériích, která zahrnují hodnocení klinických příznaků, magnetické rezonance zaměřené na léze v bílé hmotě mozku

a míchy a vyšetření mozkomíšního moku za účelem detekce oligoklonálních páسů imunoglobulinů. RS se obvykle objevuje ve věku mezi 20 a 40 lety, přičemž ženy jsou postiženy 2 až 4krát častěji než muži (Walton et al., 2020). Toto onemocnění výrazně ovlivňuje osobní i pracovní život pacientů, přičemž jeho prognóza je často nejistá. Pacienti se potýkají s nepředvídatelným průběhem, který může zahrnovat různé stupně fyzického postižení, kognitivních obtíží, únavy a psychických problémů (Goris et al., 2022)

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

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

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):492-495

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.074>

Článek přijat redakcí: 15. 10. 2024

Článek přijat k publikaci: 18. 11. 2024

MUDr. Mgr. Matouš Rous

matous.rous@fnol.cz



PŘIPRAVENI

NA

NEOČEKÁVANÉ

PŘÍPRAVEK PONVORY® NABÍZÍ UNIKÁTNÍ KOMBINACI:

VYŠŠÍ ÚČINNOST PROKÁZANÁ V PŘÍMÉ SROVNÁVACÍ STUDII VŮČI TERIFLUNOMIDU*^{1,2}

MOŽNOST RYCHLÉHO PŘERUŠENÍ LÉČBY

Přípravek PONVORY® nabízí možnost rychle přerušit a znovu zahájit léčbu v případě, že to klinická situace vyžaduje.**

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název léčivého přípravku: Ponvory 2/3/4/5/6/7/8/9/10/20 mg potahované tablety. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna potahovaná tableta obsahuje 2/3/4/5/6/7/8/9/10 nebo 20 mg ponesimodu. **Terapeutické indikace:** léčba dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinickými nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování a způsob podání:** **Zahájení léčby:** léčba musí být zahájena 14denním zahajovacím balením. Léčba začíná jednou 2 mg tabletou podanou perorálně jednou denně 1. den a zvyšování dávky postupuje podle titračního schématu: 1. a 2. den: 2 mg, 3. a 4. den: 3 mg, 5. a 6. den: 4 mg, 7. den: 5 mg, 8. den: 6 mg, 9. den: 7 mg, 10. den: 8 mg, 11. den: 9 mg, 12., 13. a 14. den: 10 mg. Pokud je titrace dávky přerušena, je nutno postupovat podle pokynů platných pro vynechanou dávku. **Udržovací dávka:** po dokončení titrace dávky se doporučuje udržovací dávka přípravku Ponvory jedna 20 mg tableta užívaná perorálně jednou denně. **Opětovné zahájení léčby po přerušení léčby během titrace nebo po dosažení udržovací dávky:** pokud se vynechají méně než 4 po sobě jdoucí dávky, léčbu obnovte první vynechanou dávkou. Pokud se vynechají 4 nebo více po sobě jdoucích dávek, léčbu znovu začnete 1. dnem titračního režimu (2 mg) (nové zahajovací balení). **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku léčivého přípravku, imunodeficitní stavy, pacienti, kteří během posledních 6 měsíců prodělali infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo srdeční selhání třídy III nebo IV podle klasifikace New York Heart Association (NYHA), pacienti, kteří mají atrioventrikulární blokádu druhého stupně Mobitzova typu II, atrioventrikulární (AV) blokádu třetího stupně nebo sick sinus syndrom, pokud pacient nemá funkční kardiostimulátor, závažné aktivní infekce, aktivní malignity, středně závažná nebo závažná porucha funkce jater (Child-Pughova třída B, respektive C), během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** před zahájením léčby ponesimodem se má u všech pacientů natočit elektrokardiogram (EKG), aby se stanovilo, zda u nich nejsou přítomny již existující abnormality vedení vzruchu. Zahájení léčby ponesimodem může vést k přechodnému zpomalení srdeční frekvence (SF) a k prodloužení AV vedení, proto se k dosažení udržovací dávky ponesimodu (20 mg) musí použít schéma vzestupné titrace. Opatrnosti je třeba při zahájení léčby ponesimodem u pacientů léčených betablokatorem z důvodu aditivních účinků na snížení srdeční frekvence. U pacientů léčených stabilní dávkou betablokatorem se má před zahájením léčby ponesimodem vzít v úvahu klidová SF. První dávku ponesimodu podávejte v zařízení, kde jsou k dispozici prostředky pro řádné zvládnutí symptomatické bradykardie. Pacienti sledujte 4 hodiny po první dávce s ohledem na známky a symptomy bradykardie s měřením pulsu a krevního tlaku minimálně každou hodinu. Natočte EKG u těchto pacientů na konci 4hodinové doby monitorování. Ponesimod způsobuje na dávce závislý pokles počtu periferních lymfocytů na 30 - 40 % výchozích hodnot v důsledku reverzibilní sekvestrace lymfocytů v lymfoidních tkáních. Před zahájením léčby ponesimodem se má zkontrolovat nejnovější kompletní krevní obraz (CBC) s diferenciálním rozpočtem leukocytů (včetně počtu lymfocytů) (tj. ne starší 6 měsíců nebo po přerušení předchozí léčby). Zahájení léčby ponesimodem se má odložit u pacientů se závažnou aktivní infekcí, dokud není vyřešena. **Interakce:** ponesimod nebyl v kombinaci s cytostatiky, imunomodulačními ani imunosupresivními terapiemi studován. Při současném podávání je třeba postupovat během takové léčby a v týdnech následujících po jejím podání opatrně kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém. Vakcinace může být méně účinná, pokud je podávána během léčby ponesimodem a až 1 týden po jejím vysazení. **Fertilita, těhotenství a kojení:** přípravek je u žen ve fertilním věku a v těhotenství které nepoužívají účinnou antikoncepci, kontraindikován. Přípravek se během kojení nemá používat. **Nežádoucí účinky:** nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, infekce močových cest, bronchitida, chřipka, rinitida, infekce dýchacích cest, virové infekce dýchacích cest, faryngitida, sinusitida, virová infekce, herpes zoster, laryngitida, pneumonie, lymfopenie, pokles počtu lymfocytů, deprese, nespavost, úzkost, točení hlavy, hypestezie, ospalost, migréna, epileptický záchvat, makulární edém, vertigo, hypertenze, dušnost, kašel, dyspepsie, bolest v zádech, artralgie, bolest v končetinách, poranění vazů (podvrtnutí), únava, pyrexie, periferní edém, nepříjemné pocity na hrudi, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, hypercholesterolemie, zvýšení hladiny jaterních enzymů, zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu, zvýšení hladiny aminotransferázy, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi. **Zvláštní opatření pro uchování:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS, 149 Boulevard Bataille de Stalingrad, 69100 Villeurbanne, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/21/1550/001, EU/1/21/1550/002. **Datum revize textu SPC:** 9.10.2024.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtete si pozorně úplnou informaci o léčivém přípravku.

* V průběhu více než dvou let v rámci klinické studie fáze III s přímým srovnáním (head-to-head) s vysokým počtem dospělých pacientů (n=1 133) s aktivní RRS. ** Po vysazení modulatoru receptoru S1P byly vzácně hlášeny závažné exacerbace nemoci, včetně rebound fenoménu. Po ukončení léčby přípravkem PONVORY® se má vzít v úvahu možnost závažné exacerbace nemoci. Pacienti mají být po vysazení sledováni s ohledem na závažnou exacerbaci nebo návrat silné aktivity nemoci, přičemž a podle potřeby zvážit zahájení příslušné léčby.

Reference: 1. European Medicines Agency. Ponvory Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> Datum ověření posledního přístupu: říjen 2024. 2. Kappos L, et al. JAMA Neurol. 2021;78(5):558-567.

Zástupce držitele rozhodnutí o registraci v České republice:
MagnaPharm CZ s.r.o., Karla Engliša 6/3201, 150 00 Praha 5

www.magnapharm.cz



MagnaPharm
One Team. One Solution.

Popis případu

Pacient, narozený v roce 1985, zaznamenal první příznaky roztroušené sklerózy (RS) v březnu 2014. Projevy zahrnovaly bolesti hlavy a oboustranné zhoršení zraku, přičemž pravé oko bylo postiženo více. V dubnu 2014 byl hospitalizován na spádovém neurologickém oddělení. V době přijetí byl neurologický náleznegativní, oční vyšetření bez abnormalit a vizuální evokované potenciály (VEP) byly v normě. Magnetická rezonance (MR) mozku a krční míchy odhalila četná ložiska v periventrikulární a juxtakortikální bílé hmotě, některá vykazovala známky postkontrastního syčení. Ložiska nebyla přítomna infratentoriálně ani v krční míše zobrazené do úrovně Th5. Analýza mozkomíšního moku prokázala přítomnost intratékální oligoklonální syntézy všech tříd imunoglobulinů, které neměly korelát v séru. Na základě klinických projevů a nálezů byla stanovena diagnóza klinicky izolovaného syndromu (CIS) a pacient byl přeléčen 5 g intravenózním metylprednisolonem. Následně byl odeslán do našeho RS centra. V době prvních příznaků RS byl pacient již téměř dva roky léčen na Crohnovu nemoc a užíval mesalazin, azathioprin (50 mg 3× denně) a prednisolon (5 mg obden). Pacient neměl další závažné onemocnění a v rodinné anamnéze se nevyskytla žádná neurologická onemocnění.

Při první návštěvě našeho RS centra v květnu 2014 byla zjištěna kvadruhyperreflexie a absence břišních reflexů, ostatní neurologický náleznetytický. EDSS skóre (Expanded Disability Status Scale), které hodnotí závažnost postižení u pacientů s RS, bylo 1,0. Pacient si dodatečně vzpomněl, že na podzim 2013 pociťoval několik týdnů příznak typu „décharge électrique“, který spontánně ustoupil. Na základě uvedených informací byla stanovena diagnóza RR-RS a zahájena diskuze o nevhodnější DMD terapii. Vzhledem k omezeným léčebným možnostem v roce 2014 a s přihlédnutím k léčbě Crohnovy nemoci byl zvolen glatiramer-acetát, který pacient začal užívat v červnu 2014.

V říjnu 2017 prodělal pacient postinfekční ataku nemoci s lehkou pravostrannou hemiparézou, která byla úspěšně léčena intravenózním metylprednisolonem (5 g). Kontrolní MR odhalila dvě nová ložiska periventrikulárně a dvě juxtakortikálně. Do té doby byla pro pacienta větším problémem

Crohnova nemoc s opakovanými průjmy a hospitalizacemi na interním oddělení.

S ohledem na přítomnost aktivity nemoci a progresi magnetickorezonančního nálezu nemoci byla léčba změněna na vysokodávkovaný interferon beta-1a podávaný 3× týdně subkutánně, který pacient užíval až do léta 2020. V té době si začal stěžovat na chřipkové příznaky po každé aplikaci. Kontrolní MR byla bez progresu a Crohnova nemoc byla stabilizována, přičemž pacient užíval pouze mesalazin (1 000 mg denně). Pacientovi byla změněna léčba na perorální teriflunomid.

V únoru 2022 prodělal pacient další ataku, opět s lehkou pravostrannou hemiparézou, která byla léčena intravenózním metylprednisolonem (5 g). Kontrolní MR mozku odhalila nová periventrikulární ložiska a jedno nové infratentoriální ložisko v pravé mozečkové hemisféře. S ohledem na přítomnost nové demyelinizační léze v prognosticky nepříznivé oblasti byla doporučena léčba DMD preparátem s vyšší účinností. Pacient žil 60 km od centra, proto preferoval terapii, která nevyžaduje časté návštěvy. Na základě těchto skutečností byla zvolena léčba ponesimodem, která byla zahájena v dubnu 2022 při EDSS 1,5.

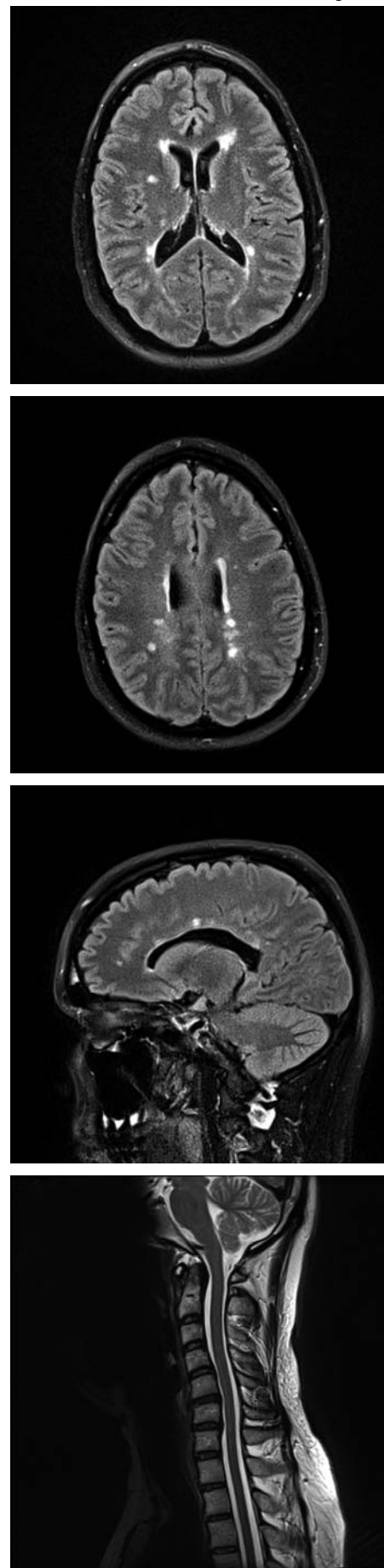
Terapie ponesimodem je pacientem dobře snášena, od zahájení léčby nedošlo k žádné atace ani k progresi onemocnění nebo progresi MR nálezu (Obr. 1). Crohnova nemoc zůstává v remisi. Pacient je s léčbou spokojen a vede plnohodnotný život, přičemž jeho hlavním problémem zůstávají občasné bolesti hlavy.

Diskuze

Ponesimod, selektivní modulátor sfingosin-1-fosfátového receptoru (S1P), představuje významný posun v léčbě pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (Chun et al., 2020). Působí inhibicí migrace T a B lymfocytů z lymfatických uzlin, čímž redukuje imunitní záněť v centrálním nervovém systému, který je charakteristický pro patofyziologii RS (Pérez-Jeldres et al., 2021).

V prezentované kazuistice byl ponesimod zvolen jako lék vyšší účinnosti pro pacienta, u kterého byla přítomna aktivita onemocnění navzdory předchozím DMD preparátům. Při volbě vhodné léčby byly zvažovány různé preparáty, zohledněna byla i přání pacienta. Ponesimod byl vhodný s ohledem na pacientovo vzdálené

Obr. 1. Nálezy na posledním MR vyšetření zobrazující ložiska demyelinizace (hypersignální změny ve FLAIR sekvenci v rovinách transverzální a sagitální)



bydliště od RS centra a tudíž požadavek na nižší frekvenci návštěv centra. Tento lék se ukázal jako vhodná volba díky své účinnosti a pohodlnému perorálnímu dávkování. Úspěch léčby ponesimodem v této kazuistice potvrzuje jeho potenciál u pacientů s RS, kteří vykazují známky progresu nemoci na jiných léčivech. Studie OPTIMUM ukázala, že ponesimod snižuje roční míru relapsů (ARR) o 30,5 % ve srovnání s teriflunomidem (Kappos et al., 2021), což dokazuje jeho vyšší účinnost v kontrole aktivity nemoci. V tomto případě léčba ponesimodem vedla ke stabilizaci RS bez nových atak či progresi neurologického deficitu či progresi MR nálezu, což potvrzuje jeho schopnost zpomalit progresi nemoci (Roy et al., 2021).

Co se týče snášenlivosti, pacient v naší kazuistice toleroval terapii dobře. I když mezi

častější nežádoucí účinky ponesimodu patří infekce horních cest dýchacích a zvýšení jaterních enzymů (Coyle et al., 2024), u tohoto pacienta nedošlo k závažnějším nežádoucím účinkům. Crohnova nemoc, která byla v minulosti problémem, zůstala během léčby v remisi, což ukazuje, že ponesimod může být bezpečně používán u pacientů s kombinovanou diagnózou autoimunitních onemocnění.

Tato kazuistika podporuje účinnost a bezpečnost ponesimodu jako léku vyšší účinnosti pro pacienty s aktivní formou RS, kteří potřebují lepší kontrolu nemoci a preferují méně časté návštěvy zdravotnických zařízení. Vzhledem k tomu, že ponesimod byl schválen pro léčbu RR-RS v roce 2021 (Peterka et Potužník, 2023), jsou potřebná dlouhodobá data ohledně jeho bezpečnosti a účinnosti.

Závěr

Terapie ponesimodem se v této kazuistice ukázala jako účinná a dobře tolerovaná volba pro pacienta s aktivní formou RR-RS. Stabilizace nemoci, absence atak či progresu MR nálezu naznačují, že ponesimod poskytuje efektivní dlouhodobou kontrolu nad průběhem RS. Zároveň jeho perorální podávání a nízká frekvence nutných návštěv RS centra činí z této léčby ideální volbu pro pacienty preferující pohodlnější režim léčby. Tato kazuistika také demonstruje, že ponesimod může být bezpečně používán u pacientů s kombinací RS a Crohnovy nemoci, aniž by došlo ke zhoršení průběhu Crohnovy nemoci. Celkově lze ponesimod považovat za přínosný lék vyšší účinnosti, který významně přispívá ke zlepšení kvality života pacientů s RS.

LITERATURA

1. Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate receptor Modulator therapy for Multiple sclerosis: Differential downstream receptor signalling and clinical profile Effects. *Drugs*. 2020;81(2):207-231. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01431-8>.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7. PMID: 18970977.
3. Coyle PK, Freedman MS, Cohen BA, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis treatment: A practical review. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2024;11(4):842-855. <https://doi.org/10.1002/acn3.52017>.
4. Goris A, Vandebergh M, McCauley JL, et al. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *The Lancet Neu-*

5. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM study. *JAMA Neurology*. 2021;78(5):558. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0405>.
6. Pérez-Jeldres T, Alvarez-Lobos M, Rivera-Nieves J. Targeting Sphingosine-1-Phosphate signaling in Immune-Mediated Diseases: Beyond Multiple sclerosis. *Drugs*. 2021;81(9):985-1002. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01528-8>.
7. Peterka M, Potužník P. Sphingosine-1-phosphate receptor modulators in the treatment of early phase multiple sclerosis. *Neurol. praxi*. 2023;24(5):360-366. <https://doi.org/10.36290/neu.2023.064>.
8. Roy R, Alotaibi AA, Freedman MS. Sphingosine 1-Phosphate receptor modulators for multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2021;35(4):385-402. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00798-w>.
9. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33174475; PMCID: PMC7720355.
10. Wiendl H, Hauser S, Nicholas J, et al. Longer-term Safety and Efficacy of Ofatumumab in People with Relapsing Multiple Sclerosis for Up to 6 Years (P9-6.010). *Neurology*. 2024;102(17_supplement_1). <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000205570>.

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.

Kaddiš za Pavla Traubnera (1941–2024)

15. listopad 2024 zůstane dnem smutku v historii české, slovenské a také československé neurologie: ráno toho dne se rozšířila zpráva, že v noci zemřel Pavel Traubner.

Prof. MUDr. Pavel Traubner, Ph.D., se narodil 2. května 1941 v Ilavě, kde jeho otec pracoval jako stomatolog. Aškenázská rodina Traubnerů ale pocházela původně ze slezského Bohumína, proto se Pali psal česky „Pavel“. Nejtěžší dětství prožil ve stínu antisemitismu Slovenského štátu, naštěstí rodina dlouhou dobu, díky povolání otce, přežívala v Ilavě bez akutního nebezpečí fatální perzekuce. Až v roce 1944, po porážce Slovenského národního povstání, museli z Ilavy odejít a ukrýt se v horách, podobně jako tisíce dalších Slováků. Přežili ve Valaské Belé díky varování slovenského četníka a díky dalším slovenským lidem, kteří ukrývající se Židům poskytovali veškerou pomoc, a to i přes šílené riziko, které tato pomoc představovala. Stanislav Sýkora a Kristína Sýkorová z Valaské Belé a Cyril Turza (onen ilavský četník) jsou jmenováni jako Spravedliví mezi národy v památníku Jad Vashem v Jeruzalémě.

Po konci 2. světové války žila rodina Traubnerových už v Bratislavě. Pali vystudoval jedenáctiletou střední školu (která tehdy nahrazovala reálné gymnázium) a v roce 1958 se stal studentem Lékařské fakulty Komenského univerzity v Bratislavě; promoval v roce 1964. Začal jako rezident na bratislavské patologii, v roce 1966 získal místo sekundáře na Neurologické klinice LF UK a FN v Bratislavě, tehdy vedené akademikem Černáčkem, legendární postavou československé neurologie, autorem exkluzivní Neurologické propedeutiky, která se používá dodnes. Pali absolvoval obvyklou akademickou cestu od rezidenta přes odborného asistenta až po docenta, kterým se stal v roce 1985. V té době byl přednostou bratislavské první kliniky profesor

Daniel Bartko, další z nezapomenutelných postav československé neurologie. V roce 1991 Pali vystřídal profesora Bartka na pozici přednosta bratislavské první kliniky; zůstal na tomto místě dalších 16 let.

Znali jsme všichni profesora Traubnera jako mimořádného šarméra, schopného elegantně komunikovat prakticky cokoliv s kýmkoliv. Jeho neuvěřitelná schopnost networkingu a jeho společenský „skillset“ byly nepochybně hlavním důvodem, proč opakovaně uspěl při volbě děkana LF UK, kterým byl po dvě období. V roce 2001 obdržel jedno z nejvyšších slovenských státních vyznamenání, Pribinov kříž II. stupně. Kandidatura na rektora Univerzity Komenského, ke které se odhodlal v pozdější postmečiarovské éře, nedopadla; je třeba zde uvést, že jsme mu to všichni moc přáli a že nám to pak bylo líto. Ale později jsme pochopili, že pro Paliho to byla jen méně významná část jeho údělu, že to nebral až tak tragicky. Pro něj bylo podstatné to, že byl zvolen předsedou slovenského B'nai B'rith, že byl čestným předsedou Ústředního svazu židovských náboženských obcí na Slovensku a že byl předsedou Výboru pro národnostní menšiny a etnické skupiny Rady vlády Slovenské republiky pro lidská práva, národnostní menšiny a rovnost pohlaví. Fascinující v této souvislosti bylo jeho přátelství s Franzem Gerstenbrandem, rodákem z Bruntálska, který vyrostl v Dolních Dunajovicích. Za války pilot Luftwaffe, po válce moravský běženeček ve Vídni, později profesor neurologie v Innsbrucku a zakladatel EFNS; vztah ke Gerstenbrandovi Pali zdědil po Bartkovi.

Pavel Traubner se stal na Slovensku hlavním odborníkem pro neurologii, byl také ošetřujícím či konzultujícím lékařem řady slovenských celebrit, včetně prezidentů. V této roli kvetl: byl schopen svým klien-



tům dohodnout konzultaci či nejlepší péči kdekoliv na světě. Jeden z nás vzpomíná na nečekanou návštěvu slovenského prezidenta s vysvětlením „posiela ma Traubner“. Také nikdo z těch, co u toho byli, nezapomene na exkurzi, na kterou nás Pali vzal do kaplnky Matky Ustavičnej Pomoci v bratislavské Medické záhradě, jejíž rekonstrukci jako děkan osobně financoval.

Jak šla léta, Paliho zdraví se zhoršovalo. Zděděný diabetes, který jej trápil řadu let, vedl před několika lety k vysoké amputaci pravé dolní končetiny. Nezlomilo jej to: ještě na předloňském bratislavském sjezdu jsme jej na vozíku vynesli do kavárny Sheratonu na jednání redakční rady Neurologie pro praxi, jejímž členem byl 23 let. Bylo to, bohužel, naposledy, co se zúčastnil.

My všichni, autoři i redakce Neurologie pro praxi, hluboce kondolujeme Katce i oběma Paliho dcerám. Je to moc blbý pocit, vědět, že už jej nepotkáme a neuslyšíme to přešpurské „Servus, páni“ a „Ručku bozkávám, dámy“; většinu z nás je jeho nebe, kam nepochybně odešel, zapovězeno.

A tak R.I.P., Pali, a Mazel tov!
 prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN; Olomouc
 prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D., FESO; Martin
 doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.; Brno

Zpráva z podzimního setkání epileptologů a klinických neurofyziologů

Ve dnech 24.–25. 10. 2024 zavítalo do Olomouce téměř 250 účastníků 36. českého a slovenského epileptologického sjezdu a 70. českého a slovenského sjezdu klinické neurofyziologie. Kromě neurologů, dětských neurologů a neurochirurgů akce přilákala i řadu neurovědčů pracujících v preklinickém epileptologickém, širším neurologickém a psychiatrickém výzkumu, sestřiček a EEG laborantek. Vyjma příspěvků českých a slovenských účastníků kongresu jsme mohli vyslechnout i přednášky dvou zahraničních hostů epileptologického sjezdu, Laury Tassi z Milána, Itálie, a Yaroslava Wintera z Mainzu, Německo.

Epileptologie aktuálně zažívá boom nových patofyziologických poznatků, diagnostických možností i terapeutických postupů; letošní epileptologický sjezd toho byl výmluvným dokladem. Měli jsme možnost vyslechnout řadu příspěvků vycházejících z každodenní klinické praxe s dětskými i dospělými pacienty s epilepsií, jakož i sdělení o nejnovějších trendech z epileptologického výzkumu. Připomněli jsme si také významná výročí: 100 let od pořízení prvního EEG záznamu a 25 let od 23. mezinárodního epileptologického kongresu v Praze, z jehož výtěžku jsou dodnes finančně podporováni čeští epileptologové a je udělo-

Obr. 1. Slavnostní zahájení 36. českého a slovenského epileptologického sjezdu – (zleva) prof. MUDr. Pavel Mareš, DrSc., prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc., doc. MUDr. Eva Feketeová, PhD., prof. MUDr. Pavek Kršek, Ph.D.



Obr. 2. Vítězové Ceny Jana Marci Marci za rok 2023 – (a) uprostřed MUDr. Vít Všianský, (b) uprostřed Ing. Lucie Sedláčková, Ph.D.



Obr. 3. Dr. Laura Tassi z Itálie



Obr. 4. Pohled do přednáškového sálu 36. českého a slovenského epileptologického sjezdu



Obr. 5. 70. český a slovenský sjezd klinické neurofyziologie zahájil předseda sjezdu prof. MUDr. Ing. Petr Hlušítk, Ph.D.



INFORMACE

ZPRÁVA Z PODZIMNÍHO SETKÁNÍ EPILEPTOLOGŮ A KLINICKÝCH NEUROFYZIOLOGŮ

Obr. 6. Cenu České společnosti pro klinickou neurofyzilogii za rok 2024 získal Ing. Martin Lamoš, Ph.D. (vpravo)



Obr. 7. Cenu HuBraM za rok 2024 získala Mgr. et Mgr. Lubomíra Nováková, Ph.D.



Obr. 8. Po celou dobu odborného programu obou sjezdů měli účastníci možnost prostudovat 22 odborných posterů



vána cena Jana Marka Marci za nejlepší epileptologickou publikaci; letos jí získali Ing. Lucie Sedláčková, Ph.D., a MUDr. Vít Všianský. Kvalitu české a slovenské epileptologie dokládá rekordní počet aktivních příspěvků: 46 ústních sdělení a 22 posterů. Můžeme se těšit na příští slovenský a český epileptologický sjezd, který bude současně s neurologickým sjezdem organizovat doc. MUDr. Eva Feketeová, Ph.D., v termínu 26.–28. 11. 2025 v Košicích.

Neurofyzilogický sjezd potvrdil široký záběh dnešní klinické neurofyzilogie, která kromě klasických elektrofyzilogických metod zahrnuje také invazivní intraoperační mapování a monitorování, klinická a experimentální intracerebrální záznam elektrické aktivity a metody multimodální a funkční magnetické rezonance. Kromě příspěvků referujících diagnostická vyšetření účastníci vyslechli i sdělení o studiích neinvazivní

mozkové stimulace, která se etabluje jako nová terapeutická metoda v neurologii i v psychiatrii. Čestnou Amblerovu přednášku přednesl doc. MUDr. Eduard Ehler, CSc., publikační cenu ČSKN letos obdržel Ing. Martin Lamoš, Ph.D., a cenu sekce pro funkční mapování mozku HuBraM Mgr. Lubomíra Nováková, Ph.D. Zaujaly i tradiční ranní Školy elektrofyzilogie – zatímco školy EEG věnované otázkám epilepsie zaujaly i účastníky paralelního sjezdu epileptologického. Organizací příštího neurofyzilogického sjezdu byl pověřen prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.; termín a místo jsou v jednání.

*Za organizační a programový výbor
prof. MUDr. Ing. Petr Hlušík, Ph.D.,
prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.,
MUDr. David Krýsl, Ph.D.*

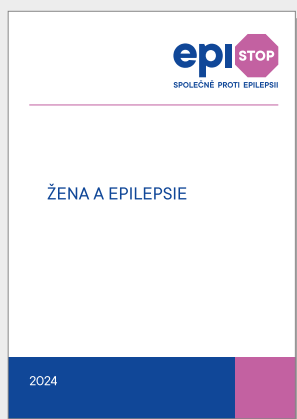
ŽENA A EPILEPSIE

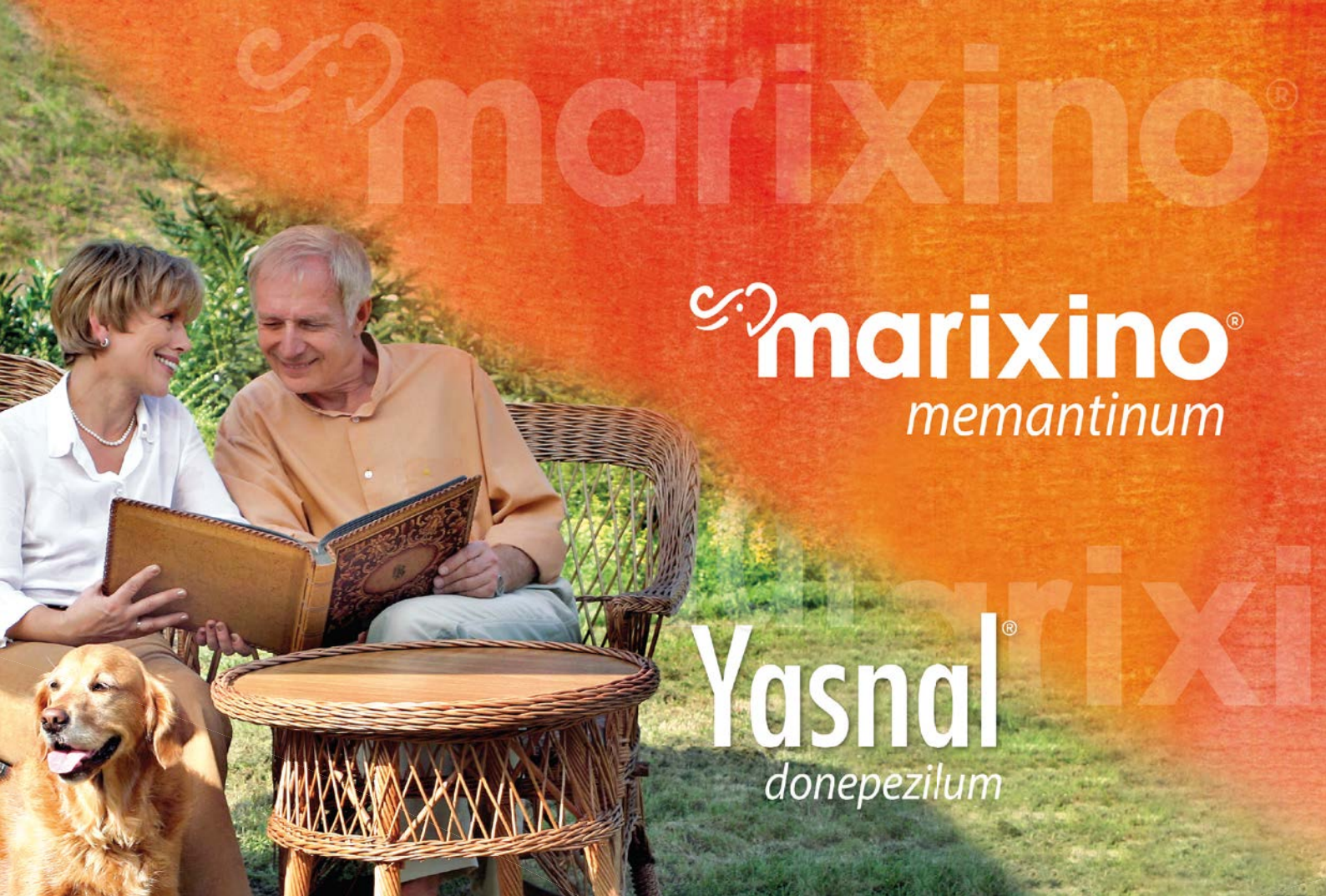
Více než 10 let od posledního vydání vznikla pod odbornou garancí MUDr. Jany Zárubové ve spolupráci předních epileptologů, neurologů i dětských neurologů, genetiků, gynekologů a porodníků, i neonatologů, očekávaná aktualizace publikace Žena a epilepsie.

Kniha má tři části věnované adolescenci, dospělosti a období menopauzy. Zásadní jsou informace o vysokém riziku poškození vývoje plodu dítěte v důsledku podávání valproátu i míra rizik dalších protizáchvatových léků v těhotenství, najdete v ní i cenné informace o vlivu pohlavních hormonů na průběh epilepsie, o působení protizáchvatových léků na hormonální regulace. Upozorňuje na interakce těchto léků s antikoncepcí, věnuje se problematice péče o ženy s epilepsií ve všech fázích těhotenství, v průběhu porodu i otázkám poporodního a laktčního období. Ženy s epilepsií, zejména v období plodnosti a těhotenství, by měly být pod drobnohledem vzdělaných, chápavých a sešnaných odborníků a strategie péče by se měla opírat o moderní poznatky.

Kniha je určena lékařům všech odborností, kteří se setkávají s pacientkami s tímto onemocněním, tj. především praktickým lékařům pro děti a dorost, praktickým lékařům pro dospělé, neurologům a dětským neurologům, gynekologům a porodníkům, neonatologům a pediatrům, endokrinologům i genetikům. Věříme, že naše publikace přispěje ke zlepšení kvality péče o dívky a ženy léčené pro epilepsii, a tím ke zvýšení jejich kvality života.

Publikaci v ceně 380 Kč je možné objednat u Mgr. Kateřiny Kolářové, email: katerina.kolarova@epistop.cz, tel. 602 268 320.





marixino[®]
memantimum

Yasnal[®]
donepezilum

Významný benefit kombinované terapie pro kognitivní funkce u pacientů se střední až závažnou Alzheimerovou chorobou v porovnání s monoterapií inhibitory acetylcholinesterázy (1,2,3)

YASNAL

Název přípravku: Yasnal 5 mg, Yasnal 10 mg, potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje 5 mg nebo 10 mg donepezilum hydrochloridum (což odpovídá 4,56 mg nebo 9,12 mg donepezilu). **Indikace:** Symptomatická léčba mírně až středně těžké Alzheimerovy demence. **Dávkování a způsob podání:** Zahajovací dávka je 5 mg donepezilu denně (podávaných v jedné dávce), užívání perorálně večer těsně před spaním. Dávka 5 mg denně se má podávat po dobu alespoň 1 měsíce. Po klinické vyhodnocení úspěšnosti měsíc trvající léčby dávkou 5 mg/den může být dávka přípravku Yasnal zvýšena na 10 mg/den (jednou denně). Maximální doporučená denní dávka je 10 mg. Léčba má být zahájena a kontrolována lékařem, který je odborníkem v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence. Diagnostika má být provedena v souladu s přijatými doporučeními (např. DSM IV, ICD 10). Léčba donepezilem má být zahájena pouze, pokud je k dispozici ošetřovatel, který bude pravidelně kontrolovat příjem léku pacientem. Údržovací léčba může pokračovat tak dlouho, dokud přetrvává terapeutický prospěch pro pacienta. Proto má být klinický prospěch donepezilu pravidelně přehodnocován. Přenesení léky má být zvaženo tehdy, pokud již nelze prokázat terapeutický účinek. Při přenesení léky pozitivní účinky donepezilu postupně mizí. Vzhledem k možnosti zvýšené expozice při lékové zátěži může být zvýšení dávky prováděno v závislosti na individuální snášenlivosti. Použití přípravku u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na donepezil hydrochlorid, deriváty piperidinu nebo na ktereolol pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Použití donepezilu u pacientů s těžkou Alzheimerovou demencí, jinými typy demence nebo jinými typy poruch paměti (např. pokles kognitivních funkcí související s věkem) nebylo zkoumáno. Je pravděpodobné, že donepezil jako inhibitor cholinesterázy, prohloubí v průběhu anestezie svalovou sukcinylcholinového typu. Inhibitory cholinesterázy mohou mít vagotonický vliv na srdeční tep (např. bradykardie). Možnost tohoto vlivu může být důležitá především u pacientů se «sick sinus syndromem» nebo jinými poruchami supraventrikulárního vedení, jako jsou sinoatriální nebo atrioventrikulární blok. Byly popsány synkopy a křeče. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QTc intervalu a torsade de pointes. Pacienti se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. pacienti s již prodělaným vředovým onemocněním nebo ti, kteří současně užívají nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), mají být sledováni ohledně symptomů. Přestože to nebylo při klinických studiích s donepezilem pozorováno, cholinomimetika mohou způsobit poruchu vyprazdňování močového měchýře. Cholinomimetika mají jistý potenciál vyvolávat generalizované křeče. Křeče však mohou být rovněž projevem Alzheimerovy choroby. Cholinomimetika mohou mít potenciál k exacerbaci nebo indukci extrapyramidových symptomů. V souvislosti s donepezilem byl velmi vzácně hlášen výskyt neuroleptického maligního syndromu. Inhibitory cholinesterázy mají být předepsány opatrně pacientům s astmatem nebo obstrukčním plicním onemocněním v anamnéze. Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Yasnal s jinými inhibitory acetylcholinesterázy a agonisty nebo antagonisty cholinergního systému. Přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Donepezil-hydrochlorid samotný ani kterýkoliv z jeho metabolitů neinhibuje u člověka metabolismus theofylinu, warfarinu, cimetidinu nebo digoxinu. Metabolismus donepezil-hydrochloridu není ovlivňován souběžným podáním digoxinu nebo cimetidinu. Ktereolazol (inhibitor CYP3A4) a chinidin (inhibitor 2D6), inhibují metabolismus donepezilu. Proto tyto a další CYP3A4 inhibitory, jako jsou itraconazol a erythromycin, a CYP2D6 inhibitory, jako je fluoxetin, mohou inhibovat metabolismus donepezilu. Induktory enzymů, jako jsou rifampicin, fenytoin, karbamazepin a alkohol mohou snižovat hladinu donepezilu. Donepezil-hydrochlorid může interagovat s léky, které mají anticholinergní aktivitu. Existuje také možnost synergetického působení při současném léčbě přípravky, jako je sukcinylcholin, dalšími látkami blokujícími nervosvalový přenos, cholinergními agonisty nebo beta blokátory, které mají vliv na vedení v srdci. Opatrnost je třeba při užívání donepezilu v kombinaci s jinými přípravky prodloužujícími QTc interval, např. antipsychotiky třídy IA (např. chinidin), antipsychotiky třídy II (např. amiodaron, sotalol), některá antidepresiva (např. citalopram, escitalopram, amitriptylin), jiná antipsychotika (např. deriváty fenothiazinu, sertralin, pimozid, ziprasidon), některá antibiotika (např. klaritromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin). **Těhotenství a kojení:** Pokud to není nezbytné nutně, nemá být donepezil během těhotenství podáván; ženy užívající donepezil nemají kojit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Demence může zhoršovat schopnost řídit nebo ovládat stroje. Donepezil může navíc způsobovat únavu, závrat a svalové křeče, zejména na začátku léčby nebo při zvyšování dávky. Ošetřující lékař musí u pacientů užívajících donepezil pravidelně vyhodnocovat schopnost řídit a obsluhovat složitá zařízení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou příjem, svalové křeče, únava, nevolnost, zvracení a insomnie. **Balení:** 28 tablet. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Uchování:** Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Dříve než přípravek předepíšete, seznámete se, prosím, s úplným zněním Souhrnných údajů o přípravcích (SPC).

Datum registrace: 26. 4. 2006. Držitel rozhodnutí o registraci: KRKA, d. d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: 5 mg: 06/166/06-C; 10 mg: 06/167/06-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Nepřetřžitá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/leciva-a-jine-produkty

MARIXINO

Název přípravku: Marixino 10 mg, Marixino 20 mg, potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje memantini hydrochloridum 10 mg nebo 20 mg, což odpovídá 8,31 mg nebo 16,62 memantinu. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou Alzheimerovy choroby. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dohlížena lékařem se zkušeností s diagnostikou a léčbou demence Alzheimerova typu. Podmínkou zahájení léčby je dostupnost pečovatele, který pravidelně sleduje užívání léčivého přípravku pacientem. Klinický přínos memantinu u snášenlivosti léčby pacientem mají být pravidelně posuzovány. Údržovací terapie memantinem může pokračovat, dokud je přínosná a pacientem snášena. Maximální denní dávka je 20 mg. Aby se snížilo riziko výskytu nežádoucích účinků, dosahuje se údržovací dávky postupným zvyšováním denní dávky po 5 mg týdně během prvních 3 týdnů léčby takto: Týden 1: Pacient užívá polovinu 10mg potahovanou tabletu (5 mg) denně po dobu 7 dnů. Týden 2: Pacient užívá jednu 10mg potahovanou tabletu (10 mg) denně po dobu 7 dnů. Týden 3: Pacient užívá jednu a půl 10mg potahovanou tabletu (15 mg) denně po dobu 7 dnů. Od týdně 4 dále: Pacient užívá dvě 10mg potahované tablety (20 mg) nebo jednu 20mg potahovanou tabletu denně. Doporučená údržovací dávka je 20 mg denně. Pro pacienty starší 65 let je doporučená dávka 20 mg denně. Pro podávání přípravku Marixino pediatrické populaci nejsou dostupné žádné údaje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 5–29 ml/min) má být denní dávka 10 mg. Pokud je tato dávka pacientem minimálně týdně dobře snášena, může být zvýšena na 20 mg denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 5–29 ml/min) má denní dávka být 10 mg. Podávání přípravku Marixino není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Přípravek má být podáván 1x denně pravidelně ve stejnou denní dobu s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na ktereolol pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Opatrnost je doporučována u pacientů s epilepsií, s předchozí anamnézou konvulzí nebo u pacientů s predispozičními faktory pro epilepsii. Je třeba se vyhnout současné léčbě antagonisty N-methyl-D-aspartátu (NMDA), jako jsou amantadin, ketamin nebo dextrometorfan. Pozor na přítomnost některých faktorů, jež mohou zvýšit přiř. Je zapotřebí opatrnosti u pacientů s nedávno prodělaným infarktem myokardu, nekompenzovaným městnavým selháním (VVHA-II-IV) nebo nekompenzovanou hypertenzí. Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktosy, vrozené deficience laktázy nebo glukosy-galaktosové malabsorpce by tento léčivý přípravek neměli užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě bez sodku. **Interakce:** L-dopa, dopaminomimní agonisté, anticholinergika, barbituráty, neuroleptika, myorelaxancia jako dantrolen nebo baklofen, amantadin, ketamin, dextrometorfan, fenytoin, cimetidin, ranitidin, prokainamid, chinidin, chinin, nikotin, hydrochlorothiazid, warfarin. **Těhotenství a kojení:** Memantinu se nemá v těhotenství užívat, pokud to není zcela nezbytné. Ženy užívající memantinu nemají kojit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Středně těžká až těžká forma Alzheimerovy choroby obvykle narušuje schopnost řízení motorových vozidel a omezující ovládní strojů. Navíc Marixino má malý nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, takže by ambulantní pacienti měli být upozorněni, aby vinouval řízení vozidel a ovládní strojů zvýšenou pozorností. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky byly: závratě, poruchy rovnováhy, bolest hlavy, zácpa, somnolence, hypertenze, hypersenzitivita na léčivý přípravek, dyspnoe, zvýšené hodnoty jaterních testů. **Balení:** 28 x 98 potahovaných tablet v sáčcích 10 mg nebo 20 mg. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

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

Datum registrace: 29. 4. 2013. Reg. č.: Marixino 10 mg (28 tbl): EU/1/13/820/002, (98 tbl): EU/1/13/820/011. Marixino 20 mg (28 tbl): EU/1/13/820/015; (98 tbl): EU/1/13/820/024. Držitel rozhodnutí o registraci: KRKA, d. d., Novo mesto, Slovinsko. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Nepřetřžitá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/leciva-a-jine-produkty

Literatura: 1. Gareri P, Putignano D, Castagna A et al. Retrospective study on the benefits of combined Memantine and cholinesterase inhibitor treatment in AGED Patients affected with Alzheimer's Disease: the MEMAGE study. J Alzheimers Dis. 2014;41(2):633–40. 2. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH a spol. FENS/ENS-EAN guideline of concomitant use of AChEi and memantine in moderate to severe AD. Eur J Neurol 2015; 22: 889–898. 3. Atri A a spol. Memantine in patients with AD receiving donepezil. Res & Ther 2013; 5:6.



Kesimpta®

ofatumumab

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

✓ **Setrvalá účinnost a příznivá bezpečnost^{1,3}**

✓ **Jednoduché dávkování (1x měsíčně)¹**

✓ **Subkutánní podání (Sensoready pero)
v domácím prostředí^{1*}**

✓ **Bez nutnosti hospitalizace,
premedikace a monitorace při podání¹**

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



SÍLA S ELEGANCÍ



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

Zkrácená informace • Kesimpta 20 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení: Jedno předplněné pero obsahuje ofatumumabum 20 mg v 0,4 ml roztoku (50 mg/ml). **Indikace:** Přípravek Kesimpta je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování:** Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánní injekcí s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2, pokračující následným měsíčním dávkováním, počínaje týdnem 4. Pokud dojde k vynechání injekce, má být podána co nejdříve bez čekání na další plánovanou dávku. Následující dávky mají být podávány v doporučených intervalech. Tento léčivý přípravek je určen k samoaplikaci pacientem subkutánní injekcí. Obvyklými místy pro podání subkutánní injekce jsou břicho, stehno a horní část paže. První injekce má být aplikována pod vedením zdravotnického pracovníka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu, závažná aktivní infekce až do jejího odeznění, známá aktivní malignita. **Zvláštní upozornění/varování:** *Reakce související s injekcí: Pacienti mají být informováni, že se mohou vyskytnout systémové reakce související s injekcí (SIRR), obvykle do 24 hodin a převážně po první injekci. Příznaky zahrnují horečku, bolest hlavy, 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 kterékoliv 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). Progressivní 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